

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

- **COMBIART-DT 40/240, comprimé dispersible :**
- **COMBIART-DT 60/360, comprimé dispersible.**

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

COMBIART-DT 40/240, comprimé dispersible

| | |
|-------------------|-----------|
| Artéméther..... | 40,00 mg |
| Luméfantine..... | 240,00 mg |
| Excipients q.s.p. | |

COMBIART-DT 60/360, comprimé dispersible

| | |
|-------------------|-----------|
| Artéméther..... | 60,00 mg |
| Luméfantine..... | 360,00 mg |
| Excipients q.s.p. | |

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé dispersible de forme ronde biconvexe de couleur jaune, les deux faces étant unies.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement de l'accès palustre non compliqué à *Plasmodium falciparum* chez les patients pesant de 15 kg à moins de 25 kg ou 35 kg et plus.

Il conviendra de prendre en considération les recommandations en vigueur pour une utilisation adaptée des traitements antipaludiques.

4.2. Posologie et mode d'administration

Utilisation orale.

Le traitement doit être administré au moment du diagnostic initial ou au début des symptômes. Il est préférable que le patient ait un test diagnostique positif avant l'administration.

Posologie

Enfants pesant de 15 kg à moins de 25 kg :

Un comprimé doit être pris deux fois par jour pendant trois jours (total six doses).

- La première dose doit être suivie d'une seconde dose après 8 heures.
- Les deux jours suivants, les doses de **COMBIART-DT comprimé dispersible 40/240** doivent être administrées deux fois par jour, matin et soir (c'est-à-dire à 12 heures d'intervalle).

Enfant de 25 kg à moins de 35 kg

Un comprimé doit être pris deux fois par jour pendant trois jours (six doses au total) :

- la première dose devant être suivie d'une seconde dose après 8 heures.
- Les deux jours suivants, les doses de **COMBIART-DT comprimé dispersible 60/360** doivent être administrées deux fois par jour, matin et soir (c'est-à-dire à 12 heures d'intervalle).

Patients pesant 35 kg et plus :

Deux comprimés doivent être pris deux fois par jour pendant trois jours (total de six doses de deux comprimés chacune).

- La première dose doit être suivie d'une seconde dose après 8 heures.
- Les deux jours suivants, les doses de **COMBIART-DT comprimé dispersible 40/240** doivent être administrées deux fois par jour, matin et soir (c'est-à-dire à 12 heures d'intervalle).

Sujets âgés

Aucune information ne suggère que la posologie chez les patients de plus de 65 ans doit être différente de celle chez les jeunes adultes.

Insuffisance rénale ou hépatique

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique. Cependant, la prudence est de mise lors de l'administration de **COMBIART-DT** comprimé dispersible à des patients présentant des problèmes rénaux ou hépatiques graves.

Patients pédiatriques pesant moins de 15 kg

Des ajustements de dose appropriés ne peuvent pas être réalisés avec ces produits. D'autres formulations contenant des quantités différentes d'artéméther/luméfantrine sont disponibles pour ces patients.

Mode d'administration

Comprimés dispersible pour une administration par voie orale.

Afin d'améliorer l'absorption des principes actifs, **COMBIART-DT** doit être pris au cours d'un repas ou avec une boisson lactée (voir rubrique 5.2). **COMBIART-DT** pourra être utilisé avec de l'eau en cas d'intolérance alimentaire, mais l'exposition systémique risque alors d'être diminuée. En cas de vomissements dans l'heure qui suit la prise, une dose complète sera réadministrée.

Si une dose est oubliée, elle doit être prise dès que l'on s'en rend compte, puis le schéma thérapeutique recommandé doit être poursuivi jusqu'à la fin du traitement.

Pour l'administration chez les jeunes enfants et les nourrissons, le(s) comprimé(s) pourront être écrasés.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ;
- Paludisme sévère selon la définition de l'OMS* ;

- Traitement concomitant par un médicament métabolisé par le cytochrome CYP2D6 (tel que le métoprolol, l'imipramine, l'amitriptyline, la clomipramine) ;
- Antécédents familiaux de mort subite ou antécédents de QTc long congénital, ou tout autre facteur de risque d'augmentation de l'intervalle QTc ;
- Traitement concomitant par d'autres médicaments susceptibles de favoriser l'allongement de l'intervalle QTc (proarythmiques) tels que :
 - Antiarythmiques de classe IA et III ;
 - Neuroleptiques, antidépresseurs ;
 - Macrolides, fluoroquinolones, imidazolés et antifongiques triazolés ;
 - Certains antihistaminiques non sédatifs (terfénaire, astémizole) ;
 - Cisapride ;
 - Flécaïnide.
- Antécédents de troubles du rythme cardiaque symptomatiques, de bradycardie cliniquement significative ou insuffisance cardiaque congestive avec diminution de la fraction d'éjection systolique du ventricule gauche ;
- Anomalies du ionogramme sanguin, tels que hypokaliémie ou hypomagnésémie ;
- Traitement concomitant par de puissants inducteurs du CYP3A4 tels que la rifampicine, la carbamazépine, la phénytoïne, le millepertuis (*Hypericum perforatum*).

*Présence d'un ou plusieurs signes clinique ou biologique suivant :

Manifestations cliniques : prostration ; troubles de la conscience ou coma profond ; difficultés d'alimentation ; respiration profonde, détresse respiratoire (respiration en état d'acidose) ; convulsions multiples ; collapsus circulatoire ou choc, œdème pulmonaire (signes radiologiques) ; saignements anormaux ; ictère ; hémoglobinurie.

Analyses biologiques : anémie normocytaire sévère ; hémoglobinurie ; hypoglycémie ; acidose métabolique ; insuffisance rénale ; hyperlactatémie ; hyperparasitémie.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Il n'est pas recommandé d'utiliser **COMBIART-DT** pendant le premier trimestre de la grossesse dans les situations où d'autres antipaludiques adaptés et efficaces sont disponibles (voir rubrique 4.6).

COMBIART-DT n'a pas été évalué dans le traitement du paludisme sévère, notamment neuropaludisme ou autres manifestations sévères tels qu'œdème pulmonaire ou insuffisance rénale.

Les données de tolérance et d'efficacité étant limitées, il convient de ne pas administrer **COMBIART-DT** en association à un autre médicament antipaludique (voir rubrique 4.5), sauf si la situation ne permet pas d'envisager une thérapeutique alternative. Cependant, si l'état d'un patient se dégrade sous **COMBIART-DT**, un autre traitement antipaludique doit être instauré sans délai. Dans ce cas, une surveillance électrocardiographique est recommandée et des mesures devront être prises pour corriger d'éventuels troubles électrolytiques.

Il convient de prendre en considération la demi-vie d'élimination longue de la luméfantrine lors de l'administration de quinine à des patients traités préalablement par **COMBIART-DT**.

En cas d'administration de quinine après **COMBIART-DT**, une surveillance étroite de l'ECG est recommandée (voir rubrique 4.5).

Si **COMBIART-DT** est administré après la prise de méfloquine, les apports alimentaires devront être étroitement surveillés (voir rubrique 4.5).

Chez les patients traités préalablement par l'halofantrine, il est recommandé de respecter un délai d'au moins un mois après la dernière prise d'halofantrine avant l'administration de **COMBIART-DT**.

COMBIART-DT n'est pas indiqué, et n'a pas été évalué, pour la prophylaxie du paludisme.

COMBIART-DT doit être utilisé avec précaution chez les patients traités par des médicaments antirétroviraux (ARV) car la diminution des concentrations d'artéméther, de dihydroartémisinine (DHA) et/ou de luméfántrine peut aboutir à une diminution de l'efficacité antipaludique de **COMBIART-DT** (voir rubrique 4.5).

Comme d'autres antipaludiques (tels que : l'halofantrine, la quinine et la quinidine), **COMBIART-DT** peut entraîner un allongement de l'intervalle QT (voir rubrique 5.1).

La prudence est recommandée en cas d'association de **COMBIART-DT** avec des médicaments présentant un effet inhibiteur, inducteur modéré ou compétitif sur le CYP3A4 en raison de la possibilité d'une modification de l'effet thérapeutique des médicaments associés. Les médicaments ayant un effet combiné inhibiteur/inducteur sur le CYP3A4, en particulier les médicaments antirétroviraux tels que les inhibiteurs de la protéase du VIH et les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse doivent être utilisés avec précaution chez les patients traités par **COMBIART-DT** (voir rubriques 4.5 et 5.2).

La prudence est recommandée lors de la prise concomitante de **COMBIART-DT** avec des contraceptifs hormonaux. **COMBIART-DT** peut diminuer l'efficacité des contraceptifs hormonaux. Par conséquent, il doit être conseillé aux patientes prenant des contraceptifs hormonaux par voie orale, dispositif transdermique ou tout autre contraceptif hormonal systémique, d'utiliser une méthode contraceptive supplémentaire non hormonale pendant environ un mois (voir rubrique 4.5). Si l'intolérance alimentaire persiste pendant le traitement, une surveillance étroite est recommandée en raison d'un risque plus élevé d'échec du traitement.

Insuffisants rénaux

Il n'a pas été mené d'étude spécifique au sein de cette population. La luméfántrine, l'artéméther et la dihydroartémisinine ne sont pas excrétés de façon significative par voie rénale dans les études conduites chez des volontaires sains et l'expérience clinique est limitée. Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale. La prudence est recommandée en cas d'insuffisance rénale sévère. Une surveillance électrocardiographique (ECG) et une surveillance de la kaliémie sont recommandées.

Insuffisants hépatiques

Il n'a pas été mené d'étude spécifique au sein de cette population. Chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique sévère, une augmentation cliniquement significative de l'exposition à l'artéméther et à la luméfántrine et/ou à leurs métabolites ne peut être exclue. Par conséquent, la prudence est requise pour le choix de la dose chez les patients insuffisants hépatiques sévères (voir rubrique 5.2). Une surveillance électrocardiographique (ECG) et une surveillance de la kaliémie sont recommandées. Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée.

Réinfestations

Chez un nombre limité de patients résidant en zone d'endémie, une seconde cure de **COMBIART-DT** s'est montrée efficace en traitement d'un nouvel accès par réinfestation. Néanmoins, en l'absence de donnée de cancérogénèse et de recul clinique suffisant, l'administration de plus de 2 cures consécutives ne peut être recommandée.

Excipient à effet notoire :

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

Associations contre-indiquées

Interactions avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc

COMBIART-DT est contre-indiqué avec l'administration concomitante de médicaments (ils peuvent causer des allongements de l'intervalle QTc et des torsades de pointes) tels que : les antiarythmiques de classe IA et III, les neuroleptiques et les antidépresseurs, certains antibiotiques appartenant aux classes suivantes : macrolides, fluoroquinolones, imidazolés, et agents antifongiques triazolés, certaines antihistamines non sédatives (terfénaire, astémizole), cisapride, flécaïnide (voir rubrique 4.3).

Interactions avec des médicaments métabolisés par le CYP2D6

Une inhibition du cytochrome CYP2D6 par la luméfántrine a été observée au cours des études menées *in vitro*. Cette observation peut être prédictive d'un éventuel retentissement clinique lors de l'administration de produits ayant une marge thérapeutique étroite. L'administration concomitante de **COMBIART-DT** avec des médicaments métabolisés par cette isoenzyme (par exemple les neuroleptiques, le métoprolol, et les antidépresseurs tricycliques tels que l'imipramine, l'amitriptyline et la clomipramine) est ainsi contre-indiquée (voir rubrique 4.3 et 5.2).

Interactions avec de puissants inducteurs du CYP3A4 tels que la rifampicine

L'administration par voie orale de rifampicine (dose de 600 mg par jour), un puissant inducteur du CYP3A4, avec des comprimés de **COMBIART-DT** (6 doses réparties sur 3 jours) chez six patients adultes co-infectés par le VIH-1 et la tuberculose sans être atteints par le paludisme a entraîné une diminution significative de l'exposition à l'artéméthér (89%), à la DHA (85%) et à la luméfántrine (68%) par comparaison aux valeurs d'exposition après la prise de **COMBIART-DT** seul. L'utilisation concomitante de puissants inducteurs du CYP3A4 tels que la rifampicine, la carbamazépine, la phénytoïne, le millepertuis est contre-indiquée avec la prise de **COMBIART-DT** (voir rubrique 4.3). Les médicaments inducteurs ne doivent pas être administrés pendant au moins un mois après la prise de **COMBIART-DT**, à moins que le prescripteur ne juge que le traitement par **COMBIART-DT** soit indispensable.

Associations déconseillées

Interactions avec d'autres médicaments antipaludiques (voir rubrique 4.4)

Les données de sécurité d'emploi et d'efficacité étant limitées, **COMBIART-DT** ne doit pas être administré en association à un autre médicament antipaludique, sauf si la situation ne permet pas d'envisager une thérapeutique alternative (voir rubrique 4.4).

Si **COMBIART-DT** est administré après une administration de méfloquine ou de quinine, une étroite surveillance des apports alimentaires (pour la méfloquine) ou de l'ECG (pour la quinine) est recommandée. Il convient de prendre en considération la demi-vie d'élimination longue de la luméfántrine lors de l'administration de quinine chez les patients traités préalablement par

COMBIART-DT. Chez les patients traités préalablement par l'halofantrine, un délai d'au moins un mois après la dernière prise d'halofantrine doit être respecté avant l'administration de **COMBIART-DT** (voir rubrique 4.4).

Méfloquine

Une étude d'interaction médicamenteuse a été effectuée chez des volontaires sains avec l'administration de 6 doses de **COMBIART-DT** réparties sur 60 heures. La cure de **COMBIART-DT** était débutée 12 h après l'achèvement d'une cure de 3 doses de méfloquine ou de placebo. Les concentrations plasmatiques de méfloquine déterminées à partir de l'adjonction de **COMBIART-DT** n'étaient pas différentes de celles observées chez des patients ayant reçu un placebo après une cure de méfloquine.

Un traitement préalable par méfloquine n'a pas eu d'effet sur les concentrations plasmatiques d'artéméther ou sur le rapport des concentrations plasmatiques artéméther/dihydroartémisinine, mais une réduction significative des taux plasmatiques de luméfantrine a été observée, due probablement à une diminution de son absorption, elle-même secondaire à une diminution de la production biliaire induite par la méfloquine. Il doit être conseillé aux patients de prendre **COMBIART-DT** au cours d'un repas pour compenser la diminution de la biodisponibilité.

Quinine

Une étude d'interaction menée chez des hommes volontaires sains n'a pas révélé de modification des concentrations plasmatiques de luméfantrine et de quinine lorsque la quinine intraveineuse (10 mg/kg en 2 heures) était administrée de façon séquentielle 2 heures après la dernière dose (6^{ème} dose) de **COMBIART-DT** (de manière à atteindre simultanément les concentrations plasmatiques maximales de luméfantrine et de quinine). Les taux plasmatiques d'artéméther et de dihydroartémisinine (DHA) retrouvés étaient diminués. Dans cette étude, l'administration de **COMBIART-DT** chez 14 sujets n'a pas entraîné d'effet sur l'intervalle QTc. La perfusion de quinine en monothérapie chez 14 autres sujets a induit un allongement transitoire de l'intervalle QTc, compatible avec les effets cardiotoxiques connus avec la quinine. Cet effet était retrouvé légèrement, mais significativement, supérieur lorsque la quinine intraveineuse a été administrée après **COMBIART-DT** à 14 autres sujets. Il semble donc que le risque inhérent d'allongement de l'intervalle QTc associé à la quinine intraveineuse ait été majoré par l'administration préalable de **COMBIART-DT**.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

*Interactions affectant l'utilisation de **COMBIART-DT***

Interactions avec les inhibiteurs du CYP3A4

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.

Kétoconazole

L'administration concomitante de kétoconazole par voie orale et de **COMBIART-DT** chez des volontaires sains adultes a entraîné une augmentation modérée (d'un facteur 2 ou moins) de l'exposition systémique à l'artéméther, à la DHA et à la luméfantrine. Cette augmentation de l'exposition systémique à chacun des antipaludiques n'a pas été associée à une augmentation des effets indésirables ou des modifications des paramètres électrocardiographiques. Sur la base de cette étude, l'adaptation de la dose de **COMBIART-DT** n'apparaît pas utile lors de l'administration concomitante avec du kétoconazole ou avec d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4 chez des patients impaludés par *P. falciparum*.

COMBIART-DT doit être utilisé avec précaution avec les médicaments qui inhibent le CYP3A4 et est contre-indiqué avec les médicaments qui sont également connus pour allonger l'intervalle QTc (voir

rubrique 4.3 Contre-indications), en raison de la possibilité d'augmentation des concentrations de luméfántrine pouvant conduire à un allongement de l'intervalle QT.

Interactions avec les inducteurs de CYP3A4 faibles à modérés

L'administration concomitante de **COMBIART-DT** avec des inducteurs modérés du CYP3A4 peut entraîner une diminution des concentrations d'artéméther et/ou luméfántrine et la perte de l'efficacité antipaludique (voir rubrique 4.4).

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

L'artéméther et la luméfántrine sont tous deux métabolisés par le CYP3A4. Les ARV tels que les inhibiteurs de la protéase et les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse sont connus pour avoir des profils d'activité variables d'inhibition, d'induction ou de compétition sur le CYP3A4. **COMBIART-DT** doit être utilisé avec précaution chez les patients sous antirétroviraux car une diminution des concentrations d'artéméther, de DHA, et/ou de luméfántrine peut entraîner une diminution de l'efficacité antipaludique de **COMBIART-DT**, et une augmentation des concentrations de luméfántrine peut entraîner un allongement de l'intervalle QT (voir rubrique 4.4).

Lopinovir/ritonavir

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

Névirapine

Dans une étude clinique chez des adultes infectés par le VIH, la névirapine a significativement réduit le C_{max} médian et l'aire sous la courbe (ASC) de l'artéméther d'approximativement 61% et 72% respectivement, et réduit le C_{max} médian et l'ASC de la dihydroartémisinine d'approximativement 45% et 37% respectivement.

Le C_{max} et l'ASC de la luméfántrine n'ont pas été réduits par la névirapine. L'artéméther et la luméfántrine ont réduit le C_{max} médian et l'ASC de la névirapine d'approximativement 43% et 46% respectivement.

Efavirenz

L'efavirenz diminue les expositions à l'artéméther, la DHA et la luméfántrine d'approximativement 50%, 45% et 20% respectivement. Les expositions à l'efavirenz ne sont pas significativement modifiées par l'utilisation concomitante de **COMBIART-DT**.

Associations à prendre en compte

Interactions avec des médicaments métabolisés par les enzymes du CYP450

L'administration concomitante de **COMBIART-DT** avec des substrats du CYP3A4 peut entraîner une diminution de la concentration des substrats et une potentielle perte de leur efficacité. Les études cliniques menées chez l'homme ont montré que l'artémisinine pouvait exercer un effet inducteur sur le CYP3A4 et le CYP2C19 et un effet inhibiteur sur le CYP2D6 et le CYP1A2. Même si les effets observés étaient de faible amplitude dans la majorité des cas, il est possible que ces effets entraînent une modification de l'effet thérapeutique des médicaments métabolisés essentiellement par l'action de ces enzymes (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Interactions avec les contraceptifs hormonaux

Des études menées in vitro n'ont pas montré d'induction du métabolisme de l'éthinylestradiol et du lévonorgestrel par l'artéméther, la DHA ou la luméfántrine. Cependant, il a été rapporté que

l'artéméther induit faiblement l'activité du CYP2C19, CYP2B6 et CYP3A dans la population humaine. Par conséquent, **COMBIART-DT** peut potentiellement réduire l'efficacité des contraceptifs hormonaux. Les femmes utilisant des contraceptifs hormonaux par voie orale, dispositif transdermique ou autre contraceptif hormonal systémique doivent utiliser une méthode contraceptive supplémentaire non hormonale pendant environ un mois (voir rubriques 4.4 et 4.6).

Interactions médicament-aliments/boissons

COMBIART-DT doit être pris au cours des repas ou avec une boisson riche en graisses telle que le lait afin d'améliorer l'absorption de l'artéméther et de la luméfantrine (voir rubrique 4.2). Le jus de pamplemousse doit être utilisé avec précaution pendant le traitement par **COMBIART-DT**. L'administration d'artéméther avec du jus de pamplemousse chez des adultes sains a entraîné un doublement de l'exposition systémique à la molécule mère.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Les femmes utilisant des contraceptifs hormonaux par voie orale, dispositif transdermique ou autre contraceptif hormonal systémique doivent utiliser une méthode contraceptive supplémentaire non hormonale pendant environ un mois (voir rubrique 4.4).

Grossesse

Une méta-analyse d'études observationnelles incluant plus de 500 femmes ayant été exposées à l'artéméther-luméfantrine au cours du premier trimestre de grossesse, a évalué les grossesses pathologiques. Les données ont montré que, comparé à la quinine, le traitement par l'artémisinine, y compris l'artéméther-luméfantrine, n'était pas associé à un risque accru de fausse couche, de mortinatalité ou d'anomalies congénitales. Cependant, en raison des limites de ces études, le risque d'aboutir à une grossesse pathologique chez les femmes ayant été exposées à l'artéméther-luméfantrine en début de grossesse ne peut être exclu.

Les données de sécurité d'emploi des études dédiées à la grossesse incluant plus de 1200 femmes enceintes ayant été exposées à l'artéméther-luméfantrine au cours du deuxième ou troisième trimestre n'ont pas montré d'augmentation en termes de grossesse pathologique ou d'effet tératogène par rapport aux taux habituels.

Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Il n'est pas recommandé d'utiliser **COMBIART-DT** pendant le premier trimestre de la grossesse dans les situations où d'autres antipaludiques adaptés et efficaces sont disponibles (voir rubrique 4.4).

Cependant, le traitement ne doit pas être différé dans les situations où le pronostic vital est engagé si d'autres antipaludiques efficaces ne sont pas disponibles.

Pendant les deuxième et troisième trimestres de la grossesse, le traitement par **COMBIART-DT** sera envisagé si le bénéfice escompté pour la mère est supérieur au risque potentiel pour le fœtus.

Allaitement

Les données chez l'animal suggèrent un passage dans le lait maternel mais aucune donnée clinique humaine n'est disponible. Les femmes traitées par **COMBIART-DT** ne doivent pas allaiter pendant leur traitement. Du fait de la longue demi-vie d'élimination de la luméfantrine (2 à 6 jours), il est recommandé de respecter un délai d'au moins une semaine après la dernière prise de **COMBIART-DT** avant de reprendre l'allaitement, sauf si les bénéfices potentiels pour la mère et l'enfant sont supérieurs aux risques du traitement par **COMBIART-DT**.

Fertilité

Aucune information n'est disponible concernant les effets de **COMBIART-DT** sur la fertilité humaine (voir rubrique 5.3).

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

Il conviendra d'informer les patients du risque d'étourdissements ou d'asthénie lié à la prise de **COMBIART-DT** pouvant rendre dangereuse la conduite ou l'utilisation de machines.

4.8. Effets indésirables

La tolérance de **COMBIART-DT** a été évaluée au cours de 20 études cliniques incluant plus de 3500 patients. Un total de 1810 adultes et adolescents de plus de 12 ans ainsi que 1788 nourrissons et enfants âgés de 12 ans ou moins ont été traités par **COMBIART-DT** au cours des essais cliniques. Les effets indésirables rapportés au cours des études cliniques et depuis la commercialisation sont listés ci-dessous selon des classes de systèmes d'organes.

Les effets indésirables sont classés par fréquence dans chaque classe (selon la classification MedDRA) : Très fréquent ($\geq 1/10$ cas); fréquent ($\geq 1/100$ cas, $< 1/10$ cas); peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ cas, $< 1/100$ cas); rare ($\geq 1/10\ 000$ cas, $< 1/1\ 000$ cas); très rare ($< 1/10\ 000$ cas), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1 : Fréquence des effets indésirables

| | Adultes et adolescents de plus de 12 ans | Nourrissons et enfants âgés de 12 ans ou moins (estimation d'incidence) |
|---|---|--|
| Affections hématologiques et du système lymphatique | | |
| Anémie hémolytique retardée [#] | Fréquence indéterminée | Fréquence indéterminée |
| Affections du système immunitaire | | |
| Réactions d'hypersensibilité | Fréquence indéterminée | Rare |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | | |
| Perte d'appétit | Très fréquent | Très fréquent (16,8 %) |
| Affections psychiatriques | | |
| Troubles du sommeil | Très fréquent | Fréquent (6,4 %) |
| Insomnie | Fréquent | Peu fréquent |
| Affections du système nerveux | | |
| Céphalées | Très fréquent | Très fréquent (17,1 %) |
| Étourdissements | Très fréquent | Fréquent (5,5 %) |
| Paresthésies | Fréquent | - |
| Ataxie, hypoesthésie | Peu fréquent | - |
| Somnolence | Peu fréquent | Peu fréquent |
| Mouvements cloniques | Fréquent | Peu fréquent |
| Affections cardiaques | | |
| Palpitations | Très fréquent | Fréquent (1,8 %) |
| Allongement de l'intervalle QT sur l'électrocardiogramme | Fréquent | Fréquent (5,3 %) |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales | | |
| Toux | Fréquent | Très fréquent (22,7 %) |
| Affections gastro-intestinales | | |
| Vomissements | Très fréquent | Très fréquent (20,2 %) |

| | | |
|--|------------------------|------------------------|
| Douleurs abdominales | Très fréquent | Très fréquent (12,1 %) |
| Nausées | Très fréquent | Fréquent (6,5 %) |
| Diarrhées | Fréquent | Fréquent (8,4 %) |
| Affections hépatobiliaires | | |
| Anomalies du bilan hépatique | Peu fréquent | Fréquent (4,1 %) |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | | |
| Rash | Fréquent | Fréquent (2,7 %) |
| Prurit | Fréquent | Peu fréquent |
| Urticaire | Peu fréquent | Peu fréquent |
| Angioedème* | Fréquence indéterminée | Fréquence indéterminée |
| Affections musculo-squelettiques et systémiques | | |
| Arthralgies | Très fréquent | Fréquent (2,1 %) |
| Myalgies | Très fréquent | Fréquent (2,2 %) |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | | |
| Asthénie | Très fréquent | Fréquent (5,2 %) |
| Fatigue | Très fréquent | Fréquent (9,2 %) |
| Troubles de la marche | Fréquent | - |

* : Ces effets indésirables ont été rapportés depuis la commercialisation. Ces effets rapportés spontanément étant issus d'une population de taille inconnue, il est difficile d'estimer leur fréquence.

: A été rapportée jusqu'à quelques semaines après l'arrêt du traitement.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration.

4.9. Surdosage

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

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

Effets pharmacodynamiques

COMBIART-DT est une association fixe d'artéméther et de luméfantrine en proportion respective de 1 pour 6. Chacun des principes actifs exerce une activité au niveau de la vacuole digestive du parasite où ils semblent altérer la transformation de l'hème, produit de dégradation de l'hémoglobine toxique pour le parasite, en hémozoïne non toxique, pigment du *Plasmodium*. La luméfantrine semble interférer avec la polymérisation intraparasitaire. L'artéméther agit par l'intermédiaire des radicaux libres toxiques produits à la suite du clivage de la liaison endoperoxyde catalysé par le fer intraparasitaire de l'hème. L'artéméther et la luméfantrine bloquent ensuite la synthèse d'acides nucléiques et de protéines intraparasitaires. Il a été reporté que **COMBIART-DT** a une activité puissante dans l'élimination des gamétocytes.

En 2015, la résistance aux artémisinines a émergé en Asie du Sud-Est. Les études avec **COMBIART-DT** dans cette région ont montré un délai dans l'élimination des parasites (se manifestant par une proportion plus élevée de patients atteints de parasitémie au Jour 3 après l'initiation du traitement), bien que l'efficacité globale mesurée par les taux de guérison après 28 jours reste élevée (OMS 2014). En Afrique, seuls des rapports isolés sur le délai d'élimination des parasites sont disponibles et aucune tendance claire de développement de résistance n'a été observée.

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

L'efficacité de **COMBIART-DT** a été évaluée dans le traitement de l'accès palustre non compliqué (défini comme un paludisme symptomatique à *Plasmodium falciparum* sans signe ni symptôme traduisant un paludisme sévère ou sans mise en évidence d'un dysfonctionnement d'un organe vital) dans cinq études avec administration en 6 prises et dans une étude comparant une administration en 6 prises avec une administration en 4 prises. La densité parasitaire initiale variait entre 500/µl – 200 000/ µl (parasitémie comprise entre 0,01% et 4%) chez la majorité des patients. Les études ont été menées chez des adultes et des enfants (poids corporel ≥5 kg), sains (hormis l'accès palustre) partiellement immunisés ou non immunisés présentant un paludisme non compliqué en Thaïlande, Afrique Sub-saharienne, Europe et Amérique du Sud.

Les critères d'efficacité étaient :

- Taux de guérison à 28 jours, proportion de patients présentant une élimination des parasites asexués en 7 jours sans recrudescence au jour 28 ;
- Délai d'élimination du parasite (PCT), défini comme le temps entre la première prise et la première disparition totale et continue du parasite asexué se prolongeant pendant au moins 48 heures ;
- Délai d'élimination de la fièvre (FCT), défini comme le temps entre la première prise et le moment où la température corporelle descend en dessous de 37,5°C et reste en dessous de 37,5°C pendant au moins 48h (seulement pour les patients ayant une température > à 37,5°C initialement).

Dans la population en intention de traiter modifiée (mITT) ont été inclus tous les patients présentant un diagnostic confirmé de paludisme et ayant reçu au moins une dose du médicament étudié. Les patients évaluable sont généralement tous les patients qui ont eu une évaluation parasitologique au jour 7 et au jour 28 ou étant en échec thérapeutique au jour 28. Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Tableau 2 : Résultats de l'efficacité clinique

| Etude N° : | Âge | Taux de guérison à 28 jours ¹ n/N (%) chez les patients évaluable corrigé par PCR | FCT ² médian [25 ^e , 75 ^e percentile] | PCT ² médian [25 ^e , 75 ^e percentile] | Année/ Lieu d'étude |
|---------------------|---------------|--|--|--|---------------------------|
| A025 ⁴ | 3-62 ans | 93/96 (96,9) | n ³ =59 35 heures [20, 46] | n=118 44 heures [22, 47] | 1996-97 Thaïlande |
| A026 | 2-63 ans | 130/133 (97,7) | n ³ =87 22 heures [19, 44] | NA | 1997-98 Thaïlande |
| A028 | 12-71 ans | 148/154 (96,1) | n ³ =76 29 heures [8, 51] | n=164 29 heures [18, 40] | 1998-99 Thaïlande |
| A2401 | 16-66 ans | 119/124 (96,0) | n ³ =100 37 heures [18, 44] | n=162 42 heures [34, 63] | 2001-05 Europe, Colombie |
| A2403 | 2 mois-9 ans | 289/299 (96,7) | n ³ =309 8 heures [8, 24] | n=310 24 heures [24, 36] | 2002-03 3 pays en Afrique |
| B2303 ^{CT} | 3 mois-12 ans | 403/419 (96,2) | n ³ =323 8 heures [8, 23] | n=452 35 heures [24, 36] | 2006-07 5 pays en Afrique |
| B2303 ^{DT} | 3 mois-12 ans | 394/416 (94,7) | n ³ =311 8 heures [8, 24] | n=446 34 heures [24, 36] | 2006-07 5 pays en Afrique |

¹ Taux d'efficacité et de guérison basé sur l'examen microscopique d'un frottis sanguin

² Population mITT

³ Seulement pour les patients ayant une température corporelle >37,5°C

⁴ Seulement les données du groupe ayant reçu 6 prises sur 60 heures sont présentées

^{CT} –**COMBIART-DT**, comprimés administrés sous forme écrasée

^{DT} –**COMBIART-DT**, comprimés dispersibles

COMBIART-DT n'est pas indiqué, et n'a pas été évalué, dans le traitement du paludisme à *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae* ou *Plasmodium ovale*, bien qu'au cours des études cliniques, certains patients présentaient une co-infestation à *Plasmodium falciparum* et *Plasmodium vivax* avant la mise en route du traitement. Chez 319 patients adultes pour lesquels des gamétoocytes étaient présents, le délai médian d'élimination des gamétoocytes avec **COMBIART-DT** était de 96 heures. **COMBIART-DT** est actif sur les schizontes sanguins de *Plasmodium vivax* mais pas sur les hypnozoïtes intrahépatiques.

Population pédiatrique

Trois études ont été conduites.

L'étude A2403 a été conduite en Afrique chez 310 nourrissons et enfants âgés de 2 mois à 9 ans, pesant entre 5 et 25 kg, ayant une température axillaire $\geq 37,5^\circ\text{C}$. Les résultats des taux de guérison à 28 jours (corrigé par PCR), le temps médian d'élimination du parasite (PCT) et le temps médian d'élimination de la fièvre (FCT) sont rapportés dans le tableau 3 ci-dessous.

L'étude B2303 a été menée en Afrique chez 452 nourrissons et enfants, âgés entre 3 mois et 12 ans, pesant entre 5 et 35 kg, avec une fièvre ($\geq 37,5^\circ\text{C}$ au niveau axillaire ou $\geq 38^\circ\text{C}$ au niveau rectal) ou un antécédent de fièvre dans les précédentes 24 heures. Cette étude a comparé les comprimés après écrasement avec les comprimés dispersibles. Les résultats du taux de guérison à 28 jours (corrigé par PCR), le temps médian d'élimination du parasite (PCT) et le temps médian d'élimination de la fièvre (FCT) sont rapportés dans le tableau 3 ci-dessous.

Tableau 3 Efficacité clinique en fonction du poids dans les études pédiatriques

| Étude N : Catégorie de poids | PCT¹ médian [25^e, 75^e percentile] | Taux de guérison à 28 jours² n/N (%) chez les patients évaluables corrigé par PCR |
|---|---|---|
| Etude A2403 | | |
| 5 - <10 kg | 24 heures [24, 36] | 145/149 (97,3) |
| 10 - <15 kg | 35 heures [24, 36] | 103/107 (96,3) |
| 15 -25 kg | 24 heures [24, 36] | 41/43 (95,3) |
| Étude B2303 ^{CT} | | |
| 5 - <10 kg | 36 heures [24, 36] | 65/69 (94,2) |
| 10 - <15 kg | 35 heures [24, 36] | 174/179 (97,2) |
| 15 -<25 kg | 35 heures [24, 36] | 134/140 (95,7) |
| 25-35 kg | 26 heures [24, 36] | 30/31 (96,8) |

¹ Population mITT

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

^{CT} **COMBIART-DT** comprimés administrés sous forme écrasée

L'étude B2306 était une étude multicentrique, en ouvert, avec un seul bras, menée en Afrique, au Bénin et au Burkina Faso auprès de 20 nourrissons afin d'évaluer l'efficacité, la sécurité et la pharmacocinétique des comprimés dispersibles chez les nourrissons avec un âge >28 jours et un poids corporel <5 kg, traités avec un comprimé dispersible (20 mg d'artéméter/120 mg de luméfántrine) administré deux fois par jour pendant trois jours et suivis pendant six semaines (suivi principal) et jusqu'à l'âge de 12 mois (suivi à long terme). Les comprimés dispersibles ont été bien tolérés avec des effets indésirables rapportés de sévérité légère à modérée. Dans la population per protocole, les taux de guérison corrigés par PCR à 28 et 42 jours étaient de 100% (IC à 95% : 79,4 ; 100). Pour les résultats relatifs aux expositions importantes,

voir rubrique 5.2. Bien qu'aucune neurotoxicité n'ait été observée chez les patients de l'étude B2306, l'artéméther a été associé à une neurotoxicité dans des études chez le rat et le chien, voir rubrique 5.3.

Allongement de l'intervalle QT/QTc

Adultes et enfants présentant un paludisme : voir rubrique 4.4. Mises en garde et précautions d'emploi relatives au risque d'augmentation de QT/QTc.

Adultes sains

Dans une étude clinique menée en groupes parallèles, contrôlée versus placebo et moxifloxacine chez des adultes volontaires sains (n=42 dans chaque groupe), l'administration de **COMBIART-DT** en 6 prises était associée à un allongement de l'intervalle QTcF.

L'allongement moyen par rapport à l'état initial, observé 68, 72, 96 et 108 heures après

l'administration de la première dose était respectivement de 7,45 ; 7,29 ; 6,12 et 6,84 msec.

L'allongement moyen de QTcF 156 et 168 heures après l'administration de la première dose était proche de zéro par rapport à l'état initial. Aucun patient n'a présenté d'augmentation > 30 msec par rapport à l'état initial, ni d'allongement > 500 msec en valeur absolue. Par rapport au placebo, le traitement par moxifloxacine (contrôle), était associé à une augmentation de l'intervalle QTcF jusqu'à 12 heures après l'administration d'une dose unique avec une augmentation maximale de 14,1 msec observée 1 heure après la prise.

Parmi les patients adultes/adolescents inclus dans les essais cliniques, 8 patients (0,8%) traités par **COMBIART-DT** ont présenté un QTcB >500 msec et 3 patients (0,4%) un QTcF >500 msec. Un allongement de l'intervalle QTcF > 30 msec a été observé chez 36% des patients.

Dans les essais cliniques conduits chez les enfants avec l'administration de 6 doses, aucun patient n'a présenté un QTcF post-baseline >500 msec tandis que 29,4% avaient un QTcF augmenté >30% par rapport à l'état initial, et 5,1% > 60 msec. Dans les essais cliniques conduits chez les adultes et les adolescents avec l'administration de 6 doses, un allongement du QTcF post-baseline >500 msec a été rapporté chez 0,2% des patients, tandis qu'une augmentation du QTcF post baseline >30 msec a été rapportée chez 33,9% et >60 msec chez 6,2% des patients.

Parmi les enfants/nourrissons inclus dans les essais cliniques conduits avec **COMBIART-DT**, 3 patients (0,2%) ont présenté un QTcB >500 msec. Aucun n'a présenté un QTcF >500 msec. Un allongement de l'intervalle QTcF > 30 msec a été observé chez 34% des enfants dont le poids corporel était compris entre 5 et 10 kg, 31% des enfants dont le poids était compris entre 10 et 15 kg, 24% des enfants dont le poids était compris entre 15 et 25 kg et 32% des enfants dont le poids était compris entre 25 et 35 kg.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

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

Absorption

L'artéméther est absorbé assez rapidement et la dihydroartémisinine, le métabolite actif de l'artéméther apparaît rapidement dans la circulation systémique avec, pour chacun d'eux, un pic de concentration plasmatique atteint environ 2 heures après l'administration orale.

L'absorption de la luméfántrine, composé hautement lipophile, débute dans les 2 heures suivant l'administration orale, le pic de concentration plasmatique étant atteint environ 6 à 8 heures après la prise (valeur moyenne entre 5,10–9,80 µg/ml). Les valeurs moyennes de l'ASC de la luméfántrine se situent entre 108 et 243 µg·h/ml.

La prise alimentaire augmente l'absorption de l'artéméther et de la luméfántrine. Chez des volontaires sains, lorsque **COMBIART-DT** était pris après un repas à haute teneur lipidique, les biodisponibilités relatives de l'artéméther et de la luméfántrine ont augmenté respectivement d'un facteur 2 et d'un facteur 16 comparativement à une prise à jeun.

Chez les sujets impaludés, une augmentation de l'absorption de la luméfántrine a également été observée avec la prise alimentaire. Cette augmentation n'était que d'un facteur 2, probablement du fait de la plus faible teneur en lipides des aliments ingérés par les patients lors de l'accès palustre. Les études d'interaction avec l'alimentation, ont mis en évidence une très faible absorption de la luméfántrine administrée chez des sujets à jeun (en supposant une absorption de 100 % après un repas riche en lipide, à jeun, le taux d'absorption serait inférieur à 10 % de la dose administrée). Par conséquent, il conviendra de recommander au patient de prendre le traitement avec un repas normal dès que les aliments peuvent être tolérés.

Distribution

In vitro, la liaison de l'artéméther et de la luméfántrine aux protéines plasmatiques humaines est importante (respectivement 95,4 % et 99,7 %). La dihydroartémisinine se lie également aux protéines humaines sériques (47–76 %).

Biotransformation

Le métabolisme de l'artéméther est rapide (important effet de premier passage hépatique) aussi bien d'après les travaux *in vitro* que chez l'homme. Dans les études réalisées sur microsomes hépatiques humains, l'artéméther est principalement métabolisé en dihydroartémisinine active (déméthylation) par l'iso-enzyme CYP3A4/5. Ce métabolite a également été mis en évidence *in vivo* chez l'homme. La glucuronidation de la dihydroartémisinine est catalysée de façon prédominante par l'UGT1A9 et l'UGT2B7.

La dihydroartémisinine est ensuite métabolisée en composés inactifs.

La pharmacocinétique de l'artéméther chez l'adulte est temps-dépendante. Au cours de l'administration en doses répétées de **COMBIART-DT**, il est observé une décroissance des concentrations de l'artéméther au cours du temps alors que les concentrations du métabolite actif (dihydroartémisinine) augmentent nettement, sans toutefois atteindre le seuil de significativité statistique. Le rapport des valeurs des aires sous courbe à J3 et J1 était compris entre 0,19 et 0,44 pour l'artéméther et entre 1,06 et 2,50 pour la dihydroartémisinine. Ces observations suggèrent l'existence d'un phénomène d'induction au niveau de l'enzyme impliquée dans le métabolisme de l'artéméther. Un faible effet inducteur de l'artéméther et de la dihydroartémisinine sur le CYP3A4 a été décrit. Les observations *in vivo* relatives au mécanisme d'induction sont cohérentes avec les résultats expérimentaux *in vitro* tels que décrits en rubrique 4.5.

Dans les études réalisées sur microsomes hépatiques humains, la luméfántrine est N-débutylée principalement par l'isoenzyme CYP3A4. Dans les études réalisées *in vivo* chez l'animal (le chien et le rat), la luméfántrine est glucuroconjuguée directement et après biotransformation oxydative. Chez l'homme, l'exposition systémique à la luméfántrine augmente après une administration répétée de **COMBIART-DT** sur une période de traitement de 3 jours, ce qui est cohérent avec l'élimination lente du composé (voir rubrique 5.2 Elimination). L'exposition systémique observée pour le métabolite desbutyl-luméfántrine, dont l'effet antiparasitaire *in vitro* est 5 à 8 fois supérieur à celui de la luméfántrine, représentait moins de 1% de l'exposition systémique retrouvée par la molécule mère. La pharmacocinétique de la desbutyl-luméfántrine n'a pas été documentée dans la population de sujets africains. *In vitro*, la luméfántrine inhibe de manière significative l'activité du cytochrome CYP2D6 aux concentrations plasmatiques thérapeutiques (voir rubriques 4.3 et 4.5).

Élimination

L'artéméther et la dihydroartémisinine ont une demi-vie d'élimination plasmatique rapide d'environ 2 heures. La luméfántrine est quant à elle éliminée très lentement, avec une demi-vie d'élimination de 2 à 6 jours. Le sexe et le poids semblent n'avoir aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de **COMBIART-DT**.

Des données limitées concernant l'excrétion urinaire chez l'homme sont disponibles. Chez 16 volontaires sains, il n'a pas été retrouvé de luméfántrine ni d'artéméther dans les urines après administration de **COMBIART-DT**, et seules des traces de dihydroartémisinine ont été détectées (l'excrétion urinaire de dihydroartémisinine s'élevait à moins de 0,01% de la dose d'artéméther).

Chez l'animal (rat et chien), aucune quantité d'artéméther sous forme inchangée n'a été détectée ni dans les fèces ni dans les urines, en raison de l'effet de premier passage hépatique rapide et extensif, mais certains métabolites (partiellement identifiés) ont été décelés dans les fèces, la bile et les urines. La luméfántrine a été excrétée sous forme inchangée dans les fèces et seulement sous forme de traces dans les urines. Des métabolites de la luméfántrine ont été éliminés dans la bile/les fèces.

Relation effet-dose

Il n'a pas été mené d'études effet-dose spécifiques. Des données limitées suggèrent une augmentation de l'exposition systémique à la luméfántrine proportionnelle à la dose lors du doublement de la dose de **COMBIART-DT**. Aucune donnée n'est disponible pour l'artéméther.

Etudes de biodisponibilité/bioéquivalence

L'exposition systémique à la luméfántrine, l'artéméther et la dihydroartémisinine était similaire après l'administration de **COMBIART-DT** sous forme de comprimés dispersibles et de comprimés écrasés chez l'adulte en bonne santé. L'exposition systémique à la luméfántrine était similaire après l'administration de **COMBIART-DT** sous forme de comprimés dispersibles et de comprimés intacts chez l'adulte en bonne santé. Cependant, l'exposition à l'artéméther et à la dihydroartémisinine était significativement plus faible (de 20 à 35%) pour le comprimé dispersible que pour le comprimé intact.

Ces résultats ne sont pas considérés comme cliniquement pertinents pour l'utilisation des comprimés dispersibles dans la population pédiatrique, car l'efficacité des comprimés dispersibles de **COMBIART-DT** a été démontrée dans cette population. L'utilisation de comprimés dispersibles chez l'adulte n'est pas recommandée.

Sujets âgés

Aucune étude spécifique de pharmacocinétique n'a été menée chez les sujets âgés. Cependant, aucune information ne suggère que la posologie utilisée chez les patients de plus de 65 ans doit être différente de celle utilisée chez les jeunes adultes.

Population pédiatrique

Chez les patients enfants atteints de paludisme, la moyenne de la C_{max} (CV%) de l'artéméther (observée après la première prise de **COMBIART-DT**) était de 223 (139%), 198 (90%) et 174 ng/ml (83%) respectivement pour les groupes de poids corporel 5-<15, 15-<25 et 25-<35 kg par rapport à 186 ng/ml (67%) chez les patients adultes. La moyenne de la C_{max} de la DHA associée était respectivement de 54,7 (108%), 79,8 (101%) et 65,3 ng/ml (36%) par rapport à 101 ng/ml (57%) chez les patients adultes. L'aire sous la courbe (ASC) des concentrations plasmatiques de la luméfantrine (moyenne de la population recevant 6 doses de **COMBIART-DT**) était de 577, 699 et 1150 µg h/ml pour les patients enfants respectivement pour les groupes de poids corporel 5-<15, 15-<25 et 25-<35 kg par rapport à la moyenne de l'ASC de 758 µg h/ml chez les patients adultes. Les demi-vies d'élimination de l'artéméther et de la luméfantrine chez les enfants ne sont pas connues.

Nourrissons pesant moins de 5 kg

L'étude B2306 (voir rubrique 5.1) a montré que la C_{max} de l'artéméther et de la DHA chez les nourrissons atteints de paludisme non compliqué à *P. falciparum*, pesant moins de 5 kg, âgés de plus de 28 jours et traités avec des comprimés dispersibles d'artéméther/luméfantrine, était 2 à 3 fois plus élevée que chez les enfants pesant plus de 5 kg et les enfants jusqu'à 12 ans, traités avec la même dose de comprimés de **COMBIART-DT**. La C_{max} moyenne de la luméfantrine était similaire à celle observée chez les patients pédiatriques ayant un poids corporel ≥5 kg.

Race/origine ethnique

La pharmacocinétique de l'artéméther, de la DHA et de la luméfantrine dans la population japonaise s'est révélée cohérente avec celle des autres populations.

Insuffisants rénaux et hépatiques

Il n'a pas été mené d'étude spécifique de pharmacocinétique chez les patients présentant une insuffisance hépatique et rénale ou chez les patients âgés. Le mécanisme principal de clairance de l'artéméther et de la luméfantrine peut être affecté chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère, une augmentation cliniquement significative de l'exposition à l'artéméther et à la luméfantrine et/ou à leurs métabolites ne peut être exclue. Par conséquent, la prudence est requise dans le choix de la dose chez les patients insuffisants hépatiques sévères. Des données de pharmacocinétique obtenues chez 16 volontaires sains, n'ont pas montré d'excrétion rénale de luméfantrine, d'artéméther et de dihydroartémisinine, ou seulement une excrétion rénale négligeable. Ainsi, aucun ajustement posologique lors de l'utilisation de **COMBIART-DT** n'est recommandé chez des patients présentant une insuffisance rénale.

5.3. Données de sécurité préclinique

Toxicité générale

Les principaux effets observés dans les études en administration répétée sont liés à l'action pharmacologique au niveau des érythrocytes et à l'hématopoïèse réactionnelle.

Neurotoxicité

Des études menées chez le chien et le rat ont montré que des injections intramusculaires d'artéméthér sont à l'origine de lésions cérébrales. Celles-ci ont principalement été observées au niveau des noyaux du tronc cérébral incluant chromatolyse, granulation cytoplasmique éosinophile, sphéroïdes, apoptose et neurones assombris.

Ces lésions ont été observées chez des rats ayant reçu ces doses pendant au moins 7 jours et chez des chiens pendant au moins 8 jours, mais pas après des durées d'administrations intramusculaires plus courtes ni après une administration orale. L'aire sous la courbe (ASC) 24h estimée de l'artéméthér après 7 jours d'administration à la dose sans effet observé est approximativement 7 fois supérieure ou plus à l'ASC 24h estimée de l'artéméthér chez l'homme adulte.

Le seuil d'audition était affecté dès 20 Db par l'administration d'artéméthér par voie orale à des chiens dont la dose administrée équivaut à environ 29 fois la plus forte dose clinique d'artéméthér (160 mg/jour), en se basant sur la comparaison des surfaces corporelles. La plupart des événements indésirables mis en évidence au niveau du système nerveux dans les études avec une administration en 6 prises étaient d'intensité faible et résolus à la fin de l'étude.

Génotoxicité

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

Cancérogénèse

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

Etude des fonctions de reproduction

Un effet embryotoxique a été mis en évidence dans les études de toxicité sur la reproduction menées chez le rat et le lapin avec l'artéméthér, un dérivé de l'artémisinine. Les dérivés de l'artémisinine sont connus pour être embryotoxiques. Avec la luméfántrine administrée seule, il n'a pas été observé de signes de toxicité sur la reproduction ou le développement chez les rats et les lapins à des doses allant jusqu'à 1 000 mg/kg/jour, soit, des doses au moins 10 fois supérieures à la dose journalière chez l'homme en se basant sur la comparaison des surfaces corporelles.

Les études de toxicité sur la reproduction menées chez les rats et les lapins avec l'association artéméthér-luméfántrine ont mis en évidence une toxicité maternelle et une augmentation des pertes post-implantatoires.

L'artéméthér a induit des augmentations de pertes post-implantatoires et une tératogénicité (caractérisée par une faible incidence de malformations cardiovasculaires et squelettiques) chez les rats et chez les lapins. La dose embryotoxique d'artéméthér chez le rat a induit des expositions à l'artéméthér et à la dihydroartémisinine comparables à celles obtenues chez l'homme en se basant sur l'ASC

Fertilité

L'administration d'artéméthér-luméfántrine a entraîné une altération de la mobilité des spermatozoïdes, des spermatozoïdes anormaux, une diminution du nombre de spermatozoïdes épидидymaires, une augmentation du poids des testicules et une embryotoxicité ; d'autres effets sur la reproduction (diminution du nombre d'embryons implantés et d'embryons viables, augmentation des pertes préimplantatoires) ont également été observés.

La dose sans effet sur la fertilité était de 300 mg/kg/jour. La pertinence de ces résultats chez l'homme est inconnue.

Etude de toxicité chez les jeunes animaux

Une étude a évalué la neurotoxicité de l'artéméther par voie orale chez des jeunes rats. La mortalité, les signes cliniques et la réduction des paramètres du poids corporel sont survenus plus particulièrement chez les plus jeunes rats. Malgré la toxicité systémique observée, il n'y avait pas d'effets de l'artéméther sur aucun des tests fonctionnels réalisés et il n'y avait aucune preuve d'un effet neurotoxique chez les jeunes rats.

Les très jeunes animaux sont plus sensibles aux effets toxiques de l'artéméther que les animaux adultes. Il n'y a aucune différence de sensibilité chez les rats légèrement plus âgés comparé aux rats adultes. Les études cliniques ont établi la sécurité d'emploi de l'artéméther et de la luméfantine chez les patients pesant 5kg et plus.

Pharmacologie de sécurité cardiaque :

Dans les études de toxicité menées chez le chien à des doses supérieures ou égales à 600 mg/kg/jour, doses plus élevées que les doses thérapeutiques recommandées chez l'homme, des allongements de l'intervalle QTc (marge de sécurité pour l'artéméther de 1,3 à 2,2 fois estimée en utilisant la C_{max} libre calculée) ont été observés. Des essais in vitro hERG ont montré une marge de sécurité > 100 pour l'artéméther et la dihydroartémisinine. L'IC₅₀ hERG était de 8,1 µM pour la luméfantine et 5,5 µM pour son métabolite desbutyl.

Sur la base des données non cliniques disponibles, le risque d'allongement de l'intervalle QTc ne peut pas être écarté chez l'homme. Pour les effets chez l'homme, voir rubrique 4.3, 4.4 et 5.1.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

MCC (nature) ; HPMC E 15 ; Polysorbate 80 ; Eau purifiée ; Stéarate de magnésium ; Arôme d'orange ; Crospovidone XL 10 ; Saccharine sodique ; Dioxyde de silicium colloïdal (léger).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

36 mois.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

COMBIART-DT 40/240, comprimé dispersible

Boîte de 6 comprimés emballés dans 1 blister en Alu-PVC.

COMBIART-DT 60/360, comprimé dispersible

Boîte de 6 comprimés emballés dans 1 blister en Alu-PVC.

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

Strides Pharma Science Limited, Bilekahalli, Bannerghatta Road, Bangalore-560076. India

Tel : 91-80-66580600 : Fax : 91-80-66580606 : www.strides.com

8. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

31 mars 2022

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I