

## **RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**

### **1. NOM DU MEDICAMENT**

Combiart-DT Artéméther & Luméfantrine 20mg/120mg comprimés dispersibles.

### **2. DENOMINATION COMMUNE INTERNATIONALE**

Artéméther & Luméfantrine

### **3. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Artéméther & Luméfantrine 20mg/120 mg comprimé dispersible est une association fixe et chaque comprimé contient de l'artéméther 20 mg et luméfantrine à 120 mg.

Pour une liste complète d'excipients, voir la section 6.1.

### **4. FORME PHARMACEUTIQUE**

Comprimés dispersibles

Comprimé circulaire jaune, plate, biseauté avec une barre de cassure d'un côté et plane de l'autre côté.

### **4. DONNÉES CLINIQUES**

#### **4.1 Indications thérapeutiques**

Artéméther et Luméfantrine – 20mg/120 mg comprimés dispersibles contient deux médicaments antipaludiques, l'artéméther et la luméfantrine. Ces principes actifs fonctionnent ensemble pour tuer le parasite de Plasmodium falciparum dans les infections non compliquées ou mixtes du paludisme. Le paludisme est généralement prévalent dans les zones subtropicales et tropicales. Artéméther et Luméfantrine – 20mg/120 mg comprimé(s) dispersible(s) est indiqué pour traiter le paludisme acquis dans les zones où le parasite peut être résistant à d'autres antipaludiques. Le paludisme est une maladie infectieuse véhiculée par les moustiques, transmise aux humains par la piqûre du moustique Anophèles. Le moustique porte des parasites et les injecte dans la circulation sanguine lorsqu'elle pique une personne. Les parasites infectent les globules rouges, causent de la fièvre, des refroidissements, un sentiment général de malaise (malaise), la toux, la nausée, les maux de tête, vomissements et la diarrhée. Tous les symptômes ne doivent pas être présents pour suggérer que vous avez du paludisme.

## 4.2 Posologie et mode d'administration

Les comprimés dispersibles d'Artémether et Luméfantrine – 20mg/120 mg ne sont pas recommandés pour les enfants de moins de 5 kg de poids corporel en raison d'un manque de données sur la sécurité et l'efficacité.

Comprimés dispersibles pour administration orale. Le (s) comprimé (s) dispersible (s) pour une dose doivent être agités dans une petite quantité d'eau (environ 10 ml par comprimé) afin que la substance active soit mieux dispersée avant que la suspension ne soit bue. Mélanger doucement et administrer immédiatement au patient. Mettre plus d'eau (environ 10 ml) dans le verre et donner immédiatement au patient. Les aliments ou les boissons (comme le lait) riches en matières grasses devraient être consommés suite à l'ingestion de la dose, même si les patients atteints de paludisme aigu sont souvent intolérant à la nourriture. Les patients devraient être encouragés à reprendre la consommation normale dès que possible, car cela améliore l'absorption d'artémether et de luméfantrine.

En cas de vomissement dans l'heure qui suit l'administration, une dose complète doit être ré administrée. Le comprimé dispersible n'est indiqué que pour les nourrissons et les enfants. Une formulation de comprimés séparée est disponible pour les adolescents et les adultes.

Le traitement doit être administré au moment du diagnostic initial ou au début des symptômes.

Dosage pour traitement et traitement de secours

Un programme de traitement standard de 2,5 jours, avec un total de 6 doses, est recommandé selon le schéma suivant en fonction du poids corporel de l'enfant:

5 à <15 kg de poids corporel: un comprimé par dose, de 15 à < 25 kg de poids corporel: deux comprimés par dose et de 25 à < 35 kg de poids corporel: trois comprimés par dose

## 4.3 Contre-indications

Artémether & Luméfantrine 20mg/120 mg comprimés dispersibles est contre-indiqué dans:

1 Hypersensibilité connue aux substances actives ou à l'un des excipients,

1 Insuffisance hépatique ou rénale grave

1 Patients atteints de paludisme sévère.

1 Premier trimestre de grossesse dans les situations où d'autres antipaludiques appropriés et efficaces sont disponibles (voir la section Grossesse et allaitement).

1 Patients ayant des antécédents familiaux de prolongement congénital de l'intervalle QTc ou mort subite ou tout autre état clinique connu pour prolonger l'intervalle QTc tel que les patients

ayant des antécédents d'arythmies cardiaques symptomatiques, avec une bradycardie cliniquement pertinente ou avec une maladie cardiaque sévère.

1 Les patients prenant des médicaments qui sont connus pour prolonger l'intervalle QTc tels que:

- antiarythmiques des classes IA et III,
- neuroleptiques et antidépresseurs
- certains antibiotiques incluant certains agents des classes suivantes: macrolides, fluoroquinolones, imidazole et antifongiques triazole,
- certains antihistaminiques non sédatifs (terfenadine, astemizole)
- cisapride.

1 Patients avec des perturbations connues de l'équilibre des électrolytes, par exemple Hypokaliémie ou hypomagnésémie.

1 Patients prenant un médicament qui est métabolisé par l'enzyme cytochrome CYP2D6 (par exemple le flécaïnide, le metoprolol, l'imipramine, l'amitriptyline, la clomipramine

#### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Artéméther & Luméfantrine 20mg/120mg comprimé(s) dispersible(s) n'est pas indiqué pour les conditions suivants :-

- Prophylaxie
- le traitement de paludisme cérébral, du paludisme sévère, y compris l'œdème pulmonaire ou une insuffisance rénale.
- traitement du paludisme à *P. vivax*, *P. malariae* or *P. ovale*
- Insuffisance hépatique ou rénale sévères

Artéméther & Luméfantrine 20/120 comprimés dispersibles peut entraîner un allongement de l'intervalle QTc, même comme, il n'y a pas l'effet adverse attribuable à l'allongement de QTc. La prudence est requise en cas d'administration concomitante avec d'autres médicaments :

- Autres médicaments antipaludiques
- Anti - rétroviraux inhibiteurs de la protéase (utilisé pour le traitement de l'infection VIH ou SIDA)
- Médicaments contraceptifs hormonal

• Médicaments utilisés pour traiter un rythme cardiaque anormal, une perturbation du rythme ou affectant le battement cardiaque

- Médicaments qui peuvent avoir des effets secondaires sur votre cœur, y compris certains médicaments utilisés pour traiter la dépression ou les maladies mentales (comme l'imipramine, l'amitriptyline, la clomipramine)
- Rifampicine, un antibiotique utilisé pour traiter la lèpre ou la tuberculose
- Certains médicaments antibiotiques (par exemple macrolides, fluoroquinolones et imidazole)
- Cisapride, un médicament utilisé pour traiter les troubles de l'estomac (comme l'hyperacidité, le reflux et les ulcères)
- Des agents antifongiques triazole (par exemple le fluconazole, l'itraconazole)
- Certains médicaments utilisés pour traiter les allergies ou l'inflammation (par exemple, les antihistaminiques non sédatifs tels que la terfénadine ou l'astemizole)
- Une variété d'autres médicaments qui sont retirés de votre corps par votre foie
- Certains médicaments utilisés pour traiter l'épilepsie (comme la carbamazépine, la phénytoïne)
- Le millepertuis (*Hypericum perforatum*), un extrait de plante médicinale utilisé pour soulager certains sentiments temporaires de tristesse ou de mauvaise humeur

#### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction**

On a constaté que la Luméfantrine inhibait le CYP2D6 in vitro. La co-administration de comprimés dispersibles d'Artéméther et Luméfantrine - 20 mg / 120 mg avec des médicaments métabolisés par cette isoenzyme (par exemple neuroleptiques et antidépresseurs tricycliques) est contre-indiquée.

L'administration combinée de comprimés dispersibles d'Artéméther et Luméfantrine - 20 mg / 120 mg et la méfloquine devraient être évitées.

Administration préalable des comprimés dispersibles d'Artéméther et Luméfantrine - 20 mg / 120 mg associé à la quinine intraveineuse augmentent le risque de prolongation QTc

Une précaution est nécessaire lors de l'utilisation de comprimés dispersibles d'Artéméther et Luméfantrine - 20 mg / 120 mg en concomitance avec les antirétroviraux inhibiteurs de la protéase, en particulier leurs combinaisons fixes, en raison de modèles variables d'inhibition, d'induction ou de compétition pour le CYP3A4 avec de tels médicaments

#### **4.6 Grossesse et allaitement**

##### **Grossesse:**

Les données provenant d'études chez des animaux suggèrent que les comprimés dispersibles d'Artéméther et Luméfantrine - 20 mg/120 mg peuvent causer d'effets malformatifs congénitaux sévères lors du premier trimestre de grossesse

Chez les animaux, les études sur la toxicité de reproduction avec de l'artéméther ont montré des pertes post-implantation et une tératogénicité.

D'autres dérivés de l'artémisinine ont en outre démontré un potentiel tératogène, avec un risque accru pendant les premiers mois de grossesse.

Pendant le deuxième et troisième trimestre, le traitement ne doit être administré que si cela est absolument nécessaire.

#### **Femmes en âge de procréer:**

Les comprimés dispersibles d'Artéméther et Luméfantrine - 20 mg/120 mg sont contre-indiqués au cours du premier trimestre de grossesse, et les femmes ne devraient donc pas concevoir en cas de traitement contre le paludisme avec des comprimés dispersibles d'Artéméther et Luméfantrine - 20 mg / 120 mg.

Les femmes en âge de procréer traité avec des comprimés dispersibles d'Artéméther et Luméfantrine - 20 mg / 120 mg, devraient être conseillées de pratiquer la contraception jusqu'au début de la prochaine menstruation après la fin du traitement.

#### **Allaitement :**

Les données chez les animaux suggèrent que les comprimés dispersibles d'Artéméther et Luméfantrine - 20 mg/120 mg passent dans le lait maternel, mais aucune donnée n'est disponible chez l'humains. Les femmes qui allaitent ne doivent pas prendre les comprimés dispersibles d'Artéméther et Luméfantrine - 20 mg/120 mg. De fait de la longue demi-vie d'élimination de la luméfantrine (4 à 6 jours), il est recommandé que l'allaitement ne soit pas repris avant le jour 28, à moins que les avantages potentiels pour la mère et l'enfant sont supérieurs aux risques du traitement avec des comprimés dispersibles d'Artéméther et Luméfantrine - 20 mg / 120mg.

#### **4.7 Effets sur la capacité de conduire et d'utiliser des machines**

Les comprimés dispersibles d'artéméther et luméfantrine 20 mg/120 mg ont un effet modérée sur la capacité de conduire et d'utiliser des machines.

Les patients recevant des comprimés dispersibles d'Artéméther et Luméfantrine 20/120mg devraient être prévenus que des étourdissements ou de la fatigue / asthénie pourraient se produire, auquel cas leurs capacité à conduire ou utiliser des machines peut être altérée.

#### **4.8 Effets indésirables**

La plupart des effets secondaires sont légers à modérés et disparaîtront généralement après quelques jours à quelques semaines du traitement.

1 Maux de tête, perte d'appétit

1 Douleurs abdominales

1 Problèmes d'estomac

1 Nausées ou vomissements

1 Diarrhée

1 fatigue inhabituelle ou faiblesse générale

1 Troubles du sommeil ou somnolence

1 Douleurs musculaires ou articulaires

1 Troubles de la marche anormale

1 Picotements ou engourdissement des mains ou des pieds

1 Maux de gorge

1 Toux

1 La fièvre

1 Frissons

1 Démangeaisons sur la peau ou une éruption cutanée

1 Diminution du sentiment de sensibilité (surtout de la peau)

1 Marche anormale ou incapacité à coordonner les mouvements corporels

1 Signes soudains d'allergie tels que éruption cutanée, démangeaisons ou urticaire sur la peau; Gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou d'autres parties du corps; Respiration sifflante ou respiration troublée, saignements ou ecchymoses sous la peau

1 Sensation de battements cardiaques rapides ou irréguliers (palpitations)

1 Étourdissements, vertiges, évanouissements ou évanouissements

1 Contractions musculaires involontaires, parfois en spasmes rapides

Signes de nausées persistantes inexplicables d'un éventuel problème de foie comme la douleur persistante dans l'abdomen supérieur droit, le jaunissement de la peau et / ou des yeux, des urines sombres ou des mouvements d'intestin pâle.

1 Certains effets secondaires peuvent ne pas vous donner de symptômes et ne peuvent être trouvés que lorsque les tests sont effectués. Certains de ces effets secondaires incluent:

1 Troubles du rythme cardiaque

1 prolongement QTc ou traçage cardiaque ECG anormal)

Informez votre médecin si vous remarquez quelque chose qui vous indispose (malade).

#### **4.9 Surdosage**

Si le surdosage est suspecté, un traitement symptomatique et de soutien devrait être initié en fonction du tableau clinique. L'ECG et les électrolytes (par exemple le potassium) doivent être surveillés.

### **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

#### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Le comprimé dispersible d'Artéméther et Luméfantrine - 20 mg/120 mg est une association fixe d'artéméther et de luméfantrine, dans le rapport de 1: 6, qui agit comme antipaludique contre les schizontes. Artéméther est un dérivé d'acétal chiral semi-synthétique d'artémisinine isolé de la plante *Artémisia annua*. La luméfantrine est un dérivé fluorène synthétique. Comme d'autres antipaludiques (quinine, méfloquine, halofantrine), la luméfantrine appartient à la famille des aryl-amino-alcool.

Le site d'action antiparasitaire des deux composants est la vacuole digestive du parasite du paludisme. On pense que la luméfantrine interfère avec le processus de polymérisation qui entraîne la conversion de l'hème, un intermédiaire toxique pour le parasite produit pendant la dégradation de l'hémoglobine, en l'hémozoïne non toxique, pigment du paludisme. Artéméther, d'autre part, peut générer des métabolites toxiques et réactifs en raison de l'interaction entre son pont d'endoperoxyde et le fer de l'hème. L'artéméther et la luméfantrine ont une action secondaire impliquant l'inhibition de l'acide nucléique et la synthèse des protéines.

Les données provenant d'études *in vitro* et *in vivo* montrent que les comprimés dispersibles Artéméther et Luméfantrine - 20 mg / 120 mg n'ont pas induit de résistance.

L'efficacité de la combinaison de luméfantrine et d'artéméther dans les comprimés dispersibles d'Artéméther et Luméfantrine – 20 mg/120 mg est supérieure à celle de l'une ou l'autre substance administrés isolément. Dans une étude comparative en double-aveugle réalisée chez les adultes en Chine (n = 157), le taux de guérison avec des comprimés dispersibles Artéméther et Luméfantrine - 20/120 mg - administré en 4 doses sur une période de 28 jours - était de 94%; contre 90% avec luméfantrine et de 46% avec artéméther administrés en monothérapie (en fonction de la population en intention de traiter [ITT]). Pour la population évaluable, les taux de guérison à 28 jours étaient de 100% avec les comprimés dispersibles d'Artéméther et Luméfantrine - 20 mg / 120 mg, contre 92% avec la luméfantrine en monothérapie et 55% avec artéméther en monothérapie.

Dans la population résidente des zones où les souches résistantes aux médicaments multiples du paludisme par *P. falciparum* sont fréquentes, les taux de guérison à 28 jours avec le régime

de six doses (administré sur 60 à 96 heures) étaient de 81% et 90% avec d'Artéméther et Luméfantrine - 20 mg /120 mg comprimés dispersibles contre 94% et 96% avec la association méfloquine / artésunate (basé sur la population ITT). Dans la population évaluable, les taux de guérison à 28 jours étaient de 97% et 95% pour les comprimés dispersibles d'Artéméther et Luméfantrine - 20 mg / 120 mg et 100% pour la association méfloquine / artésunate.

Dans 319 patients adultes chez lesquels les gamétocytes étaient présents, le temps moyen pour la clairance des gamétocytes avec des comprimés dispersibles d'Artéméther et Luméfantrine - 20 mg / 120 mg était de 96 heures. Les comprimés dispersibles d'Artéméther et Luméfantrine - 20 mg / 120 mg ont montré une clairance de gamétocytes plus rapide que n'importe quel comparateur à l'exception de la méfloquine / artésunate. Les comprimés dispersibles d'Artéméther et Luméfantrine - 20 mg/120 mg sont actifs contre les stades sanguins de *P. vivax*, mais pas contre les hypnozoïtes.

Un profil d'efficacité et de sécurité similaire a été démontré chez des patients adultes non immuns résidant dans des régions sans paludisme mais avec le paludisme acquis lorsqu'ils séjournent dans des régions endémiques. Dans une étude ouverte sur les adultes (n = 165), le taux de guérison à 28 jours avec les comprimés dispersibles d'Artéméther et Luméfantrine - 20 mg /120 mg administré en traitement de 6 doses était de 96% (119/124) dans la population évaluable et 74,1% (120/162) dans la population ITT. La différence entre les taux de guérison de la population évaluables et les ITT était due à 38 patients qui ont été exclus de la population évaluable pour les raisons suivantes: 33 patients ont été perdus de vue lors du suivi, dont 19 n'ont pas pu être évalués à J7 et 14 avaient une clairance parasitaire au jour 7 (mais statut d'efficacité du traitement inconnu au jour 28) et 5 patients ont pris des médicaments concomitants qui n'étaient pas autorisés par le protocole. Tous ces patients ont été considérés comme des échecs de traitement dans l'analyse ITT.

#### **Données d'efficacité chez les nourrissons et les enfants:**

Dans un essai randomisé, investigateur-aveugle, multicentrique, en Afrique subsaharienne, comparant l'efficacité de comprimés dispersibles d'Artéméther et Luméfantrine 20mg / 120mg à 6 doses - et comprimés d'Artéméther et Luméfantrine – 20 mg/120 mg (écrasés) administrés selon le poids corporel chez 899 enfants âgé de 12 ans ou moins avec un poids corporel compris entre 5 kg et 35 kg, le taux de guérison parasitaire (corrige par PCR) à 28 jours était de 97,8% et 98,5% respectivement dans la population d'analyse primaire et 95% et 96,2% respectivement, dans la population ITT.

Le taux moyen de guérison parasitologie (corrige par Polymérase-Chaîne-Réaction [PCR] ) à 28 jours était de 93,9% dans la population ITT et 96,7% dans la population évaluable dans une étude clinique multicentrique ouverte menée en Afrique chez 310 enfants pesant entre 5 Kg et moins de 25 kg, traités par 6 prises d'une dose de comprimés dispersibles d'Artéméther

et Luméfantrine - 20 mg / 120 mg qui varie en fonction du poids corporel. Les enfants issus de pays non endémiques n'étaient pas inclus dans les essais cliniques.

### **QT / QTc prolongation**

L'administration du schéma de six doses de comprimés dispersibles d'Artéméther et Luméfantrine - 20 mg / 120 mg a été associée à un prolongement QTcF dans une étude parallèle chez des adultes sains qui incluaient des groupes témoins de placebo et de moxifloxacin (n = 42 par groupe). Le changement moyen par rapport à l'état initial observé 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 au QTcF à 156 et 168 heures après la première dose était proche de zéro par rapport à l'état initial. Aucun sujet n'a eu une augmentation par rapport à l'état initial > 30 millisecondes, ni d'allongement > 500 millisecondes en valeur absolue. Par rapport au groupe placebo, le traitement par moxifloxacin (contrôle) a été associé à un prolongement de QTcF pendant 12 heures après l'administration d'une dose unique, avec le changement maximum de 14,1 millisecondes observées 1 heure après la prise. La prolongation QTcB > 500 millisecondes a été signalée chez un patient (0,1%) dans les essais cliniques chez les enfants. Aucun patient n'avait un intervalle QTcF > 500 millisecondes. Dans les études cliniques chez l'adulte, QTcB prolongation > 500 millisecondes a été signalé chez 0,9% des patients et QTcF prolongation > 500 millisecondes a été signalé chez 0,3% des patients.

Il n'y a pas eu de rapports d'effets indésirables cliniques attribuables au prolongement QTc (par exemple syncope, mort subite).

### **PHARMACOCINETIQUE**

Les paramètres pharmacocinétique des comprimés dispersibles d'Artéméther & Luméfantrine 20/120 mg est limitée par l'absence de formulation intraveineuse et d'autre part l'importante variabilité inter et intra-individuelle des paramètres pharmacocinétiques et des concentrations plasmatiques d'artéméther et de la luméfantrine (ASC, Cmax).

L'artéméther est absorbé assez rapidement avec des concentrations plasmatiques maximales atteintes environ 2 heures après l'administration. L'absorption de la luméfantrine, un composé hautement lipophile, commence dans les 2 heures, avec une concentration plasmatique maximale d'environ 6 à 8 heures après l'administration. La nourriture améliore l'absorption de l'artéméther et de la luméfantrine: chez les volontaires sains après un repas riche en matières grasses, la biodisponibilité de l'artéméther a été augmentée plus de deux fois, et celle de la luméfantrine seize fois, comparativement à une prise à jeun. Les aliments ont également montré qu'ils augmentaient l'absorption de la luméfantrine chez les patients atteints de paludisme, mais dans une moindre mesure (environ deux fois), probablement en raison de la faible teneur en matières grasses des aliments ingérés par des patients gravement malades. Les données sur l'interaction alimentaire indiquent que l'absorption de la luméfantrine dans des conditions à jeun est très

faible (en supposant une absorption à 100% après un repas riche en matières grasses, la quantité absorbée dans des conditions de jeun serait inférieur à 10% de la dose administrée). Les patients devraient donc être encouragés à prendre le médicament avec un régime alimentaire normal dès que les aliments peuvent être tolérés.

### **Distribution**

In vitro, la liaison de l'Artéméther et de la Luméfantrine aux protéines sériques humaines est importante (95,4% et 99,7%, respectivement). La dihydroartémisinine est également liée aux protéines sériques humaines (47% à 76%). La liaison des protéines à la protéine plasmatique humaine est linéaire.

### **Biotransformation**

L'artéméther est rapidement et largement métabolisé (métabolisme substantiel du premier passage hépatique). Les microsomes du foie humain métabolisent l'artéméther en dihydroartémisinine actif (déméthylation), le métabolite principal biologiquement principalement à travers l'enzyme CYP3A4/5. La pharmacocinétique de ce métabolite a également été décrite chez les humains in vivo. Le rapport de valeurs d'ASC d'artéméther / dihydroartémisinine est de 1,2 après l'administration d'une dose unique et 0,3 après 6 doses administrées sur 3 jours. L'artéméther et le DHA ont eu un effet inducteur léger sur l'activité du CYP3A4, ce qui ne devrait pas présenter de problème dans la population générale des patients. Au cours de l'administration répétée des comprimés dispersibles d'Artéméther & Luméfantrine 20/120 mg, les taux plasmatiques d'artéméther ont diminué de manière significative, tandis que les concentrations plasmatiques du métabolite actif (dihydroartémisinine) ont augmenté, mais pas à un degré de significativité statistique. Cela confirme qu'il y a eu une induction de l'enzyme responsable du métabolisme de l'artéméther. La preuve clinique de l'induction est conforme aux données in vitro décrites dans la section Interactions.

Luméfantrine est N-débutylée, principalement par CYP3A4, dans les microsomes du foie humain in vitro. In vivo chez l'animale (chiens et rats), la luméfantrine est glucuroconjuguée directement et après biotransformation oxydative. Chez l'homme, l'exposition systémique au métabolite desbutyl-luméfantrine, dont l'effet antiparasitaire in vitro est de 5 à 8 fois supérieur à celui de la luméfantrine, était inférieur à 1% de l'exposition pour la molécule mère.

In vitro, la luméfantrine inhibe significativement l'activité du cytochrome CYP2D6 aux concentrations plasmatiques thérapeutiques

### **Élimination**

L'artéméther et la dihydroartémisinine sont rapidement éliminés du plasma avec une demi-vie d'élimination d'environ 2 heures. La luméfantrine est éliminée très lentement avec une demi-vie terminale de 2 à 3 jours chez des volontaires sains et de 4 à 6 jours chez les patients souffrant de

paludisme par *P. falciparum*. Les caractéristiques démographiques telles que le sexe et le poids ne semblent avoir aucun effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique des comprimés dispersibles d'Artéméther et Luméfantrine 20/120 mg.

Aucune donnée sur l'excrétion urinaire n'est disponible pour les humains. Chez les rats et les chiens, l'artéméther sous forme inchangée n'a pas été détecté dans les fèces et l'urine en raison de son métabolisme rapide et de premier passage important, mais de nombreux métabolites (partiellement identifiés) ont été détectés dans les selles, la bile et l'urine. La luméfantrine est éliminée par la bile chez les rats et les chiens, avec une excrétion étant principalement fécales. Après administration orale chez les rats et les chiens, des métabolites (glucuronides de la luméfantrine et du métabolite desbutyl) ont été excrétés dans la bile. La plupart de la dose a été récupérée sous forme de médicament inchangée dans les fèces (incluant le médicament non absorbé et la molécule libérée du glucuronide).

### **Pharmacocinétique dans les populations particulières**

Aucune étude pharmacocinétique spécifique n'a été réalisée ni chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique ou rénale.

L'exposition systémique à l'artéméther, DHA et à la luméfantrine lorsqu'elle est administrée en mg / kg de poids corporel chez les patients pédiatrique ( $\geq 5$  à  $<35$  kg de poids corporel) atteints de paludisme est comparable à celle du schéma posologique recommandé chez les patients souffrant de paludisme chez l'adulte.

## **5.3 Données de sécurité précliniques**

### **Mutagénicité**

Aucune preuve de mutagénicité n'a été détectée dans des tests *in vitro* ou *in vivo* avec une association artéméther et luméfantrine (au ratio de 1 partie d'artéméther / 6 parties de luméfantrine). Dans le test du micronucleus, une myélotoxicité a été observée à tous les niveaux de dose (500, 1000 et 2000 mg / kg), mais la récupération était presque complète 48 heures après l'administration.

### **Cancérogénicité**

En raison du peu de temps de traitement, les études de cancérogénicité avec la combinaison artéméther et luméfantrine n'ont pas été menées.

### **Toxicité sur la reproduction**

Les études de toxicité sur la reproduction menées chez les rats avec l'association artéméther et luméfantrine orale ont montré une toxicité maternelle et une augmentation de la perte post-implantation à des doses  $\geq 50$  mg / kg/j (correspondant à environ 7 mg / kg/j d'artéméther). La combinaison artéméther et luméfantrine n'était pas embryotoxique chez les rats à une dose de 25

mg / kg (correspondant à 3,6 mg / kg d'artéméther). Chez les lapins administrés par voie orale, la combinaison d'artéméther et luméfantrine, la toxicité maternelle et la perte accrue après l'implantation ont été observées à 175 mg / kg (correspondant à 25 mg / kg artéméther), tandis que le niveau de dose inférieur suivant de 105 mg / kg (correspondant à 15 mg / kg d'artéméther) était entièrement exempté d'effets induits par le traitement.

Les artémisinines sont connues pour être embryotoxiques chez les animaux. Les études sur la toxicité sur la reproduction avec des dérivés de l'artémisinine ont démontré une augmentation des pertes post implantations et de la tératogénicité (faible incidence de malformations cardiovasculaires et squelettiques) chez les rats à une dose de 6 mg/kg d'artésunate et 19,4 mg / kg d'artéméther. Chez le rat, 3 mg /kg d'artéméther a été établi en tant que dose non toxique. Chez les lapins, l'artéméther a produit une toxicité maternelle et une augmentation de la perte post-implantation à 30 mg / kg, mais pas de toxicité maternelle, embryotoxicité ou fœtus-toxicité à des doses allant jusqu'à 25 mg/kg. L'artésunate dérivé de l'artémisinine a produit une faible incidence de malformations cardiovasculaires et squelettiques chez les lapins à la dose la plus faible utilisée, soit 5 mg / kg/jour.

La dose embryotoxique d'artéméther à savoir 20 mg/kg/jour chez le rat, a induit des expositions à l'artéméther et à la dihydroartémisinine similaires à celles obtenues chez l'homme.

### **Pharmacologie cardiovasculaire**

Dans les études de toxicité menées chez les chiens, des allongements de l'intervalle QTc ont été observés, à des doses plus élevées que les doses utilisées chez l'homme (600 mg/kg/jour). Dans un essai in vitro sur ces cellules HEK293 exprimant les canaux HERG de façon constante, la luméfantrine et son principal métabolite la desbutyl-luméfantrine ont montré un certain potentiel inhibiteur sur l'un des courants responsables de la repolarisation cardiaque. L'effet inhibiteur était inférieur à celui des autres médicaments antipaludiques testés. L'effet inhibiteur estimé par la valeur des IC50 se classe de la façon suivante : l'halofantrine (IC50= 0,04 µM)> chloroquine (IC50=2,5 µM)> méfloquine (IC50=2,6 µM)> desbutyl-luméfantrine (IC50=5,5 µM)> luméfantrine (IC=8,1 µM).

Une étude chez des volontaires adultes sains indique que le prolongement du QTcF peut se produire avec un dosage standard des comprimés dispersible d'Artéméther / luméfantrine 20/120 mg.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Cellulose microcristalline  
Hypromellose  
Croscarmellose sodique  
Silice colloïdale dioxyde

Polysorbate 80  
Arôme cerise  
Saccharine sodique  
Crospovidone  
Stéarate de magnésium

## 6.2 Incompatibilités

Aucune

## 6.3 Durée de conservation

24 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

1x6s, 1x12s, 30x6s & 30x12s

## 4.1 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières

Tout produit non utilisé ou déchets doivent être éliminés conformément aux exigences locales

## 5. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

### **Strides Pharma Science Limited**

36/7, Suragajakkanahalli,  
Indlavadi Cross, Anekal  
Taluk, Bangalore-562 106, Inde.

Manufacturing site - 2:  
UNIVERSAL CORPORATION  
LIMITED  
Address: Club Road,  
Past Kikuyu Post Office,  
Plot No. 13777,  
P.O Box: 1748 - 00902, Kikuyu  
Town,  
Kikuyu, KENYA

**6. NUMERO DE REFERENCE D'OMS (PROGRAMME PREQUALIFICATION)**

Non Applicable

**7. DATE DE PREMIERE<PRÉQUALIFICATION/RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Non Applicable

**8. DATE DE RÉVISION DU TEXTE**

Non Applicable