

## **RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## **1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Artéméther & Luméfantrine 20/120, comprimés [non enrobés]

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Artéméther & Luméfantrine 20/120, comprimés [non enrobé] est une association à dose fixe dont chaque comprimé contient 20 mg d'artéméther et 120 mg de luméfantrine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Comprimés non enrobés

Comprimé circulaire de couleur jaune, plat, à bords biseautés, avec une barre de sécabilité d'un côté et uni de l'autre.

## **4. RENSEIGNEMENTS CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

Artéméther & Luméfantrine 20/120, comprimés [non enrobés] est une combinaison fixe d'Artéméther et de Luméfantrine, qui agit comme un schizonticide sanguin. Il est indiqué pour le traitement du paludisme aigu non compliqué à *Plasmodium falciparum* chez l'adulte, l'enfant et le nourrisson de 5 kg et plus

Il convient de tenir compte des directives officielles concernant l'utilisation appropriée des agents antipaludiques.

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

Comprimés pour administration orale.

Artéméther et luméfantrine 20/120, comprimés [non enrobés] doivent être pris avec de la nourriture ou une boisson à base de lait (voir rubrique 5.2) afin d'augmenter l'absorption. Si les patients ne supportent pas la nourriture, Artéméther et Luméfantrine 20/120, comprimés [non enrobés] doivent être administrés, cependant l'exposition systémique peut être réduite. Il est conseillé aux patients qui vomissent dans l'heure qui suit la prise du médicament de répéter la dose.

Les comprimés peuvent être écrasés pour l'administration aux enfants en bas âge et aux nourrissons.

Adultes et enfants pesant 35 kg et plus

Pour les patients âgés de 12 ans et plus et pesant 35 kg et plus, le traitement comprend six doses de quatre comprimés, soit un total de 24 comprimés, administrés sur une période de 60 heures, comme suit : la première dose de quatre comprimés, administrée au moment du diagnostic initial, doit être suivie de cinq autres doses de quatre comprimés, administrées 8, 24, 36, 48 et 60 heures plus tard.

#### Enfants et nourrissons pesant de 5 kg à moins de 35 kg

Un schéma de six doses est recommandé comprenant 1 à 3 comprimés par dose, en fonction du poids corporel :

5 kg à moins de 15 kg de poids corporel : la première dose d'un comprimé, administrée au moment du diagnostic initial, doit être suivie de cinq autres doses d'un comprimé administrées 8, 24, 36, 48 et 60 heures plus tard.

15 kg à moins de 25 kg de poids corporel : la première dose de deux comprimés, administrée au moment du diagnostic initial, doit être suivie de cinq autres doses de deux comprimés, administrées 8, 24, 36, 48 et 60 heures plus tard.

25 kg à moins de 35 kg de poids corporel : la première dose de trois comprimés, administrée au moment du diagnostic initial, doit être suivie de cinq autres doses de trois comprimés, administrées 8, 24, 36, 48 et 60 heures plus tard.

#### Personnes âgées

Aucune étude n'a été réalisée chez les personnes âgées, cependant aucune précaution particulière ou adaptation de la posologie n'est jugée nécessaire chez ces patients.

#### Insuffisance hépatique ou rénale

La prudence est de mise lors de l'administration d'Artéméther & Luméfantrine 20/120, comprimés [non enrobés] à des patients souffrant de problèmes rénaux ou hépatiques sévères. Il est conseillé de surveiller l'ECG et le taux de potassium dans le sang de ces patients.

#### Nouvelles infections

Les données recueillies auprès d'un nombre limité de patients dans une région où le paludisme est endémique montrent que les nouvelles infections peuvent être traitées par un deuxième cycle d'Artéméther et Luméfantrine 20/120, comprimés [non enrobés]. En l'absence de données

d'études de cancérogénicité et en raison du manque d'expérience clinique, il n'est pas possible de recommander plus de deux cures d'Artéméther & Luméfantrine 20/120, comprimés [non enrobés].

### **4.3 Contreindications**

Artéméther et Luméfantrine 20/120, comprimés [non enrobés] est contre-indiqué dans les cas suivants :

- ❖ Hypersensibilité à l'artéméther, à la luméfantrine ou à l'un des excipients d'Artéméther et Luméfantrine 20/120, comprimés [non enrobés].
- ❖ Patients atteints de paludisme grave selon la définition de l'OMS.
- ❖ Premier trimestre de la grossesse dans les cas où d'autres antipaludiques appropriés et efficaces sont disponibles (voir rubrique Grossesse et allaitement).
- ❖ Patients ayant des antécédents familiaux d'allongement congénital de l'intervalle QTc ou de mort subite, ou présentant tout autre état clinique connu pour allonger l'intervalle QTc, tels que les patients ayant des antécédents d'arythmies cardiaques symptomatiques, présentant une bradycardie cliniquement pertinente ou une maladie cardiaque grave.
- ❖ Patients prenant des médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc, tels que :
  - les antiarythmiques des classes IA et III,
  - les neuroleptiques et les antidépresseurs,
  - certains antibiotiques, y compris certains agents des classes suivantes : les macrolides, les fluoroquinolones, les agents antifongiques imidazolés et triazolés,
  - certains antihistaminiques non sédatifs (terfénadine, astémizole),
  - cisapride.
  - les patients présentant des troubles connus de l'équilibre électrolytique, par exemple une hypokaliémie ou une hypomagnésémie.
  - les patients prenant tout médicament métabolisé par l'enzyme cytochrome CYP2D6 (par exemple, flécaïnide, métoprolol, imipramine, amitriptyline, clomipramine).

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

Artéméther et Luméfantrine 20/120, comprimés [non enrobés] ne doivent pas être utilisés au cours du premier trimestre de la grossesse dans les situations où d'autres antipaludiques appropriés et efficaces sont disponibles (voir rubrique 4.6).

Artéméthér/luméfántrine 20/120 mg n'a pas été évalué pour le traitement du paludisme grave, y compris les cas de paludisme cérébral ou d'autres manifestations graves telles que l'œdème pulmonaire ou l'insuffisance rénale.

Les données d'innocuité et d'efficacité étant limitées, Artéméthér & Luméfántrine 20/120, comprimés [non enrobés] ne doit pas être administré simultanément avec un autre agent antipaludique (voir rubrique 4.5), à moins qu'il n'y ait pas d'autre option de traitement.

Si l'état d'un patient se détériore lors de la prise d'Artéméthér/Luméfántrine 20/120 mg, un autre traitement contre le paludisme doit être mis en place sans délai. Dans ce cas, il est recommandé de surveiller l'ECG et de prendre des mesures pour corriger les éventuels troubles électrolytiques.

La demi-vie d'élimination longue de la luméfántrine doit être prise en compte lors de l'administration de quinine à des patients précédemment traités par Artéméthér et Luméfántrine 20/120, comprimés [non enrobés].

Il est conseillé de surveiller étroitement l'ECG si la quinine est administrée après Artéméthér et Luméfántrine 20/120, comprimés [non enrobés] (voir rubrique 4.5).

Si Artéméthér et luméfántrine 20/120, comprimés [non enrobés] est administré après la méfloquine, il est conseillé de surveiller étroitement la prise alimentaire (voir rubrique 4.5).

Artéméthér et Luméfántrine 20/120, comprimés [non enrobés] ne doivent pas être administrés aux patients précédemment traités à l'halofántrine moins d'un mois après la dernière dose d'halofántrine.

Artéméthér et Luméfántrine 20/120, comprimés [non enrobés] n'est pas indiqué et n'a pas été évalué dans le traitement du paludisme dû à *P. vivax*, *P. malariae* ou *P. ovale*, bien que certains patients des études cliniques aient présenté une co-infection par *P. falciparum* et *P. vivax* au début de l'étude. Artéméthér et Luméfántrine 20/120, comprimés [non enrobés] agissent contre les stades sanguins de *Plasmodium vivax* mais pas contre les hypnozoïtes.

Artéméthér et Luméfántrine 20/120, comprimés [non enrobés] n'est pas indiqué et n'a pas été évalué pour la prophylaxie.

Comme d'autres antipaludiques (par ex. halofántrine, quinine et quinidine), Artéméthér et Luméfántrine 20/120, comprimés [non enrobés]

Dans la population adulte/adolescente incluse dans les essais cliniques, 8 patients (0,8 %) recevant Artéméther & Luméfantrine 20/120, comprimés [non enrobés] 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.

Chez les nourrissons/enfants inclus dans les essais cliniques, 3 patients (0,2 %) ont présenté un QTcB>500 msec. Aucun patient n'avait un QTcF>500 msec. Un allongement des intervalles QTcF>30 msec a été observé chez 34% des enfants pesant 5-10 kg, 31 % des enfants pesant 10-15 kg et 24 % des enfants pesant 15-25 kg, et 32 % des enfants pesant 25-35 kg.

Il est conseillé d'être prudent lors de l'association d'Artéméther et Luméfantrine 20/120, comprimés [non enrobés] avec des médicaments ayant des profils variables d'inhibition, d'induction ou de compétition pour le CYP3A4, les effets thérapeutiques de certains médicaments pouvant être altérés (voir rubriques 4.5 et 5.2).

Les patients présentant 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 lors de l'administration d'Artéméther & Luméfantrine 20/120, comprimés [non enrobés] à des patients souffrant de problèmes rénaux, hépatiques ou cardiaques sévères (voir rubrique 4.2).

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

##### Interaction avec d'autres antipaludiques (voir rubrique 4.4)

Une étude d'interaction médicamenteuse avec Artéméther/Luméfantrine 20/120 mg chez l'homme a impliqué l'administration d'un schéma de 6-doses sur 60 heures chez des volontaires sains, qui a commencé 12 heures après la fin d'un schéma de 3-doses de méfloquine ou d'un placebo. Les concentrations plasmatiques de méfloquine au moment de l'ajout d'Artéméther & Luméfantrine 20/120, comprimés [non enrobés] n'ont pas été affectées par rapport à un groupe ayant reçu de la méfloquine suivie d'un placebo.

Le prétraitement par la méfloquine ne modifie pas les concentrations plasmatiques d'artéméther ni le rapport artéméther/dihydroartémisinine, mais on observe une réduction significative des concentrations plasmatiques de luméfantrine, qui pourrait être due à une moindre absorption

consécutive à une diminution de la production biliaire induite par la méfloquine. Les patients doivent être encouragés à manger à l'heure du dosage pour compenser la diminution de la biodisponibilité.

Selon une étude d'interaction médicamenteuse menée chez des volontaires sains de sexe masculin, les concentrations plasmatiques de luméfántrine et de quinine n'ont pas été modifiées lorsque la quinine i.v. (10 mg/kg de poids corporel en 2 heures) a été administrée de façon séquentielle 2 heures après la dernière (sixième) dose d'Artéméther & Luméfántrine 20/120, comprimés [non enrobés] (de façon à produire des pics plasmatiques simultanés de luméfántrine et de quinine). Les concentrations plasmatiques d'artéméther et de dihydroartémisinine (DHA) sont apparues plus faibles. Dans cette étude, l'administration d'Artéméther & Luméfántrine 20/120, comprimés [non enrobés] à 14 sujets n'a pas eu d'effet sur l'intervalle QTc. La perfusion de quinine seule chez 14 autres sujets a provoqué un allongement transitoire de l'intervalle QTc, ce qui correspond à la cardiotoxicité connue de la quinine. L'effet a été légèrement, mais significativement, plus important lorsque la quinine a été perfusée après Artéméther & Luméfántrine 20/120, comprimés [non enrobés] chez 14 sujets supplémentaires. Il semblerait donc que le risque inhérent d'allongement de l'intervalle QTc associé à la quinine administrée par voie intraveineuse ait été renforcé par l'administration préalable d'Artéméther/Luméfántrine 20/120 mg.

#### Interaction avec les inhibiteurs du CYP450 3A4 (kétocoazole)

L'artéméther et la luméfántrine sont tous deux métabolisés principalement par l'enzyme cytochrome CYP3A4 et n'inhibent pas cette enzyme aux concentrations thérapeutiques. L'administration orale simultanée de kétocoazole et d'Artéméther et Luméfántrine 20/120, comprimés [non enrobés] a entraîné une augmentation modeste ( $\leq 2$  - fois) de l'exposition à l'artéméther, au DHA et à la luméfántrine chez des sujets adultes en bonne santé. Cette augmentation de l'exposition à l'association d'antipaludiques n'a pas été associée à une augmentation des effets secondaires ou à des modifications des paramètres électrocardiographiques. Cette étude montre qu'il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose d'Artéméther et Luméfántrine 20/120, comprimés [non enrobés] chez les patients atteints de paludisme à falciparum lorsqu'ils sont administrés en association avec du kétocoazole ou d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4.

#### Interaction avec les enzymes CYP450

Des études menées chez l'homme ont montré que les artémisinines sont capables d'induire le CYP3A4 et le CYP2C19 et d'inhiber le CYP2D6 et le zCYP1A2. Bien que l'ampleur des modifications soit généralement faible, ces effets pourraient modifier la réponse thérapeutique des médicaments qui sont principalement métabolisés par ces enzymes (voir rubriques 4.4 et 5.2).

La luméfantrine inhibe le CYP2D6 *in vitro*. Cela peut avoir une importance clinique particulière pour les composés à faible index thérapeutique. L'administration concomitante d'Artéméther et Luméfantrine 20/120, comprimés [non enrobés] avec des médicaments métabolisés par cette iso-enzyme est contre-indiquée (voir rubriques 4.3 et 5.2). Selon des études *in vitro*, le métabolisme de la luméfantrine est inhibé par l'halofantrine et la quinine.

Interaction avec les médicaments antirétroviraux inhibiteurs de la 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 Artéméther/Luméfantrine 20/120 mg, nécessite une surveillance clinique et un suivi de la réponse clinique/des effets indésirables.

### **Autres interactions**

L'administration d'Artéméther & Luméfantrine 20/120, comprimés [non enrobés] est contre-indiquée chez les patients prenant des médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc (voir rubrique 4.3).

Artéméther & Luméfantrine 20/120, comprimés [non enrobés] doit être administré au moins un mois après la dernière dose d'halofantrine aux patients précédemment traités à l'halofantrine.

Les données d'innocuité et d'efficacité étant limitées, Artéméther et Luméfantrine 20/120, comprimés [non enrobés] ne doivent pas être administrés en même temps qu'un autre agent antipaludique.

En outre, compte tenu de certains antipaludiques qui ont tendance à allonger l'intervalle QTc, il convient d'être prudent lors de l'administration d'Artéméther et Luméfantrine 20/120, comprimés [non enrobés] à des patients présentant encore des concentrations détectables de ces médicaments dans le plasma à la suite de traitements antérieurs.

## **4.6 Grossesse et allaitement**

## Grossesse

On ne dispose pas de données suffisantes sur l'utilisation de l'artéméther et de la luméfántrine chez les femmes enceintes. D'après des données recueillies chez l'animal, Artéméther/Luméfántrine 20/120 mg est suspecté de provoquer de graves malformations congénitales lorsqu'il est administré au cours du premier trimestre de la grossesse (voir rubriques 4.4 et 5.3). 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 montré un potentiel tératogène, avec un risque plus élevé pendant les premiers mois de gestation (voir rubrique 5.3). Artéméther et Luméfántrine 20/120, comprimés [non enrobés] ne doivent pas être utilisés au cours du premier trimestre de la grossesse dans les situations où d'autres antipaludiques appropriés et efficaces sont disponibles (voir rubrique 4.4). Cependant, il ne doit pas être refusé dans les situations où le pronostic vital est engagé et où aucun autre antipaludéen efficace n'est disponible. Le traitement au cours des deuxième et troisième trimestres ne doit être envisagé que si le bénéfice attendu pour la mère l'emporte sur le risque pour le fœtus.

## Allaitement

Les données chez l'animal semblent indiquer une excrétion dans le lait maternel, mais aucune donnée n'est disponible chez l'homme. Les femmes prenant Artéméther & Luméfántrine 20/120, comprimés [non enrobés] ne doivent pas allaiter pendant leur traitement. En raison de la longue demi-vie d'élimination de la luméfántrine (4 à 6 jours), il est recommandé de ne pas reprendre l'allaitement avant au moins une semaine après la dernière dose d'Artéméther & Luméfántrine 20/120, comprimés [non enrobés], à moins que les bénéfices potentiels pour la mère et l'enfant ne l'emportent sur les risques du traitement par Artéméther & Luméfántrine 20/120, comprimés [non enrobés].

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

Les patients recevant Artéméther & Luméfántrine 20/120, comprimés [non enrobés] doivent être informés de la possibilité d'apparition de vertiges ou de fatigue/asthénie, et ne doivent dans ce cas ni conduire ni utiliser de machines.

### **4.8 Effets indésirables**

La fréquence des effets indésirables rapportés au cours des essais cliniques avec Artéméther & Luméfántrine 20/120, comprimés [non enrobés] était semblable ou inférieure à celle d'autres médicaments antipaludiques utilisés comme comparateurs.

Artéméther et Luméfantrine 20/120, comprimés [non enrobés] ont été bien tolérés par les nourrissons, les enfants et les adultes. La plupart des événements rapportés étaient d'une gravité et d'une durée légère à modérées et probablement liés au paludisme sous-jacent et/ou à une réponse insatisfaisante au traitement plutôt qu'à l'Artéméther & Luméfantrine 20/120, comprimés [non enrobés], bien que la relation de cause à effet avec l'utilisation de l'Artéméther & Luméfantrine 20/120, comprimés [non enrobés] n'ait pas pu être exclue pour certains rapports. Pour d'autres rapports, d'autres facteurs ont été identifiés comme étant la cause la plus probable des événements (par exemple, des médicaments ou des infections concomitantes) ou les informations fournies étaient trop rares pour tirer une quelconque conclusion.

*Les effets indésirables sont classés par ordre de fréquence décroissante en utilisant la convention suivante : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ) ; très rare ( $< 1/10\ 000$ ), y compris des cas isolés.*

Le tableau 1 présente une analyse groupée de l'innocuité des effets indésirables issus des essais cliniques menés chez des adultes et des adolescents âgés de plus de 12 ans ou pesant  $\geq 35$  kg, en utilisant le schéma recommandé de 6 doses.

**Tableau 1**

---

<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	
Très fréquents	anorexie
<b>Troubles psychiatriques</b>	
Très fréquents	Troubles du sommeil
<b>Troubles du système nerveux</b>	
Très fréquents	Céphalée, étourdissements
Peu fréquent	Somnolence, hypoesthésie, ataxie
<b>Troubles cardiaques</b>	
Très fréquents	Palpitation
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>	
Fréquent	toux
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>	
Très fréquents	Vomissements, douleur abdominale, nausées
Fréquent	diarrhée
<b>Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés</b>	
fréquent	Eruption cutanée, prurit

---

---

**Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif**

Très fréquents                    Arthralgie, myalgie

**Troubles généraux et au site d'administration**

Très fréquents                    Asthénie, fatigue

peu fréquents                    Démarche anormale

**Recherches**

fréquent                            Tests de la fonction hépatique augmentés

Peu fréquent                    Intervalle    QT    corrigé    prolongé    à  
l'électrocardiogramme

---

Le tableau 2 présente une analyse groupée de l'innocuité de 4 études menées chez des nourrissons et des enfants âgés de  $\leq 12$  ans et d'un poids corporel  $\geq 5$  kg à  $< 35$  kg, recevant un schéma de 6 doses d'artéméther/de luméfantrine.

**Tableau 2**

---

**Troubles du système immunitaire**

Rare - Hypersensibilité

**Troubles du métabolisme et de la nutrition**

Très fréquents                    anorexie

**Troubles psychiatriques**

peu fréquents                    Troubles du sommeil

**Troubles du système nerveux**

fréquent                            Céphalée, étourdissements

Peu fréquent                    Somnolence,

**Troubles cardiaques**

peu fréquents                    Palpitation

**Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux**

Très fréquents                    toux

**Troubles gastro-intestinaux**

Très fréquents                    Vomissements, douleur abdominale, nausées

Fréquent                            diarrhée

**Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés**

fréquent                            Rougeur

Peu fréquent                    Prurit

---

---

## **Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif**

fréquent                      Arthralgie, myalgie

## **Troubles généraux et au site d'administration**

fréquent                      Asthénie, fatigue

## **Recherches**

fréquent                      Tests de la fonction hépatique augmentés

Rare                          Intervalle      QT      corrigé      prolongé      à  
l'électrocardiogramme

---

Dans cette analyse groupée de l'innocuité, des sautes d'humeur ont été rapportées chez moins de 1,2 % des patients pédiatriques traités par Artéméther & Luméfantrine 20/120, comprimés [non enrobés], mais elles n'ont pas été considérées comme étant liées au médicament par les chercheurs.

Effets indésirables observés dans le cadre de schémas thérapeutiques non recommandés et non pris en compte dans cette analyse groupée de l'innocuité : paresthésie (1,2 % des adolescents et des adultes, aucun cas chez les enfants) ; contractions musculaires involontaires (1,3 % des enfants).

## **4.9 Surdosage**

En cas de suspicion de surdosage, il convient d'administrer un traitement symptomatique et de soutien approprié. L'ECG et les électrolytes (par exemple le potassium) doivent être surveillés.

## **5 PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmaco-thérapeutique : Antimalarials, bllood Schizontocide, ATC code : P01 BF01

### **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

#### **Effets pharmacodynamiques**

Artéméther et Luméfantrine 20/120, comprimés [non enrobés] contient un rapport fixe de 1 :6 parties d'artéméther et de luméfantrine, respectivement. La vacuole alimentaire du parasite du paludisme sert de site d'action antiparasitaire pour ces deux composants, où l'on pense qu'ils interfèrent avec la conversion de l'hème, un intermédiaire toxique produit lors de la décomposition de l'hémoglobine, en hémozoïne non toxique, le pigment du paludisme. On estime que la luméfantrine interagit avec le processus de polymérisation, tandis que l'artéméther génère des métabolites réactifs en raison de 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 luméfantrine et d'artéméther contenue dans Artéméther & Luméfantrine 20/120, comprimés [non enrobés] est supérieure à celle de l'une ou l'autre de ces substances prises seule. Dans une étude comparative en double aveugle menée en Chine auprès d'adultes (n = 157), le taux de guérison à 28 jours d'Artéméther & Luméfantrine 20/120, comprimés [non enrobés] administrés en 4 doses était de 94 %, contre 90 % pour la luméfantrine et 46 % pour l'artéméther dans la population en intention de traiter (ITT), lorsqu'ils étaient administrés en monothérapie. Pour la population évaluable, les taux de guérison à 28 jours étaient de 100 % pour Artéméther et Luméfantrine 20/120, comprimés [non enrobés] par rapport à 92 % pour la luméfantrine et 55 % pour l'artéméther administré en monothérapie.

Dans les régions où les souches multirésistantes de paludisme à *P. falciparum* sont courantes et dans la population résidente, les taux de guérison à 28 jours avec le schéma à 6 doses (administrées sur 60 ou 96 heures) étaient de 81 % et 90 % pour Artéméther & Luméfantrine 20/120, comprimés [non enrobés] par rapport à 94 % et 96 % pour 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 Artéméther & Luméfantrine 20/120, comprimés [non enrobés] et de 100 % pour méfloquine/artésunate.

Chez 319 patients adultes chez qui des gamétocytes étaient présents, le temps médian de clairance des gamétocytes avec Artéméther & Luméfantrine 20/120, comprimés [non enrobés] était de 96 h. Artéméther & Luméfantrine 20/120, comprimés [non enrobés] a été associé à une clairance plus rapide des gamétocytes que tout autre comparateur autre que la méfloquine/artésunate. Artéméther et Luméfantrine 20/120, comprimés [non enrobés] agissent sur les étapes sanguines de Plasmodium vivax mais pas sur les hypnozoïtes (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Un profil d'efficacité et d'innocuité similaire a été démontré chez des patients adultes non immunisés vivant dans des régions exemptes de paludisme mais ayant contracté le paludisme lors d'un voyage dans des régions endémiques. Dans une étude ouverte (n=165) chez les adultes, le taux de guérison à 28 jours d'Artéméther & Luméfantrine 20/120, comprimés [non enrobés] administrés en 6 doses était de 96% (119/124) pour la population évaluable et de 74,1% (120/162) pour la population ITT. La différence entre les taux de guérison de la population évaluable et de la population ITT résulte de l'exclusion de 38 patients de la

population évaluable pour les raisons suivantes : 33 patients ont été perdus de vue, dont 19 n'ont fait l'objet d'aucune évaluation, 14 ont été débarrassés de leurs parasites au jour 7 mais leur efficacité au jour 28 n'était pas connue, 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 thérapeutiques dans l'analyse ITT.

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

**Prolongation du QT/QTc :** Dans une étude en groupes parallèles menée auprès de volontaires adultes en bonne santé, comprenant un groupe témoin sous placebo et moxifloxacine (n=42 par groupe), l'administration d'un schéma de six doses d'Artéméther & Luméfantrine 20/120, comprimés [non enrobés] a été associée à un allongement de l'intervalle QTcF. Les changements moyens par rapport à la ligne de base à 68, 72, 96 et 108 heures après la première dose étaient respectivement de 7,45, 7,29, 6,12 et 6,84 msec. 156 et 168 heures après la première dose, les changements par rapport aux valeurs initiales pour l'intervalle QTcF ne présentaient aucune différence par rapport à zéro. Aucun sujet n'a présenté une augmentation de >30 msec par rapport au départ, ni une augmentation absolue de >500 msec. Le contrôle de la moxifloxacine a été associé à une augmentation du QTcF par rapport au placebo pendant 12 heures après la dose unique, avec un changement maximal de 14,1 msec 1 heure après la dose. Aucun effet indésirable clinique attribuable à un allongement de l'intervalle QTc (par exemple syncope, mort subite) n'a été rapporté

## PHARMACOCINÉTIQUE

Artéméther et Luméfantrine 20/120, comprimés [non enrobés] est bioéquivalent aux comprimés Coartem. La caractérisation pharmacocinétique des comprimés Artéméther & Luméfantrine 20/120 [non enrobés] est limitée par l'absence de formulation intraveineuse et par la très grande variabilité inter- et intra sujet des concentrations plasmatiques d'artéméther et de luméfantrine et des paramètres pharmacocinétiques dérivés (ASC,  $C_{max}$ ).

### Absorption

L'artéméther est absorbé assez rapidement et les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes environ 2 heures après l'administration. 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 nourriture améliore l'absorption de l'artéméther et de la luméfantrine : chez des volontaires sains, la biodisponibilité relative de l'artéméther a été multipliée par plus de deux et celle de la

luméfantrine par seize par rapport à des conditions de jeûne lorsque Artéméther et Luméfantrine 20/120, comprimés [non enrobés] ont été pris après un repas riche en graisses. La nourriture augmente également 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 graisses des aliments ingérés par les patients gravement malades. Les données relatives aux interactions alimentaires indiquent une très faible absorption de la luméfantrine à jeun (en supposant une absorption de 100 % après un repas riche en graisses, la quantité absorbée à jeun serait < 10 % de la dose). Il faut donc encourager les patients à prendre le médicament avec un régime alimentaire normal dès qu'ils peuvent tolérer la nourriture.

### **Distribution**

Artéméther et Luméfantrine sont tous deux fortement liés aux protéines sériques humaines *in vitro* (95,4 % et 99,7 %, respectivement). La dihydroartémisinine est également liée aux protéines sériques humaines (47 % à 76 %). La liaison aux protéines plasmatiques humaines est linéaire.

### **Biotransformation**

L'artéméther est rapidement et largement métabolisé (métabolisme de premier passage important). Les microsomes hépatiques humains métabolisent l'artéméther en dihydroartémisinine, le principal métabolite biologiquement actif (déméthylation), principalement par l'intermédiaire de l'enzyme CYP3A4/5. La pharmacocinétique de ce métabolite a également été décrite chez l'homme *in vivo*. Le rapport ASC artéméther/dihydroartémisinine est de 1,2 après une dose unique et de 0,3 après 6 doses administrées en 3 jours. On a constaté que l'artéméther et le DHA avaient un léger effet inducteur sur l'activité du CYP3A4, ce qui est censé être sans danger pour la population générale des patients (voir rubriques Mises en garde spéciales et Précautions d'emploi et Interactions).

Lors de l'administration répétée d'Artéméther & Luméfantrine 20/120, comprimés [non enrobés], les taux plasmatiques d'artéméther ont diminué de manière significative, tandis que les taux du métabolite actif (dihydroartémisinine) ont augmenté, mais de façon non significative d'un point de vue statistique. Ceci confirme l'induction de l'enzyme responsable du métabolisme de l'artéméther. Les preuves cliniques de l'induction sont cohérentes avec les données *in vitro* décrites dans la section Interactions.

La luméfantrine est N-débutylée, principalement par le CYP3A4, dans les microsomes hépatiques humains. La glucuronidation *in vivo* de la luméfantrine chez les animaux (chiens et

rats) a lieu directement et après la biotransformation oxydative. Chez l'homme, l'exposition systémique au métabolite desbutyl-luméfántrine, pour lequel l'effet antiparasitaire *in vitro* est 5 à 8 fois supérieur à celui de la luméfántrine, était inférieure à 1 % de l'exposition au composé d'origine.

*In vitro*, la luméfántrine inhibe significativement l'activité du CYP2D6 aux concentrations plasmatiques thérapeutiques (voir rubriques Contre-indications et Interactions).

### **Élimination**

L'artéméther et la dihydroartémisinine sont rapidement éliminés du plasma avec une demi-vie d'élimination d'environ 2 heures. La luméfántrine est éliminée très lentement et sa demi-vie terminale est de 2 à 3 jours chez les volontaires sains et de 4 à 6 jours chez les patients atteints de paludisme à falciparum. Les caractéristiques démographiques telles que le sexe et le poids ne semblent pas avoir d'effets cliniquement pertinents sur la pharmacocinétique des comprimés Artéméther et Luméfántrine 20/120 [non enrobés].

Aucune donnée sur l'excrétion urinaire n'est disponible pour les humains. L'artéméther sous forme inchangée n'a pas été détecté dans les fèces et l'urine chez les rats et les chiens en raison de son métabolisme de premier passage rapide et élevé, mais de nombreux métabolites (partiellement identifiés) ont été détectés dans les fèces, la bile et l'urine. La luméfántrine est éliminée par la bile chez les rats et les chiens, l'excrétion se faisant principalement dans les fèces. Les métabolites (glucuronides de la luméfántrine et du métabolite desbutyl) sont excrétés dans la bile après administration orale à des rats et à des chiens. La plus grande quantité de la dose a été retrouvée dans les fèces sous la forme de la molécule mère (y compris la molécule non absorbée et la molécule libérée du glucuronide).

### **Pharmacocinétique dans les populations de patients particuliers**

Chez les enfants atteints de paludisme, la C<sub>max</sub> moyenne (CV %) de l'artéméther (observée après la première dose d'Artéméther et Luméfántrine 20/120, comprimés [non enrobés]) était de 223 (139 %), 198 (90 %) et 174 ng/ml (83 %) pour les groupes de poids corporel 5-<15, 15-<25 et 25-<35 kg, respectivement, par rapport à 186 ng/ml (67 %) chez les adultes atteints de paludisme. Les C<sub>max</sub> moyennes associées de DHA étaient 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 atteints de paludisme. L'ASC de la luméfántrine (moyenne de la population, pour six doses d'Artéméther & Luméfántrine 20/120, comprimés [non enrobés]) était de 577, 699 et 1150 µg-h/mL pour les patients pédiatriques atteints de paludisme dans les groupes de poids corporel 5-<15, 15-<25 et 25-<35 kg, respectivement, par rapport à une ASC moyenne de 758 µg-h/mL

(87 %) chez les patients adultes atteints de paludisme. La demi-vie d'élimination de l'artéméther et de la luméfantrine chez l'enfant n'est pas connue.

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

L'exposition systémique à l'artéméther, au DHA et à la luméfantrine administrés en mg/kg de poids corporel chez les enfants atteints de paludisme ( $\geq 5$  à  $< 35$  kg de poids corporel) peut être comparée au schéma posologique recommandé chez les adultes atteints de paludisme.

### **5.3 Données d'innocuité pré-cliniques**

#### **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.

#### **Mutagenicité**

Aucun signe de mutagenicité n'a été détecté lors de tests *in vitro* ou *in vivo* avec une association d'artéméther et luméfantrine (1 part d'artéméther :6 parts de luméfantrine). Le test du micronoyau a révélé une myélotoxicité à tous les niveaux de dose (500, 1000 et 2000 mg/kg), mais la récupération était presque complète 48 heures après l'administration.

#### **Carcinogénicité**

La durée de traitement étant courte, aucune étude de cancérogénicité n'a été réalisée avec l'association artéméther et luméfantrine.

#### **Études de toxicité pour la reproduction**

Des études de toxicité orale sur la reproduction menée chez le rat avec l'association artéméther et luméfantrine ont montré une toxicité maternelle et une augmentation de la perte post-implantatoire à des doses de  $\square 50$  mg/kg (correspondant à environ 7 mg/kg d'artéméther). L'association artéméther & luméfantrine ne s'est pas révélée embryotoxique chez le rat à une dose de 25 mg/kg (correspondant à 3,6 mg/kg d'artéméther). Chez des lapins ayant reçu par voie orale l'association artéméther et luméfantrine, une toxicité maternelle et une augmentation de la perte post-implantatoire ont été observées à 175 mg/kg (correspondant à 25 mg/kg d'artéméther), alors que la dose inférieure suivante de 105 mg/kg (correspondant à 15 mg/kg d'artéméther) ne présentait pas d'effets liés au traitement.

Des doses de luméfántrine allant jusqu'à 1000 mg/kg n'ont montré aucun signe de toxicité maternelle, embryonnaire ou fœtale ou de tératogénicité chez les rats et les lapins.

Les artémisinines sont connues pour être embryotoxiques chez les animaux. Des études de toxicité pour la reproduction menée avec des dérivés de l'artémisinine ont mis en évidence une augmentation de la perte post-implantatoire et une tératogénicité (faible incidence de malformations cardiovasculaires et squelettiques) chez le rat à une dose de 6 mg/kg d'artésunate et de 19,4 mg/kg d'artéméther. Chez les rats, la dose non toxique a été établie à 3 mg/kg d'artéméther. Chez le lapin, l'artéméther a entraîné une toxicité maternelle et une augmentation de la perte post-implantatoire à la dose de 30 mg/kg, mais aucune toxicité maternelle/embryonnaire/fœtale à des doses allant jusqu'à 25 mg/kg. Le dérivé de l'artémisinine, l'artésunate, a produit une faible incidence de malformations cardiovasculaires et squelettiques chez les lapins à 5 mg/kg, la dose la plus faible utilisée.

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

### **Pharmacologie cardiovasculaire**

Dans les études de toxicité menées chez le chien, uniquement à des doses supérieures à celles prévues pour l'homme (600 mg/kg/jour), des signes d'allongement de l'intervalle QTc ont été observés. Dans un essai *in vitro* sur les canaux HERG exprimés de façon stable dans des cellules HEK293, la luméfántrine et son principal métabolite, la desbutyl-luméfántrine, ont montré un potentiel inhibiteur sur l'un des courants responsables de la repolarisation cardiaque. Cette puissance s'est révélée inférieure à celle des autres médicaments antipaludiques testés. D'après les valeurs estimées de la CI50, l'ordre de puissance du blocage du courant HERG était le suivant : halofántrine (CI50 = 0,04 micromolaires) > chloroquine (2,5 micromolaires) > méfloquine (2,6 micromolaires) > desbutyl-luméfántrine (5,5 micromolaires) > luméfántrine (8,1 micromolaires).

Les résultats d'une étude menée chez des volontaires adultes sains indiquent qu'un allongement de l'intervalle QTcF peut survenir lors de l'administration d'une dose standard d'artéméther/luméfántrine 20/120 mg (voir rubriques Contre-indications, Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et Pharmacodynamie).

## **6. INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

<i>Nom agréé</i>	<i>Objectif des ingrédients inactifs</i>
Cellulose microcristalline BP/Ph.Eur	Diluant
Hypromellose 2910 USP (5cp)	Liant
Croscarmellose sodique BP/Ph.Eur/USNF (AC-DI-SOL, FMC)	Agent de désagrégation
Dioxyde de silicium colloïdal USNF	Agent de glissement
Polysorbate 80 USNF/BP/Ph.Eur	Agent de surface / agent humidifiant
Stéarate de magnésium USNF/Ph.Eur (végétal) (Ferro)	Lubrifiant
Eau purifiée BP/Ph.Eur	Agent de granulation
Alcool isopropylique BP/Ph.Eur	Agent de granulation

## 6.2 Durée de conservation

24 mois

## 6.3 Précautions particulières de conservation

Conserver au-dessous de 30°C. Protéger de la lumière et de l'humidité.

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

### Strides Pharma Science Limited

'Strides House', Opp IIM-B, Bilekahalli,  
Bannerghatta Road, Bangalore -560076,  
INDE.

## 8. NUMÉRO(S) DANS LE REGISTRE NATIONAL DES PRODUITS

### PHARMACEUTIQUES FINIS

KTK/25/415/98

**9. DATE DE LA PREMIÈRE PRÉQUALIFICATION / RENOUELEMENT DE  
L'AUTORISATION**

-----

**10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Aucune