

# RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**COFANTRINE, comprimés dispersibles**

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Artéméther.....	20,00 mg
Luméfantrine.....	120,00 mg
Pour un comprimé dispersible.	

Excipients : cellulose microcristalline, crospovidone, silice colloïdale anhydre, croscarmellose, saccharine sodique, amidon de maïs, talc purifié, stéarate de magnésium, essence d'orange, polysorbate 80.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé dispersible.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1. Indications thérapeutiques

Traitement de l'accès palustre non compliqué à *Plasmodium falciparum* y compris les infections par des formes mixtes impliquant *P. falciparum* et le traitement des infections résistantes à la plupart des autres médicaments antipaludiques chez l'adulte, l'enfant et le nourrisson de plus de 5 kg.

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

### 4.2. Posologie et mode d'administration

#### Posologie

##### Adultes et enfants de 12 ans ou plus et pesant 35 kg ou plus :

La dose totale sera administrée en 6 prises de 4 comprimés (soit 24 comprimés) réparties sur une durée totale de 60 heures selon le schéma suivant :

Première prise au moment du diagnostic : 4 comprimés.

Puis 5 prises de 4 comprimés 8, 24, 36, 48 et 60 heures après la première prise.

##### Poids corporel de 25 kg à moins de 35 kg :

Première prise au moment du diagnostic : 3 comprimés

Puis 5 prises de 3 comprimés 8, 24, 36, 48 et 60 heures après la première prise.

##### Poids corporel de 15 kg à moins de 25 kg :

Première prise au moment du diagnostic : 2 comprimés

Puis 5 prises de 2 comprimés 8, 24, 36, 48 et 60 heures après la première prise.

##### Poids corporel de 5 kg à moins de 15 kg :

Première prise au moment du diagnostic : 1 comprimé.

Puis 5 prises de 1 comprimé 8, 24, 36, 48 et 60 heures après la première prise.

#### Mode d'administration

Comprimés pour une administration par voie orale.

Dissoudre le comprimé dans une boisson lactée de préférence ou de l'eau, agiter le contenu et boire.

Afin d'améliorer l'absorption des principes actifs, Cofantrine doit être pris au cours d'un repas ou avec une boisson lactée (voir rubrique 5.2). En cas de vomissements dans l'heure qui suit la prise, une dose complète sera réadministrée.

### 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 :
  - o antiarythmiques de classe IA et III ;
  - o neuroleptiques, antidépresseurs ;
  - o macrolides, fluoroquinolones, imidazolés et antifongiques triazolés ;
  - o certains antihistaminiques non sédatifs (terfénadine, astémizole) ;
  - o cisapride ;
  - o 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

Cofantrine ne doit pas être utilisé pendant le premier trimestre de la grossesse dans les situations où d'autres antipaludiques adaptés et efficaces sont disponibles (voir rubrique 4.6).

Cofantrine 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 Cofantrine 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 Cofantrine, 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 Cofantrine.

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

Si Cofantrine 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 Cofantrine.

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

Cofantrine 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 luméfantrine peut aboutir à une diminution de l'efficacité antipaludique de Cofantrine (voir rubrique 4.5).

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

La prudence est recommandée en cas d'association de Cofantrine 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 Cofantrine (voir rubriques 4.5 et 5.2).

La prudence est recommandée lors de la prise concomitante de Cofantrine avec des contraceptifs hormonaux. Cofantrine 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 luméfantrine, 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 luméfantrine 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.

### **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.

### **Réinfestations**

Chez un nombre limité de patients résidant en zone d'endémie, une seconde cure de Cofantrine 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.

## **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*

Cofantrine 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, certains antihistaminiques non sédatifs (terfénadine, 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 Cofantrine 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 Cofantrine (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 Cofantrine 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 Cofantrine (voir rubrique 4.3). Les médicaments inducteurs ne doivent pas être administrés pendant au moins un mois après la prise de Cofantrine, à moins que le prescripteur ne juge que le traitement par Cofantrine 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, Cofantrine 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 Cofantrine 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 Cofantrine. 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 Cofantrine (voir rubrique 4.4).

#### Méfloquine

Une étude d'interaction médicamenteuse a été effectuée chez des volontaires sains avec l'administration de 6 doses de Cofantrine réparties sur 60 heures. La cure de Cofantrine 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 Cofantrine 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'artéméthér ou sur le rapport des concentrations plasmatiques artéméthér/dihydroartémisinine, mais une réduction significative des taux plasmatiques de luméfántrine 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 Cofantrine 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 luméfántrine et de quinine lorsque la quinine intraveineuse (10 mg/kg en 2 heures) était administrée de façon séquentielle 2 heures après la dernière dose (6ème dose) de Cofantrine (de manière à atteindre simultanément les concentrations plasmatiques maximales de luméfántrine et de quinine). Les taux plasmatiques d'artéméthér et de dihydroartémisinine (DHA) retrouvés étaient diminués. Dans cette étude, l'administration de Cofantrine 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 Cofantrine 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 Cofantrine.

### **Associations faisant l'objet de précautions d'emploi**

#### Interactions affectant l'utilisation de Cofantrine

#### Interactions avec les inhibiteurs du CYP3A4

L'artéméthér et la luméfántrine 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 Cofantrine 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 luméfántrine. 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 Cofantrine 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*.

Cofantrine 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 Cofantrine 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. Cofantrine 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 Cofantrine, 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 Cofantrine.

#### Névirapine

Dans une étude clinique chez des adultes infectés par le VIH, la névirapine a significativement réduit le C<sub>max</sub> médian et l'aire sous la courbe (ASC) de l'artéméther d'approximativement 61% et 72% respectivement, et réduit le C<sub>max</sub> médian et l'ASC de la dihydroartémisinine d'approximativement 45% et 37% respectivement. Le C<sub>max</sub> et l'ASC de la luméfántrine n'ont pas été réduits par la névirapine. L'artéméther et la luméfántrine ont réduit le C<sub>max</sub> 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 Cofantrine.

### **Associations à prendre en compte**

#### Interactions avec des médicaments métabolisés par les enzymes du CYP450

L'administration concomitante de Cofantrine 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, Cofantrine 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

Cofantrine 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 luméfántrine (voir rubrique 4.2).

Le jus de pamplemousse doit être utilisé avec précaution pendant le traitement par Cofantrine. 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

Les études animales suggèrent un risque d'effets malformatifs sévères de Cofantrine lorsqu'il est administré au cours du premier trimestre de la grossesse (voir rubriques 4.4 et 5.3). Au cours des études de reproduction réalisées avec l'artéméther des pertes post-implantatoires et une tératogénicité ont été observés chez le rat et le lapin. Un effet tératogène a également été retrouvé avec les autres dérivés de l'artémisinine, avec un risque accru pendant les premiers mois de gestation (voir rubrique 5.3).

Les données de sécurité d'emploi d'une étude observationnelle dédiée à la grossesse sur environ 500 femmes enceintes ayant été exposées à Cofantrine (dont un tiers des patientes l'ayant été au cours du premier trimestre), et les données publiées sur plus de 500 autres patientes ayant été exposées à l'artéméther-luméfantrine (dont plus de 50 patientes l'ayant été au cours du premier trimestre), ainsi que des données publiées sur plus de 1000 femmes enceintes ayant été exposées à des dérivés de l'artémisinine, n'ont pas montré d'augmentation en termes de grossesse pathologique ou d'effet tératogène par rapport aux taux habituels.

Cofantrine ne doit pas être utilisé 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 ne sera envisagé que 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 Cofantrine 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 Cofantrine avant de reprendre l'allaitement, sauf si les bénéfices potentiels pour la mère et l'enfant sont supérieurs aux risques du traitement par Cofantrine.

##### Fertilité

Aucune information n'est disponible concernant les effets de Cofantrine 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 Cofantrine pouvant rendre dangereuse la conduite ou l'utilisation de machines.

#### **4.8. Effets indésirables**

La tolérance de Cofantrine 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 Cofantrine 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)
<b>Affections du système immunitaire</b>		
Réactions d'hypersensibilité	Fréquence indéterminée	Rare
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>		
Perte d'appétit	Très fréquent	Très fréquent (16,8 %)
<b>Affections psychiatriques</b>		
Troubles du sommeil	Très fréquent	Fréquent (6,4 %)
Insomnie	Fréquent	Peu fréquent
<b>Affections du système nerveux</b>		
Céphalées	Très fréquent	Très fréquent (17,1 %)
Etourdissements	Très fréquent	Fréquent (5,5 %)
Paresthésies	Fréquent	-
Ataxie, hypoesthésie	Peu fréquent	-
Somnolence	Peu fréquent	Peu fréquent
Mouvements cloniques	Fréquent	Peu fréquent
<b>Affections cardiaques</b>		
Palpitations	Très fréquent	Fréquent (1,8 %)
Allongement de l'intervalle QT sur l'électrocardiogramme	Fréquent	Fréquent (5,3 %)
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>		
Toux	Fréquent	Très fréquent (22,7 %)
<b>Affections gastro-intestinales</b>		
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 %)
<b>Affections hépatobiliaires</b>		
Anomalies du bilan hépatique	Peu fréquent	Fréquent (4,1 %)
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>		
Rash	Fréquent	Fréquent (2,7 %)
Prurit	Fréquent	Peu fréquent
Urticaire	Peu fréquent	Peu fréquent
Angioedème*	Fréquence indéterminée	Fréquence indéterminée
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>		
Arthralgies	Très fréquent	Fréquent (2,1 %)
Myalgies	Très fréquent	Fréquent (2,2 %)
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>		
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.

#### **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

Cofantrine est une association fixe d'artéméther et de luméfántrine 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 luméfántrine 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 luméfántrine bloquent ensuite la synthèse d'acides nucléiques et de protéines intraparasitaires.

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

L'efficacité de l'association artéméther 20mg / luméfántrine 120mg 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 évaluables 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 <sup>1</sup> n/N (%) chez les patients évaluables par PCR corrigé	FCT <sup>2</sup> médian [25 <sup>e</sup> , 75 <sup>e</sup> percentile]	PCT <sup>2</sup> médian [25 <sup>e</sup> , 75 <sup>e</sup> percentile]	Année/ Lieu d'étude
A025 <sup>4</sup>	3-62 ans	93/96 (96,9)	n <sup>3</sup> =59 35 heures [20, 46]	n=118 44 heures [22, 47]	1996-97 Thaïlande
A026	2-63 ans	130/133 (97,7)	n <sup>3</sup> =87 22 heures [19, 44]	NA	1997-98 Thaïlande
A028	12-71 ans	148/154 (96,1)	n <sup>3</sup> =76 29 heures [8, 51]	n=164 29 heures [18, 40]	1998-99 Thaïlande
A2401	16-66 ans	119/124 (96,0)	n <sup>3</sup> =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 <sup>3</sup> =309 8 heures [8, 24]	n=310 24 heures [24, 36]	2002-03 3 pays en Afrique
B2303 <sup>CT</sup>	3 mois-12 ans	403/419 (96,2)	n <sup>3</sup> =323 8 heures [8, 23]	n=452 35 heures [24, 36]	2006-07 5 pays en Afrique



B2303 <sup>DT</sup>	3 mois- 12 ans	394/416 (94,7)	n <sup>3</sup> =311 8 heures [8, 24]	n=446 34 heures [24, 36]	2006-07 5 pays en Afrique
---------------------	-------------------	----------------	---	--------------------------------	---------------------------------

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

<sup>2</sup> Population mITT

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

<sup>4</sup> Seulement les données du groupe ayant reçu 6 prises sur 60 heures sont présentées

CT –comprimés administrés sous forme écrasée

DT –comprimés dispersibles

L'association artéméter 20mg / luméfantine 120mg n'est pas indiquée, et n'a pas été évaluée, 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. Cofantrine est actif sur les schizontes sanguins de *Plasmodium vivax* mais pas sur les hypnozoïtes intrahépatiques.

### **Population pédiatrique**

Deux 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 (corrige 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 (corrige 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	:	PCT <sup>1</sup> médian [25 <sup>e</sup> , 75 <sup>e</sup> percentile]	Taux de guérison à 28 jours <sup>2</sup> n/N (%) chez les patients évaluables corrige 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 <sup>CT</sup>				
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)

<sup>1</sup> Population mITT

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

CT comprimés administrés sous forme écrasée

### **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 l'association artéméter 20mg / luméfantine 120mg 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 l'association artéméter 20mg / luméfantrine 120mg 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 l'association artéméter 20mg / luméfantrine 120mg, 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 l'association artéméter 20mg / luméfantrine 120mg 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'artéméter et de la luméfantrine (ASC, Cmax).

### Absorption

L'artéméter est absorbé assez rapidement et la dihydroartémisinine, le métabolite actif de l'artéméter apparaît rapidement dans la circulation systémique avec, pour chacun d'eux, un pic de concentration plasmatique atteint environ 2 heures après l'administration orale. Chez l'adulte sain après administration orale de 80 mg artéméter/480 mg luméfantrine en une prise, les valeurs moyennes de la Cmax et de l'aire sous la courbe (ASC) de l'artéméter se situent respectivement entre 60,0-104 ng/mL et 146-338 ng h/mL. Les valeurs de la Cmax et de l'ASC de la dihydroartémisinine se situent respectivement entre 49,7-104 ng/mL et 169-308 ng h/mL.

L'absorption de la luméfantrine, 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 luméfantrine se situent entre 108 et 243 µg·h/mL.

La prise alimentaire augmente l'absorption de l'artéméter et de la luméfantrine. Chez des volontaires sains, lorsque l'association artéméter / luméfantrine était prise après un repas à haute teneur lipidique, les biodisponibilités relatives de l'artéméter et de la luméfantrine 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 luméfantrine 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 luméfantrine 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'artéméter et de la luméfantrine 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'artéméter 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'artéméter 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 dihydroartémisinine est ensuite métabolisée en composés inactifs.

La pharmacocinétique de l'artéméter chez l'adulte est temps-dépendante. Au cours de l'administration en doses répétées, il est observé une décroissance des concentrations de l'artéméter 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'artéméter 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'artéméter. 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 sur une période de traitement de 3 jours, ce qui est cohérent avec l'élimination lente du composé (voir rubrique 5.2 Élimination). 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.

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, 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 administrée. Aucune donnée n'est disponible pour l'artéméther.

## **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<sub>max</sub> (CV%) de l'artéméther (observée après la première prise) 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<sub>max</sub> 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 luméfántrine (moyenne de la population recevant 6 doses) 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 luméfántrine chez les enfants ne sont pas connues.

## **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 luméfántrine 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 luméfántrine 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 luméfántrine, d'artéméther et de dihydroartémisinine, ou seulement une excrétion rénale négligeable. Ainsi, aucun ajustement posologique 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'artéméther 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'artéméther 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'artéméther chez l'homme. Le seuil d'audition était affecté dès 20 Db par l'administration d'artéméther par voie orale à des chiens dont la dose administrée équivaut à environ 29 fois la plus forte dose clinique d'artéméther (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 artéméther/luméfantrine.

#### 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'artéméther, un dérivé de l'artémisinine. Les dérivés de l'artémisinine sont connus pour être embryotoxiques. Avec la luméfantrine 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 artéméther/luméfantrine ont mis en évidence une toxicité maternelle et une augmentation des pertes post-implantatoires.

L'artéméther 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'artéméther chez le rat a induit des expositions à l'artéméther et à la dihydroartémisinine comparables à celles obtenues chez l'homme en se basant sur l'ASC

#### Fertilité

L'administration d'artéméther-luméfantrine a entraîné une altération de la mobilité des spermatozoïdes, des spermatozoïdes anormaux, une diminution du nombre de spermatozoïdes épididymaires, 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 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 luméfántrine 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 Cmax libre calculée) ont été observés. Des essais in vitro hERG ont montré une marge de sécurité >100 pour l'artéméther et la dihydroartémisinine. L'IC<sub>50</sub> hERG était de 8,1 µM pour la luméfántrine 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**

Cellulose microcristalline, crospovidone, silice colloïdale anhydre, croscarmellose, saccharine sodique, amidon de maïs, talc purifié, stéarate de magnésium, essence d'orange, polysorbate 80.

### **6.2. Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3. Durée de conservation**

2 ans

### **6.4. Précautions particulières de conservation**

A conserver en dessous de 30°C à l'abri de la lumière et de l'humidité.  
Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

### **6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur**

6 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).

### **6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

Pas de précautions particulières.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

### **IMEX PHARMA**

Rose Belle Building, Unit 3  
Rose Belle Business Park  
Mauritius

## **8. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE :**

13/09/2018

---

## **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Liste I