RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Riamet 20 mg/120 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Comprimé.

Comprimé jaune pâle, rond avec « NC » gravé sur une face et « CG » sur l'autre.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de paludisme non compliqué à *Plasmodium falciparum* chez l'adulte, l'enfant et le nourrisson à partir 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 pesant 35 kg ou plus
Chez les patients de 12 ans et plus et pesant 35 kg ou plus, un traitement complet comprend six doses de quatre comprimés (soit 24 comprimés), réparties sur une durée totale de 60 heures selon le schéma suivant : la première dose de quatre comprimés, administrée au moment du diagnostic, doit être suivie de cinq autres doses de 4 comprimés administrées 8, 24, 36, 48 et 60 heures après la première prise.

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 :

Poids corporel de 5 kg à moins de 15 kg : la première prise de 1 comprimé, administrée au moment du diagnostic initial, doit être suivie de cinq autres doses de 1 comprimé administrées 8, 24, 36, 48 et 60 heures après la première prise.

Poids corporel de 15 kg à moins de 25 kg : la première prise de 2 comprimés, administrée au moment du diagnostic initial, doit être suivie de cinq autres doses de 2 comprimés administrées 8, 24, 36, 48 et 60 heures après la première prise.

Poids corporel de 25 kg à moins de 35 kg : la première prise de 3 comprimés, administrée au moment du diagnostic initial, doit être suivie de cinq autres doses de 3 comprimés administrées 8, 24, 36, 48 et 60 heures après la première prise.

Nourrissons pesant moins de 5 kg
L'innocuité et l'efficacité des comprimés Riamet n'ont pas été établies chez les nourrissons pesant moins de 5 kg et aucune recommandation posologique ne peut être faite.
Les données disponibles actuellement sont décrites dans les rubriques 5.1 et 5.2.

Personnes âgées
Il n'existe aucune information suggérant que la posologie chez les patients de plus de 65 ans devrait être différente de celle des adultes plus jeunes.

Mode d'administration

Comprimés pour une administration par voie orale.

Afin d'améliorer l'absorption, Riamet doit être pris avec des aliments ou avec une boisson lactée (voir rubrique 5.2). En cas d'intolérance alimentaire, Riamet doit être administré avec de l'eau, mais l'exposition systémique risque alors d'être diminuée. En cas de vomissements dans l'heure qui suit la prise, une dose complète sera réadministrée.

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

4.3 Contre-indications

Riamet est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- patients présentant une hypersensibilité connue aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- patients présentant un paludisme sévère selon la définition de l'OMS*.
- patients prenant tout médicament métabolisé par le cytochrome CYP2D6 (tel que le métoprolol, l'imipramine, l'amitriptyline, la clomipramine).
- patients ayant des antécédents familiaux de mort subite ou de QT long congénital à l'électrocardiogramme, ou toute autre affection clinique associée à un allongement de l'intervalle QTc.
- patients prenant des médicaments associée à un allongement de l'intervalle QTc (effets proarythmiques) tels que :

- antiarythmiques de classes IA et III
- neuroleptiques, antidépresseurs
- certains antibiotiques, incluant certains agents des classes suivantes : macrolides, fluoroquinolones, imidazolés et antifongiques triazolés
- certains antihistaminiques non sédatifs (terfénadine, astémizole)
- cisapride
- flécaïnide

- patients présentant des arythmies cardiaques symptomatiques, une bradycardie cliniquement significative ou une insuffisance cardiaque congestive s'accompagnant d'une diminution de la fraction d'éjection du ventricule gauche.
- patients présentant des anomalies de l'équilibre électrolytique, tels qu'hypokaliémie ou hypomagnésémie.
- Patients qui prennent des médicaments qui sont des inducteurs puissants du CYP3A4, notamment la rifampine, la carbamazépine, la phénytoïne et le millepertuis (*Hypericum perforatum*).

(*Présence d'un ou de plusieurs critères cliniques ou biologiques, entre autres :
Manifestations cliniques : prostration, altération de la conscience ou coma dépassé, incapacité à s'alimenter, respiration profonde, détresse respiratoire (respiration acidotique), convulsions à répétition, collapsus cardiovasculaire ou choc, œdème pulmonaire (radiologique), saignements anormaux, ictère, hémoglobinurie.
Données biologiques : anémie normocytaire sévère, hémoglobinurie, hypoglycémie, acidose métabolique, insuffisance rénale, hyperlactatémie, hyperparasitémie.)

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

Riamet n'a pas été évalué dans le traitement du paludisme sévère, notamment le neuropaludisme ou d'autres manifestations sévères telles que l'œdème pulmonaire ou l'insuffisance rénale.

Les données de sécurité et d'efficacité étant limitées, Riamet ne doit pas être administré en association avec un autre médicament antipaludique (voir rubrique 4.5), sauf en l'absence de toute autre option thérapeutique.

Si l'état d'un patient se dégrade sous Riamet, 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 Riamet.

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

Si Riamet 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 faut respecter un délai d'au moins un mois après la dernière prise d'halofantrine avant d'administrer Riamet.

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

Il convient de faire preuve de prudence lors de la prise de Riamet par des patients sous traitement antirétroviral (ARV), car une diminution des concentrations en artéméther, DHA ou luméfantrine peut entraîner une diminution de l'efficacité antipaludéenne de Riamet (voir la rubrique 4.5).

Comme d'autres antipaludiques (p. ex. l'halofantrine, la quinine et la quinidine), Riamet peut entraîner un allongement de l'intervalle QT (voir la rubrique 5.1).

La prudence s'impose lors de l'utilisation de Riamet en association avec des médicaments présentant des modes variables d'inhibition ou d'induction ou de compétition modérées pour le CYP3A4, puisque l'effet thérapeutique de certains médicaments risque d'être modifié. Certains médicaments qui ont un effet inhibiteur/inducteur mixte sur le CYP3A4, notamment les antirétroviraux comme les inhibiteurs de la protéase du VIH et les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse doivent être utilisés avec prudence chez les patients sous Riamet (voir les rubriques 4.5 et 5.2).

La prudence est de mise lors de l'association de Riamet avec les contraceptifs hormonaux. Riamet peut éventuellement réduire l'efficacité des contraceptifs hormonaux. Par conséquent, les patientes utilisant des méthodes de contraception orale, des patchs transdermiques ou d'autres contraceptifs hormonaux systémiques doivent être informées de la nécessite d'avoir recours à une méthode supplémentaire de contraception non hormonale durant un mois (voir la rubrique 4.5).

Si l'intolérance alimentaire persiste pendant le traitement, une surveillance étroite est recommandée en raison d'un risque plus élevé de recrudescence.

Insuffisance rénale
Aucune étude spécifique n'a été effectuée sur ce groupe de patients. L'excrétion rénale de luméfantrine, d'artéméther et de dihydroartémisinine (DHA) n'était pas significative dans les études menées auprès de volontaires sains et l'expérience clinique est limitée. Aucun ajustement de la dose pour l'administration de Riamet chez des patients souffrant d'insuffisance rénale n'est recommandé. La prudence est de mise lors d'une administration à des patients souffrant d'insuffisance rénale sévère. Chez ces patients, on recommande un suivi de l'ECG et de la concentration de potassium dans le sang.

Insuffisance hépatique
Aucune étude spécifique n'a été effectuée sur ce groupe de patients. Chez les patients souffrant d'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. Des précautions doivent être prises lors de l'administration à des patients souffrant d'insuffisance hépatique grave (voir section 5.2). Chez ces patients, on recommande un suivi de l'ECG et de la concentration de potassium dans le sang. Aucun ajustement de la dose pour l'administration chez des patients souffrant d'insuffisance hépatique légère ou modérée n'est recommandé.

Infections récidivantes
Les données pour un nombre limité de patients dans les zones où le paludisme est endémique démontrent que les infections récidivantes peuvent être jugulées avec un second traitement de Riamet. En l'absence de données provenant d'études de cancérogénicité et en raison de l'absence d'expérience clinique, il est impossible de recommander plus de deux traitements de Riamet.

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

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

Contre-indications d'utilisation concomitante

Interaction avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc
Riamet est contre-indiqué lors de l'utilisation concomitante des médicaments suivants (car ils peuvent allonger l'intervalle QTc et provoquer des Torsades de Pointes), entre autres : antiarythmiques des classes IA et III, neuroleptiques et antidépresseurs, certains antibiotiques y compris quelques agents des classes suivantes : macrolides, fluoroquinolones, antifongiques comme l'imidazole et le triazole, certains antihistaminiques non sédatifs (terfénadine, astémizole), cisapride et flécaïdine (voir la rubrique 4.3).

Interaction avec les médicaments métabolisés par le CYP2D6
Il a été avéré que la luméfantrine inhibe le CYP2D6 *in vitro*. Ceci pourrait avoir une importance clinique particulière pour les substances dont l'indice thérapeutique est étroit. L'administration simultanée de Riamet et de médicaments métabolisés par cet isoenzyme (par ex. neuroleptiques, métoprolol et antidépresseurs tricycliques comme l'imipramine, l'amitriptyline, la clomipramine) est contre-indiquée (voir les rubriques 4.3 et 5.2).

Interaction avec des inducteurs puissants du CYP3A4 comme la rifampicine
L'administration orale de rifampicine (600 mg par jour), un puissant inducteur du CYP3A4, en même temps que des comprimés de Riamet (à raison de 6 doses sur 3 jours) chez six adultes co-infectés par le VIH-1 et la tuberculose, mais pas par le paludisme, a permis de réduire de manière significative l'exposition à l'artéméther (89 %), à la DHA (85 %) et à la luméfantrine (68 %) par rapport aux valeurs d'exposition après administration de Riamet seul. L'utilisation concomitante de Riamet et d'inducteurs puissants du CYP3A4, comme la rifampicine, la carbamazépine, la phénytoïne et le millepertuis commun, est contre-indiquée (voir la rubrique 4.3).
Il ne faut pas administrer d'inducteur au moins un mois après la prise de Riamet, sauf si le prescripteur le considère comme essentiel.

Utilisation concomitante non recommandée

Interaction avec d'autres antipaludéens (voir rubrique 4.4)
En raison des données limitées concernant l'innocuité et l'efficacité, Riamet ne doit pas être administré en même temps que d'autres médicaments antipaludéens, à moins qu'il n'existe aucune autre option thérapeutique (voir la rubrique 4.4).
Lorsque Riamet est administré à la suite d'un traitement à la méfloquine ou à la quinine, il est recommandé de surveiller attentivement la reprise de l'alimentation dans le cas de la méfloquine ou l'ECG dans le cas de la quinine. La demi-vie d'élimination prolongée de la luméfantrine doit être prise en compte lors de la prise de quinine par des patients traités préalablement par Riamet. Chez les patients préalablement traités à l'halofantrine, l'administration de Riamet doit débuter au moins un mois après la dernière prise d'halofantrine (voir rubrique 4.4).

Méfloquine
Une étude d'interaction médicamenteuse a été effectuée chez des volontaires sains et impliquait l'administration de 6 doses de Riamet réparties sur 60 heures. La cure de Riamet 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 Riamet n'étaient pas différentes de celles observées chez des patients ayant reçu un placebo après une cure de méfloquine.

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

Quinine
Une étude d'interactions médicamenteuses menée chez des hommes volontaires sains n'a pas révélé de modification des concentrations plasmatiques de luméfantrine et de quinine lorsque la quinine intraveineuse (10 mg/kg de PC en 2 heures) était administrée de façon séquentielle 2 heures après la dernière dose (6ème dose) de Riamet (de manière à atteindre simultanément les concentrations plasmatiques maximales de luméfantrine et de quinine). Les taux plasmatiques d'artéméther et de dihydroartémisinine (DHA) retrouvés étaient diminués. Dans cette étude, l'administration de Riamet 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 de la quinine. Cet effet était légèrement, mais significativement, supérieur lorsque la quinine a été perfusée après Riamet chez 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 Riamet.

Usage concomitant exigeant la prudence
Interactions affectant l'utilisation de Riamet

Interaction avec les inhibiteurs du CYP3A4
L'artéméther et la luméfantrine sont tous deux métabolisés de manière prédominante par le cytochrome CYP3A4, mais ils n'inhibent pas cet enzyme aux concentrations thérapeutiques.

Kétoconazole
L'administration concomitante de kétoconazole par voie orale et de Riamet chez des volontaires sains adultes a entraîné une augmentation modérée (d'un facteur 2 ou moins) de l'exposition à l'artéméther, à la DHA et à la luméfantrine. Cette augmentation de l'exposition 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, aucune adaptation de la dose de Riamet ne s'avère nécessaire lors de l'administration concomitante avec du kétoconazole ou avec d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4 chez des patients impaludés par *P. falciparum*.

Il convient d'être prudent lors de l'utilisation concomitante de Riamet et de médicaments qui inhibent le CYP3A4 et qui sont contre-indiqués avec des médicaments connus par ailleurs pour entrainer un allongement de l'intervalle QTc (voir rubrique 4.3 Contre-indications), en raison de l'augmentation potentielle des concentrations de luméfantrine susceptibles de mener à un allongement de l'intervalle QT.

Interaction avec les inducteurs faibles à modérés du CYP3A4
Lorsque Riamet et des inducteurs faibles à modérés du CYP3A4 sont administrés simultanément, une diminution des concentrations en artéméther et/ou en luméfantrine, ainsi qu'une perte de l'efficacité antipaludéenne peuvent se produire (voir la rubrique 4.4).

Interaction avec les médicaments antirétroviraux, comme les inhibiteurs de la protéase et les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse
L'artéméther et la luméfantrine sont tous deux métabolisés par le CYP3A4. Les ARVs, comme les inhibiteurs de la protéase et les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse, sont connus pour présenter des schémas variables d'inhibition, d'induction ou de compétition avec le CYP3A4. Riamet doit être utilisé avec prudence chez les patients sous antirétroviraux, car une diminution des concentrations en artéméther, DHA et/ou luméfantrine peut entraîner une diminution de l'efficacité antipaludéenne de Riamet, tandis qu'une augmentation des concentrations en luméfantrine peut provoquer un allongement de l'intervalle QT (voir la rubrique 4.4).

Lopinavir/ritonavir
Dans une étude clinique portant sur des volontaires sains, le lopinavir/ritonavir a diminué les expositions systémiques à l'artéméther et à la DHA d'environ 40 % mais il a multiplié par 2,3 l'exposition à la luméfantrine. L'exposition au lopinavir/ritonavir n'était pas modifiée de manière significative par l'utilisation concomitante de Riamet.

Névirapine
Au cours d'une étude clinique chez des adultes infectés par le VIH, la névirapine a réduit de manière significative la médiane de la Cmax et de l'ASC de l'artéméther d'environ 61 % et de 72 %, respectivement, et elle a réduit la médiane de la Cmax et de l'ASC de la dihydroartémisinine d'environ 45 % et 37 %, respectivement. La Cmax et l'ASC de la luméfantrine n'ont pas été réduites de manière significative par la névirapine. L'artéméther/luméfantrine a réduit la médiane de la Cmax et de l'ASC de la névirapine d'environ 43 % et 46 % respectivement.

Éfavirenz
L'éfavirenz a diminué les expositions systémiques à l'artéméther, à la DHA et à la luméfantrine d'environ 50 %, 45 % et 20 %, respectivement.
Les expositions à l'éfavirenz n'étaient pas modifiées de manière significative par l'utilisation concomitante de Riamet.

Interactions entraînant des effets de Riamet sur d'autres médicaments

Interaction avec les médicaments métabolisés par des enzymes du CYP450
Lorsque Riamet est administré en même temps que des substrats du CYP3A4, une diminution des concentrations de ces substrats et une perte de leur efficacité peuvent se produire. 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, ils pourraient induire une modification de l'effet thérapeutique des médicaments métabolisés essentiellement par l'action de ces enzymes (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Interaction avec les contraceptifs hormonaux
In vitro, la métabolisation de l'éthinylœstradiol et du lévonorgestrel n'a pas été induite par l'artéméther, la DHA ou la luméfantrine. Toutefois, il a été signalé que l'artéméther induit légèrement, chez l'homme, l'activité des cytochromes CYP2C19, CYP2B6 et CYP3A. Par conséquent, Riamet peut éventuellement réduire l'efficacité des contraceptifs hormonaux. Il doit être recommandé aux patientes utilisant des contraceptifs oraux, des patchs transdermiques, ou tout autre contraceptif hormonal systémique d'avoir recours à un moyen de contraception supplémentaire non hormonal pour environ un mois (voir les rubriques 4.4 et 4.6).

Interactions alimentaires
Riamet doit être pris avec des aliments ou des boissons riches en graisses comme le lait, car l'absorption de l'artéméther et de la luméfantrine est accrue (voir la rubrique 4.2).

Il convient d'user de prudence en ce qui a trait à la consommation de jus de pamplemousse lors du traitement au Riamet. L'administration d'artéméther avec du jus de pamplemousse chez des sujets adultes sains a pratiquement doublé l'exposition systémique au composé parent.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer
Il faut informer les patientes utilisant des méthodes de contraception orale, des patchs transdermiques ou d'autres contraceptifs hormonaux par voie systémique qu'elles doivent utiliser une autre méthode de contraception non hormonale durant environ un mois (voir la rubrique 4.4).

Grossesse

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

Les données sur l'innocuité provenant d'études sur la grossesse portant sur plus de 1200 femmes enceintes ayant été exposées à l'artéméther-luméfantrine durant le deuxième ou troisième trimestre, n'ont pas montré d'augmentation des effets indésirables sur la grossesse ou des effets tératogènes par rapport aux taux de référence.

Des études sur des animaux ont montré une toxicité pour la reproduction (voir rubrique 5.3)

Riamet n'est pas recommandé durant le premier trimestre de grossesse dans les situations où d'autres antipaludéens appropriés et efficaces sont disponibles (voir la rubrique 4.4). Toutefois, en cas d'urgence vitale, si on ne dispose d'aucun autre médicament efficace, il convient de ne pas interdire la prise de Riamet. Le traitement par Riamet au cours des deuxième et troisième trimestres doit être envisagé si les bénéfices attendus pour la mère sont supérieurs aux risques pour le fœtus.

Allaitement
Les données chez l'animal suggèrent un passage dans le lait maternel, mais aucune donnée humaine n'est disponible. Les femmes traitées par Riamet 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 dose de Riamet avant de reprendre l'allaitement, sauf si les bénéfices potentiels pour la mère et l'enfant sont supérieurs aux risques liés au traitement par Riamet.

Fertilité
Il n'existe pas de données concernant les effets de Riamet sur la fertilité humaine (voir rubrique 5.3).

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

Il faut informer les patients du risque de survenue d'étourdissements ou de fatigue/'asthénie et leur déconseiller de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines en cas de survenue de tels symptômes.

4.8 Effets indésirables

La sécurité de Riamet a été évaluée au cours de 20 études cliniques incluant plus de 3500 patients. Au total, 1810 adultes et adolescents de plus de 12 ans ainsi que 1788 nourrissons et enfants de 12 ans maximum ont reçu Riamet au cours des essais cliniques.

Les effets indésirables rapportés dans le cadre des études cliniques et de l'expérience postérieure à la mise sur le marché sont classés ci-dessous par classe de systèmes d'organes.

Les effets indésirables sont classés par ordre fréquence selon la classification de fréquence MedDRA :
Très fréquent (≥ 1/10)
Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)
Peu fréquent (≥ 1/1000, < 1/100)
Rare (≥ 1/10000, < 1/1000)
Très rare (< 1/10000)
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 de 12 ans ou moins (estimations de l'incidence)**
Affections hématologiques et du système lymphatique		
Anémie hémolytique retardée**	indéterminée	indéterminée
Affections du système immunitaire		
Hypersensibilité	Fréquence indéterminée	Rare
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Diminution de l'appétit	Très fréquent	Très fréquent (16,8 %)
Troubles psychiatriques		
Troubles du sommeil	Très fréquent	Fréquent (6,4 %)
Insomnie	Fréquent	Peu fréquent
Affections du système nerveux		
Céphalées	Très fréquent	Très fréquent (17,1%)
Étourdissements	Très fréquent	Fréquent (5,5%)
Paresthésie	Fréquent	--
Ataxie, hypoesthésie	Peu fréquent	--
Somnolence	Peu fréquent	Peu fréquent
Clonus	Fréquent	Peu fréquent
Troubles cardiaques		

Palpitations	Très fréquent	Fréquent (1,8 %)
Allongement de l'intervalle QT à l'ECG	Fréquent	Fréquent (5,3 %)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
Toux	Fréquent	Très fréquent (22,7%)
Affections gastro-intestinales		
Vomissements	Très fréquent	Très fréquent (20,2%)
Douleur abdominale	Très fréquent	Très fréquent (12,1%)
Nausées	Très fréquent	Fréquent (6,5%)
Diarrhée	Fréquent	Fréquent (8,4%)
Troubles hépatobiliaires		
Élévation des résultats des tests hépatiques	Peu fréquent	Fréquent (4,1 %)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
Éruption cutanée	Fréquent	Fréquent (2,7%)
Prurit	Fréquent	Peu fréquent
Urticaire	Peu fréquent	Peu fréquent
Angio-œdème*	Fréquence indéterminée	Fréquence indéterminée
Affections musculo-squelettiques et systémiques		
Arthralgies	Très fréquent	Fréquent (2,1%)
Myalgies	Très fréquent	Fréquent (2,2%)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Asthénie	Très fréquent	Fréquent (5,2%)
Fatigue	Très fréquent	Fréquent (9,2%)
Trouble de la marche	Fréquent	--

*: Ces réactions indésirables ont été rapportées au cours de l'expérience postérieure à la mise sur le marché. Étant donné que ces événements rapportés spontanément sont survenus dans une population de taille indéterminée, il est difficile d'en estimer la fréquence.
** A été rapportée jusqu'à quelques semaines après l'arrêt du traitement

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

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be
Division vigilance :
Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail : adr@fagg-afmps.be

4.9 Surdosage

En cas de suspicion de surdosage, un traitement symptomatique et de soutien doit être administré si nécessaire, incluant une surveillance électrocardiographique et surveillance de la kaliémie.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antipaludiques, schizonticide sanguin, code ATC : P01BF01.

Effets pharmacodynamiques
Riamet est une association fixe d'artéméther et de luméfantrine en proportion respective de 1 pour 6. Chacun des substances actives exerce une activité au niveau de la vacuole digestive du parasite où elles semblent altérer la transformation de l'hème, produit de dégradation de l'hémoglobine toxique pour le parasite, en hémozoïne non toxique, pigment du *Plasmodium*. La luméfantrine semble interférer avec le processus de polymérisation. L'artéméther produit des métabolites réactifs à la suite de l'interaction entre le pont peroxyde et le fer de l'hème. L'artéméther et la luméfantrine exercent une action secondaire, qui consister à bloquer la synthèse d'acides nucléiques et de protéines au sein du parasite paludéen. Riamet a été rapporté pour avoir une activité puissante en termes de gamétocytes de compensation.

En 2015, la résistance aux artémisinines est apparue en Asie du Sud-Est. Les études portant sur Riamet dans cette région ont montré un retard de la clairance du parasite (qui s'est manifesté par une plus forte proportion de patients atteints de parasitémie le Jour 3 après le début du traitement), bien que l'efficacité globale mesurée par les taux de guérison après 28 jours, est demeuré élevé (OMS 2014). En Afrique, seuls des rapports isolés sur le retard de la clairance parasitaire sont disponibles et une tendance claire au développement de la résistance n'a pas été observée.

Traitement du paludisme aigu non compliqué à P. falciparum
L'efficacité des comprimés de Riamet a été évaluée dans le traitement du paludisme aigu non compliqué (défini comme un paludisme symptomatique à P. falciparum sans signes ni symptômes de paludisme grave, ni manifestations de dysfonctionnement d'un organe vital) dans cinq études sur une posologie à 6 doses et une étude comparant la posologie à 6 doses avec la posologie à 4 doses. La densité de départ des parasites était comprise entre 500/µl et 200000/µl (parasitémie de 0,01% à 4%) pour la majorité des patients. Les études ont été menées en Thaïlande, en Afrique sub-saharienne, en Europe et en Amérique du Sud chez des adultes et des enfants (de poids corporel ≥ 5 kg) partiellement ou non immunisés, en bonne santé par ailleurs, présentant un paludisme non compliqué.

Les critères d'efficacité étaient :

- taux de guérison à 28 jours, proportion de patients présentant une disparation des parasites asexués dans les 7 jours sans recrudescence au jour 28
- délai de disparition des parasites (parasite clearance time ou PCT), défini comme le temps entre la première dose et la première disparition totale et continue de parasites asexués maintenue pendant encore 48 heures
- délai de disparation de la fièvre (fever clearance time ou FCT), défini comme le temps entre la première dose et la première fois où la température du corps a chuté à moins de 37,5°C et est restée inférieure à 37,5°C pendant au moins 48 heures de plus (seulement pour les patients dont la température était > 37,5°C au départ)

La population en intention de traiter modifiée (mITT) comprend tous les patients avec diagnostic confirmé de paludisme ayant reçu au moins une dose du médicament de l'étude. Les patients pouvant être évalués sont généralement tous les patients ayant présenté une évaluation parasitaire en jour 7 et en jour 28 ou ayant présenté un échec de traitement en jour 28. Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Tableau 2 Résultats d'efficacité clinique

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

1 Taux d'efficacité de guérison d'après microscopie sur frottis sanguins
2 Population en intention de traiter modifiée (mITT)
3 Uniquement pour les patients ayant une température corporelle > 37,5°C au départ
4 Seules sont présentées les données du groupe à 6 doses sur 60 heures
CT Comprimés de Riamet administrés sous forme écrasée
DT Comprimés dispersibles de Riamet

Riamet n'est pas indiqué et n'a pas été évalué pour le traitement du paludisme dû à *P. vivax*, *P. malariae* ou *P. ovale*, bien que quelques patients aient présenté une infection mixte initiale à *P. falciparum* et *P. vivax* dans des études cliniques. Chez 319 patients adultes chez qui des gamétocytes étaient présents, le temps médian de clairance des gamétocytes avec Riamet était de 96 heures. Riamet est actif sur les formes sanguines de *Plasmodium vivax*, mais il n'agit pas sur ses hypnozoïtes.

Population pédiatrique
Trois études ont été menées.
L'étude A2403 a été menée en Afrique sur 310 nourrissons et enfants âgés de 2 mois à 9 ans, pesant de 5 kg à 25 kg, avec une température axillaire ≥ 37,5°C. Les résultats, comprenant le taux de guérison à 28 jours (corrigé par PCR), le délai médian de disparation des parasites (PCT) et le délai de disparation de la fièvre (FCT), sont reportés dans le tableau 3 ci-dessous.

L'étude B2303 a été menée en Afrique sur 452 nourrissons et enfants âgés de 3 mois à 12 ans, pesant de 5 kg à < 35 kg, avec fièvre (≥ 37,5°C par voie axillaire ou ≥ 38°C par voie rectale) ou des antécédents de fièvre dans les 24 heures précédentes. Cette étude a comparé les comprimés écrasés aux comprimés dispersibles. Les résultats, comprenant le taux de guérison à 28 jours (corrigé par PCR), le délai médian de disparation des parasites (PCT) et le délai de disparation de la fièvre (FCT) pour les comprimés écrasés, sont reportés dans le tableau 3 ci-dessous.

Tableau 3 Efficacité clinique selon le poids dans les études pédiatriques

N° d'étude Catégorie de poids	PCT[1] médian [25e, 75e centile]	Taux de guérison[2] à 28 jours corrigé par PCR n/N (%) chez les patients pouvant être évalués
Étude A2403 5 - < 10 kg 10 - < 15 kg 15 - 25 kg	24 heures [24, 36] 35 heures [24, 36] 24 heures [24, 36]	145/149 (97,3) 103/107 (96,3) 41/43 (95,3)
Étude B2303[CT] 5 - < 10 kg 10 - < 15 kg 15 -< 25 kg 25 - 35 kg	36 heures [24, 36] 35 heures [24, 36] 35 heures [24, 36] 26 heures [24, 36]	65/69 (94,2) 174/179 (97,2) 134/140 (95,7) 30/31 (96,8)

1 Population en intention de traiter modifiée (mITT)
2 Taux d'efficacité de guérison d'après microscopie sur frottis sanguins
CT Comprimés de Riamet administrés sous forme écrasée

L'étude B2306 était une étude multicentrique, ouverte et à un seul groupe menée auprès de 20 nourrissons en Afrique, au Bénin et au Burkina Faso afin d'évaluer l'efficacité, l'innocuité et la pharmacocinétique des comprimés dispersibles chez les nourrissons âgés de > 28 jours et de < 5 kg de poids corporel, qui ont été traités avec un comprimé dispersible (20 mg d'artemether/120 mg de lumefantrine) administré deux fois par jour pendant trois jours et suivi pendant six semaines (suivi de base) et à l'âge de 12 mois (suivi à long terme).

Les comprimés dispersibles, pour lesquels on a rapporté des effets indésirables de gravité légère à modérée, ont bien été tolérés. Dans la population visée par le protocole, le taux de guérison corrigé par PCR aux jours 28 et 42 était de 100% (IC à 95% : 79,4; 100). Pour des résultats d'exposition importants, voir la rubrique 5.2. Bien que la neurotoxicité n'ait pas été observée chez les patients de l'étude B2306, l'artéméther a été associée à la neurotoxicité dans des études sur des rats et des chiens, voir la rubrique 5.3.

Allongement de l'intervalle QT/QTc :

Adultes et enfants présentant un paludisme :
Pour plus d'informations sur le risque d'allongement de l'intervalle QT/QTc chez les patients, voir rubrique 4.4.

Adultes en bonne santé :
Dans une étude clinique menée en groupes parallèles, contrôlée versus placebo et moxifloxacine chez des adultes volontaires en bonne santé (n=42 dans chaque groupe), l'administration de 6 doses de Riamet 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 par rapport à l'état initial de QTcF 156 et 168 heures après l'administration de la première dose était proche de zéro. 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.

Lors d'essais cliniques menés chez l'adulte et l'adolescent, 8 patients (0,8 %) prenant Riamet présentaient un QTcB > 500 msec et 3 patients (0,4 %) un QTcF > 500 msec alors qu'un allongement du QTcF > 30 msec a été signalée chez 36 % des patients.

Lors d'essais cliniques menés sur des enfants suivant le protocole des six doses, aucun patient n'a présenté un QTcF post-référence > 500 msec, alors que 29,4 % présentaient une augmentation du QTcF par rapport à la valeur initiale > 30 msec et 5,1 % > 60 msec. Lors d'essais cliniques menés chez l'adulte et l'adolescent suivant le protocole des six doses, l'allongement du QTcF par rapport à la valeur initiale > 500 msec a été signalée chez 0,2 % des patients, alors que l'augmentation du QTcF par rapport à la valeur initiale > 30 msec a été signalée chez 33,9 % et > 60 msec chez 6,2 % des patients.

Lors d'essais cliniques menés sur des nourrissons et des enfants, 3 patients (0,2 %) ont présenté un QTcB > 500 msec. Aucun patient ne présentait un QTcF > 500 msec. L'allongement de l'intervalle QTcF > 30 msec a été observé chez 34 % des enfants pesant de 5 à 10 kg, 31 % des enfants pesant de 10 à 15 kg et 24 % des enfants pesant de 15 à 25 kg, et 32 % des enfants pesant de 25 à 35 kg.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les paramètres pharmacocinétiques de Riamet sont mal définis, d'une part du fait de l'absence de formulation intraveineuse disponible, et d'autre part du fait de l'importante variabilité inter- et intra-individuelle des concentrations plasmatiques de l'artéméther et de la luméfantrine et des paramètres pharmacocinétiques dérivés (ASC, Cmax).

Absorption
L'artéméther est absorbé assez rapidement et la dihydroartémisinine, le métabolite actif de l'artéméther, apparaît rapidement dans la circulation systémique avec, pour chacun d'eux, un pic de concentration plasmatique atteint environ 2 heures après l'administration orale. Chez l'adulte sain non à jeun, après une dose unique de Riamet 80 mg artéméther/480 mg luméfantrine, les valeurs moyennes de la Cmax et de l'aire sous la courbe (ASC) de l'artéméther 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 après un temps de latence pouvant atteindre 2 heures, 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'artéméther et de la luméfantrine. Chez des volontaires sains, lorsque Riamet était pris après un repas à haute teneur lipidique, la biodisponibilité relative de l'artéméther était plus que doublée et celle de la luméfantrine a augmenté d'un facteur 16 par rapport à une prise à jeun.

Chez les sujets impaludés, la prise alimentaire a également accru l'absorption de la luméfantrine, quoique dans une moindre mesure (environ 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 lorsque le patient est à jeun serait inférieur à 10% de la dose administrée). Par conséquent, il faut recommander au patient de prendre le traitement avec un repas normal dès que les aliments peuvent être tolérés.

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

Biotransformation
L'artéméther est rapidement et largement métabolisé (important effet de premier passage hépatique) à la fois dans les études *in vitro* et chez l'homme. Dans les études réalisées sur des microsomes hépatiques humains, l'artéméther est principalement métabolisé en son principal métabolite biologiquement actif, la dihydroartémisinine (déméthylation), essentiellement par l'iso-enzyme CYP3A4/5. Ce métabolite a également été mis en évidence *in vivo* chez l'homme.

La glucuronidation de la dihydroartémisinine est principalement catalysée par UGT1A9 et UGT2B7

La dihydroartémisinine est ensuite métabolisée en métabolites inactifs.

La pharmacocinétique de l'artéméther chez l'adulte est temps-dépendante. Au cours de l'administration de doses répétées de Riamet, on observe une baisse significative des concentrations plasmatiques de l'artéméther, alors que les concentrations du métabolite actif (dihydroartémisinine) augmentent, sans toutefois atteindre le seuil de signification statistique. Le rapport des valeurs ASC J3/J1 était compris entre 0,19 et 0,44 pour l'artéméther et entre 1,06 et 2,50 pour la dihydroartémisinine. Ces observations suggèrent l'existence d'un phénomène d'induction au niveau de l'enzyme impliquée dans le métabolisme de l'artéméther. Un faible effet inducteur de l'artéméther et de la dihydroartémisinine sur l'activité du CYP3A4 a été décrit. Les observations cliniques relatives au mécanisme d'induction sont compatibles avec les résultats obtenus *in vitro,* tels que décrits en rubrique 4.5.

Dans les études réalisées sur les microsomes hépatiques humains, la luméfantrine est N-débutylée, principalement par l'isoenzyme CYP3A4. Dans les études réalisées *in vivo* chez l'animal (le chien et le rat), la luméfantrine est glucuroconjugée immédiatement et après biotransformation oxydative. Chez l'homme, l'exposition à la luméfantrine augmente après une administration répétée de Riamet sur une période de traitement de 3 jours, une observation qui est en accord avec l'élimination lente du composé (voir rubrique 5.2 Élimination). L'exposition systémique observée pour le métabolite desbutyl-luméfantrine, dont l'effet antiparasitaire *in vitro* est 5 à 8 fois supérieur à celui de la luméfantrine, représentait moins de 1% de l'exposition retrouvée par la molécule mère. On ne dispose d'aucune donnée spécifique pour la desbutyl-luméfantrine au sein d'une population africaine. *In vitro*, la luméfantrine 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 luméfantrine est éliminée très lentement en raison de sa longue demi-vie d'élimination qui peut prendre de 2 à 6 jours. Les caractéristiques démographiques telles que le sexe et le poids semblent n'avoir aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de Riamet.

Peu de données sont disponibles sur l'excrétion urinaire chez l'homme. Chez 16 volontaires sains, ni la luméfantrine ni l'artéméther n'ont été décelés dans l'urine après administration du Riamet, et seules des traces de dihydroartémisinine ont été trouvées (l'excrétion urinaire de la dihydroartémisinine représentait moins de 0,01% de la dose d'artéméther).

Chez les animaux (rats et chiens), l'artéméther sous forme inchangée n'a pas été détecté dans les fèces ni l'urine, en raison de son métabolisme de premier passage à la fois rapide et intense, mais de nombreux métabolites (identifiés en partie) ont été décelés dans les fèces, la bile et l'urine. La luméfantrine a été excrétée sous forme inchangée dans les fèces et sous forme de traces uniquement dans l'urine. Les métabolites de la luméfantrine ont été éliminés dans la bile/les fèces.

Proportionnalité de la dose
Aucune étude portant spécifiquement sur la proportionnalité de la dose n'a été réalisée. Des données limitées suggèrent une augmentation proportionnelle à la dose de l'exposition systémique à la luméfantrine lors du doublement de la dose de Riamet. Aucune donnée concluante n'est disponible pour l'artéméther.

Personnes âgées
Aucune étude portant spécifiquement sur la pharmacocinétique n'a été réalisée chez des patients âgés. Cependant, il n'existe aucune information suggérant que la posologie chez les patients de plus de 65 ans devrait être différente de celle utilisée chez l'adulte plus jeune.

Population pédiatrique
Chez les patients enfants atteints de paludisme, la moyenne de la Cmax (CV%) de l'artéméther (observée après la première dose de Riamet) 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 atteints de paludisme. La moyenne de la Cmax 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 atteints de paludisme. L'aire sous la courbe (ASC) des concentrations plasmatiques de la luméfantrine (moyenne de la population recevant 6 doses de Riamet) 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 une moyenne de l'ASC de 758 µg·h/ml (87%) chez les patients adultes. Les demi-vies d'élimination de l'artéméther et de la luméfantrine chez les enfants ne sont pas connues.

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

Race/Origine ethnique

La pharmacocinétique de l'artéméther, la DHA et la luméfantrine chez la population japonaise semble cohérente par rapport aux autres populations.

Insuffisance hépatique et rénale
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 premier mécanisme de clairance de l'artéméther et de la luméfantrine peut être altéré chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique. Chez les patients souffrant d'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, il faut prendre des précautions lors de l'établissement de la posologie pour les patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère. D'après les données pharmacocinétiques portant sur 16 sujets sains ne présentant pas d'excrétion rénale de luméfantrine, artéméther et dihydroartémisinine ou une excrétion insignifiante, aucune adaptation de la dose n'est recommandée pour l'utilisation de Riamet chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

5.3 Données de sécurité préclinique

Toxicité générale
Les principaux effets observés dans les études de toxicologie en administration répétée sont liés à l'action pharmacologique escomptée au niveau des érythrocytes qui s'accompagne d'une hématopoïèse réactionnelle secondaire.

Neurotoxicité
Les études réalisées chez le chien et le rat ont montré que les injections intramusculaires d'artéméther provoquaient des lésions cérébrales. Les changements observés principalement au niveau des noyaux du tronc cérébral comprenaient la chromatolyse, la granulation cytoplasmique éosinophile, les sphéroïdes, l'apoptose et les neurones foncés. Les lésions ont été observées chez les rats traités durant au moins 7 jours et chez les chiens durant au moins 8 jours, mais aucune lésion n'a été observée après des traitements plus courts par voie intramusculaire ou après administration orale. L'aire sous la courbe (ASC) sur 24 h estimée pour l'artéméther après 7 jours de traitement à la dose sans effet observé est au moins 7 fois supérieure environ à l'ASC sur 24 h estimée pour l'artéméther chez l'humain adulte. Le seuil d'audition à 20 dB a été affecté chez les chiens recevant des doses orales d'artéméther. Cette dose équivaut à environ 29 fois la dose clinique la plus élevée d'artéméther (160 mg/jour) selon les comparaisons fondées sur la surface corporelle. La plupart des événements indésirables concernant le système nerveux dans les études portant sur un schéma thérapeutique de 6 doses étaient d'intensité légère et furent résolus à la fin de l'étude.

Mutagénicité
Sur la base d'essais *in vitro* et *in vivo*, l'artéméther et la luméfantrine ne se sont pas avérés génotoxiques ou clastogènes.

Cancérogénèse
Aucune étude de cancérogénèse n'a été réalisée.

Étude de toxicité sur la reproduction
L'embryotoxicité de l'artéméther, un dérivé de l'artémisinine, a été observée chez le rat et le lapin lors d'études de toxicité sur la reproduction. Les artémisinines sont connues pour être embryotoxiques. La luméfantrine seule n'a induit aucun signe de toxicité sur la reproduction ou le développement à des doses allant jusqu'à 1000 mg/kg/jour chez le rat et le lapin, doses au moins 10 fois plus élevées que la dose quotidienne utilisée chez l'homme, selon les comparaisons fondées sur la surface corporelle.
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 une augmentation des pertes post-implantatoires et une tératogénicité (caractérisée par une faible incidence de malformations cardiovasculaires et squelettiques) chez le rat et chez le lapin. La dose embryotoxique de l'artéméther chez le rat donne des expositions à l'artéméther et à la dihydroartémisinine similaires à celles obtenues chez l'homme, sur la base de l'ASC.

Fertilité
L'administration d'artéméther-luméfantrine entraîne une altération de la motilité du sperme, des anomalies du sperme, une diminution de la numération des spermatozoïdes épididymaires, une augmentation du poids des testicules, une embryotoxicité et d'autres effets sur la reproduction (diminution des embryons implantés et viables, augmentation de la perte pré-implantatoire) ont également été observésLa dose sans effet indésirable sur la fertilité était de 300 mg/kg/jour. On ignore la pertinence de cette observation chez les humains.

Études de toxicité juvénile
Une étude a été réalisée pour explorer la neurotoxicité de l'artéméther administré par voie orale chez de jeunes rats. La mortalité, les signes cliniques et les réductions du poids corporel sont intervenus plus particulièrement chez les plus jeunes rats. En dépit d'une toxicité systémique observée, l'artéméther n'a eu aucun effet sur les tests fonctionnels réalisés et on ne dispose d'aucune preuve d'effet neurotoxique direct sur le cerveau des jeunes rats.
Les très jeunes animaux sont plus sensibles aux effets toxiques de l'artéméther que les animaux adultes. Aucune différence n'a été observée en matière de sensibilité chez les animaux un peu plus âgés par comparaison avec des animaux adultes. Les études cliniques ont établi la sécurité de l'administration de l'artéméther et de luméfantrine chez les patients pesant 5 kg et plus.

Pharmacologie de l'innocuité cardiovasculaire
Dans les études de toxicité chez le chien portant sur des doses ≥600 mg/kg/jour, on a observé certains indices d'allongement de l'intervalle QTc (marge de sécurité d'un facteur 1,3 à 2,2 pour l'artéméther avec la Cmax libre calculée), à des doses supérieures à celles prévues pour l'homme. Les tests d'hERG *in vitro* ont montré une marge d'innocuité supérieure à 100 pour l'artéméther et de la dihydroartémisinine. L'IC_{50} du hERG était de 8,1 µM pour la luméfantrine et de 5,5 µM pour son métabolite desbutyle.

D'après les données non cliniques existantes, le risque d'allongement de l'intervalle QTc chez l'homme ne peut pas être exclu. Pour les effets chez l'homme, voir les rubriques 4.3, 4.4 et 5.1.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Polysorbate 80, hypromellose, cellulose microcristalline, silice colloïdale anhydre, croscarmellose sodique et stéarate de magnésium.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes en PVC/PE/PVDC/aluminium.
Conditionnements de 24 comprimés.

Aucun conditionnement spécifique n'est disponible pour le traitement des enfants et des nourrissons. Le conditionnement de 24 comprimés doit être utilisé pour cette population de patients et le parent ou le soignant doit recevoir les informations nécessaires (voir rubrique 6.6).

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pour le traitement des enfants et des nourrissons, le conditionnement de 24 comprimés doit être prescrit. Le prescripteur et le pharmacien doivent informer le parent ou le soignant de la posologie destinée à l'enfant et qu'un nombre variable de comprimés (en fonction du poids de l'enfant) est requis pour un traitement complet. Il est donc possible que tout le contenu de l'emballage ne soit pas utilisé. Une fois le traitement terminé, les comprimés restants devront être jetés ou rapportés au pharmacien.

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

Novartis Pharma NV/SA
Koutervеldstraat 2
B-1831 Diegem (Machelen)

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE223562

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 14 Mai 2001
Date de dernier renouvellement :11 Août 2010

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date de mise à jour du texte : 05/2026.

Date d'approbation AFMPS : 06/2026