

## **Résumé des caractéristiques du produit**

### **1. DÉNOMINATION DU PRODUIT MÉDICAMENTEUX**

**CACHART FRORTE 80/480 (Artéméter & Luméfantrine Comprimés)**

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

#### **Composition :**

Chaque comprimé pelliculé contient :

Artéméter .....80 mg

Luméfantrine .....480 mg

### **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Comprimés oraux solides.

### **4. DONNÉES CLINIQUES**

#### **4.1 Indications thérapeutiques**

Cachart est indiqué pour le traitement du paludisme à *Plasmodium falciparum* aigu simple chez les adultes, les enfants et les nourrissons de 5 kg et plus.

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

Comprimés pour une administration orale

Pour augmenter l'absorption, Cachart doit être pris avec de la nourriture ou une boisson lactée. Si les patients sont incapables de tolérer de la nourriture, Cachart doit être administré, mais l'exposition systémique peut être réduite. Les patients qui vomissent à moins de 1 heure de la prise du médicament doivent répéter la dose.

Pour l'administration chez les jeunes enfants et les nourrissons, le comprimé peut être écrasé.

#### **Adultes et enfants pesant 35 kg et plus**

Pour les patients de 12 ans et plus et de 35 kg de poids corporel et au-dessus, un cours de traitement comprend six doses de quatre comprimés, c'est-à-dire un total de 24 comprimés, donné sur une période de 60 heures comme suit : la première dose de quatre comprimés, donné au moment du diagnostic initial, devrait être suivie de cinq autres doses de quatre comprimés donnés à 8, 24, 36, 48 et 60 heures par la suite.

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

Une posologie de 6 doses est recommandée avec 1 à 3 comprimés par dose, en fonction du poids corporel :

5 à moins de 15 kg de poids corporel : la première dose d'un comprimé, donnée au moment du diagnostic initial, devrait être suivie par cinq autres doses de un comprimé donné à 8, 24, 36, 48 et 60 heures par la suite.

15 à moins de 25 kg de poids corporel : la première dose de deux comprimés, donnée au moment du diagnostic initial, devrait être suivie par cinq autres doses de deux comprimés donnés à 8, 24, 36, 48 et 60 heures par la suite.

25 à moins de 35 kg de poids corporel : la première dose de trois comprimés, donnée au moment du diagnostic initial, devrait être suivie par cinq autres doses de trois comprimés donnés à 8, 24, 36, 48 et 60 heures par la suite.

#### Personnes âgées

Bien qu'aucune étude n'ait été menée chez les personnes âgées, aucune précaution particulière ou ajustement posologique n'est jugée nécessaire chez ces patients.

#### Insuffisance rénale

Aucune étude spécifique n'a été menée dans ces groupes de patients. Cependant, il n'y a pas d'excrétion rénale significative de la luméfántrine, l'artéméter et la dihydroartémisinine chez les humains; par conséquent, aucun ajustement posologique n'est conseillé pour l'utilisation de Cachart chez les patients présentant une insuffisance rénale.

Il faut faire preuve de prudence lors de l'administration de Cachart chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère. Chez ces patients, la surveillance de l'ECG et du potassium dans le sang est conseillée.

#### Insuffisance hépatique

Aucune étude spécifique n'a été menée dans ces groupes de patients. Par conséquent, aucune recommandation pour un ajustement posologique spécifique ne peut être faite pour les patients présentant une insuffisance hépatique.

Il faut faire preuve de prudence lors de l'administration de Cachart chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère.

#### Nouvelles infections

Les données d'un nombre limité de patients dans une région où le paludisme est endémique montrent que les nouvelles infections peuvent être traitées avec un deuxième cours de Cachart.

En l'absence de données de l'étude sur la cancérogénicité, et en raison du manque d'expérience clinique, plus de deux cours de Cachart ne peuvent être recommandés.

#### **4.3 Contre-indications**

Il est contre-indiqué chez :

- Les patients avec une hypersensibilité connue aux substances actives ou à l'un des excipients
- Les patients atteints de paludisme grave selon la définition de l'OMS.
- Les patients qui prennent un médicament qui est métabolisé par l'enzyme du cytochrome CYP2D6 (p.ex. flécaïnide, métoprolol, imipramine, amitriptyline, clomipramine).
- Les patients ayant des antécédents familiaux de mort subite ou de prolongation congénitale de l'intervalle QTc sur les électrocardiogrammes, ou à toute autre condition clinique connu pour prolonger l'intervalle QTc.
- Les patients ayant des antécédents d'arythmies cardiaques symptomatiques ou une bradycardie cliniquement significative ou avec une insuffisance cardiaque congestive accompagnée d'une réduction de la fraction d'éjection du ventricule gauche.
- Les patients présentant des troubles de l'équilibre électrolytique, p.ex. hypokaliémie et hypomagnésémie
- Les patients qui prennent des médicaments qui sont connus pour prolonger l'intervalle QTc. Ces médicaments comprennent :
  - Les antiarythmiques des classes IA et III
  - Les neuroleptiques, les antidépresseurs
  - Certains antibiotiques, y compris certains agents des classes suivantes : macrolides, fluoroquinolones, agents antifongiques imidazole et triazole
  - Certains antihistaminiques non-sédatifs (terfénadine, astémizole)
  - Cisapride

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

##### **Mise en garde :**

Cachart ne doit pas être utilisé au cours du premier trimestre de la grossesse dans des situations où d'autres antipaludiques adaptés et efficaces sont disponibles.

Cachart n'a pas été évalué pour le traitement du paludisme grave, y compris les cas de paludisme cérébral ou d'autres manifestations graves tels qu'un œdème pulmonaire ou une insuffisance rénale.

Si l'état d'un patient se dégrade tout en prenant Cachart, un traitement alternatif pour le paludisme doit être initié sans délai. Dans de tels cas, la surveillance de l'ECG est recommandée et des mesures devraient être prises pour corriger tout déséquilibre électrolytique.

La longue demi-vie d'élimination de la luméfantrine doit être prise en compte lors de l'administration de la quinine chez les patients précédemment traités avec Cachart.

Si la quinine est donnée après Cachart, une surveillance étroite de l'ECG est conseillée. Si Cachart est donné après la méfloquine, une surveillance de l'apport en nourriture est conseillée.

Chez les patients précédemment traités avec de l'halofantrine, Cachart ne doit pas être administré avant un mois après la dernière dose d'halofantrine.

Cachart n'est pas indiqué, et n'a pas été évalué, dans le traitement du paludisme à *P. vivax*, *P. malariae* ou *P. ovale*, bien que dans les études cliniques certains patients avaient une co-infection par *P. falciparum* et *P. vivax* au point de départ. Cachart est actif contre *Plasmodium vivax* aux stades sanguins, mais pas contre les hypnozoïtes. Par conséquent, un traitement séquentiel avec de la primaquine peut être utilisé pour parvenir à éradiquer les hypnozoïtes.

Cachart n'est pas indiqué et n'a pas été évalué pour la prophylaxie.

L'halofantrine, la quinine et la quinidine sont connues pour entraîner l'allongement de l'intervalle QT. Un allongement asymptomatique de l'intervalle QTc de  $> 30$  ms, avec un QTc réel de  $> 450$  ms chez les hommes et de  $> 470$  ms chez les femmes, a été observé chez environ 5% des patients traités avec différents schémas posologiques de Cachart dans des essais cliniques. Il est possible que ces changements liés à la maladie.

La prudence est recommandée lors de la combinaison de Cachart avec des médicaments présentant des schémas variables d'inhibition, d'induction ou de concurrence du CYP3A4.

Les patients qui restent opposés à la nourriture pendant le traitement doivent être étroitement surveillés comme le risque de recrudescence peut être plus grand.

Il faut faire preuve de prudence lors de l'administration de Cachart chez les patients avec des problèmes hépatiques, rénaux ou cardiaques sévères.

### **Précautions**

L'administration de Cachart est contre-indiquée chez es patients qui prennent des médicaments qui sont connus pour prolonger l'intervalle QT. Chez les patients précédemment traités avec de l'halofantrine, Cachart ne doit pas être administré avant un mois après la dernière dose d'halofantrine. En raison des données limitées sur l'innocuité et l'efficacité, Cachart ne doit pas être administré en même temps qu'un autre agent antipaludéen.

En plus, en raison de la propension de certains agents antipaludiques pour prolonger l'intervalle QT, la prudence est recommandée lors de l'administration de Cachart chez les patients chez lesquels il peut encore y avoir des concentrations détectables de ces médicaments dans le plasma après des traitements antérieurs.

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

Une étude sur l'interaction médicamenteuse portant sur Cachart chez des individus a impliquée l'administration d'une posologie de 6 doses pendant une période de 60 heures chez des volontaires sains qui a été commencée 12 heures après la fin d'une posologie de 3 doses de méfloquine ou d'un placebo. Les concentrations plasmatiques de la méfloquine, à partir du moment de l'addition de Cachart, n'étaient pas affectées par rapport au groupe qui a reçu de la méfloquine suivie par un placebo.

Le pré-traitement avec de la méfloquine n'a eu aucun effet sur les concentrations plasmatiques de l'artéméther ou le ratio de l'artéméther / dihydroartémisinine mais il y avait eu une réduction significative dans les taux plasmatiques de la luméfantrine, probablement en raison d'une absorption secondaire plus faible à une diminution induite par la méfloquine dans la production de bile. Les patients devraient être encouragés à manger pendant les dosages pour compenser la diminution de la biodisponibilité.

Une étude d'interaction médicamenteuse chez des volontaires sains de sexe masculin a montré que les concentrations plasmatiques de la luméfantrine et de la quinine n'étaient pas affectées lorsque de la quinine (10 mg/kg de poids corporel pendant 2 heures) était administrée par voie IV séquentiellement 2 heures après la dernière dose (six) (afin de produire des concentrations plasmatiques maximales concurrentes de luméfantrine et de quinine). Les concentrations plasmatiques de l'artéméther et de la dihydroartémisinine (DHA) semblent être plus faibles. Dans cette étude, l'administration de Cachart chez 14 sujets n'a eu aucun effet sur l'intervalle QTc. La perfusion de quinine seule chez 14 autres sujets a provoqué une prolongation transitoire de l'intervalle QTc, ce qui est conforme à la cardiotoxicité connue de la quinine. Cet effet était légèrement, mais significativement, plus important quand la quinine a été perfusée après Cachart chez 14 sujets supplémentaires. Il semblerait donc que le risque inhérent de la prolongation de l'intervalle QTc associé à la quinine administrée par voie intraveineuse était renforcé par l'administration préalable de Cachart.

#### **Interactions avec les inhibiteurs du CYP450 3A4 (kétoconazole)**

L'artéméther et la luméfantrine sont métabolisés principalement par l'enzyme du cytochrome CYP3A4, et n'inhibe pas cette enzyme à des concentrations thérapeutiques. L'administration orale concomitante de kétoconazole avec Cachart a conduit à une augmentation modeste (< 2 fois) de l'artéméther, du DHA, et de l'exposition de la luméfantrine chez des sujets sains. Cette augmentation de l'exposition de la combinaison antipaludique n'a pas été associée à des effets indésirables accrus ou des changements dans les paramètres électrocardiographiques. Sur la base de cette étude, l'ajustement posologique de Cachart est jugé inutile chez les patients atteints de paludisme à falciparum lorsqu'il est administré en association avec du kétoconazole ou d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4.

#### **Interactions avec les enzymes du CYP450**

Alors que les études in vitro portant sur l'artéméther à des concentrations thérapeutiques n'ont révélées aucune interaction significative avec les enzymes du cytochrome P450, les artémisinine ont une certaine capacité à induire la production de l'enzyme cytochrome CYP2C19, et peut-être aussi le cytochrome CYP3A4. Il est possible que l'induction de cette isoenzyme puisse altérer les effets thérapeutiques des médicaments qui sont métabolisés principalement par ces enzymes.

La luméfantrine a été trouvée pour inhiber le CYP2D6 in vitro. Cela peut être d'une importance clinique particulière pour les composés ayant un faible indice thérapeutique. L'administration concomitante de Cachart avec des médicaments métabolisés par cette isoenzyme est contre-indiquée. Des études in vitro ont indiqué que le métabolisme de la luméfantrine est inhibé par l'halofantrine et la quinine.

#### **Interaction avec des médicaments antirétroviraux inhibiteurs de protéase**

En raison des schémas variables d'inhibition, d'induction ou de concurrence du CYP3A4 avec des médicaments antirétroviraux inhibiteurs de protéase, l'utilisation de ces médicaments, en particulier leur combinaison, en concomitance avec Cachart, exige une surveillance clinique et un suivi de la réponse clinique / des effets indésirables.

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

Cachart ne doit pas être utilisé au cours du premier trimestre de la grossesse dans des situations où d'autres antipaludiques adaptés et efficaces sont disponibles.

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

Les patients recevant Cachart doivent être avertis que des vertiges, de la fatigue ou une asthénie peuvent se produire et par conséquent, il est déconseillé de conduire des véhicules ou utiliser des machines.

#### **4.8 Effets indésirables**

L'innocuité de Cachart a été évaluée dans 20 essais cliniques avec plus de 3500 patients.

Un total de 1810 adultes et adolescents de plus de 12 ans ainsi que 1788 nourrissons et enfants de plus de 12 ans et moins ont reçu Cachart dans les essais cliniques.

Les effets indésirables rapportés dans les études cliniques et l'expérience post-commercialisation sont listés ci-dessous par classe de système d'organe.

Les effets indésirables sont classés par fréquence en utilisant la convention de fréquences MedRA :

Très fréquent ( $\geq 1/10$ )

Fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ )

Peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ )

Rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ )

Très rare ( $< 1/10\ 000$ )

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles)

**Tableau 1 Fréquence des effets indésirables**

|                                                                             | <b>Adultes et adolescents<br/>de plus de 12 ans</b> | <b>Nourrissons et enfants de 12<br/>ans et moins (estimations de<br/>l'incidence)</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Troubles du système immunitaire</b>                                      |                                                     |                                                                                       |
| Hypersensibilité                                                            | Fréquence indéterminée                              | Rare                                                                                  |
| <b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>                           |                                                     |                                                                                       |
| Appétit diminué                                                             | Très fréquent                                       | Très fréquent (16,8%)                                                                 |
| <b>Troubles psychiatriques</b>                                              |                                                     |                                                                                       |
| Troubles du sommeil                                                         | Très fréquent                                       | Fréquent (6,4%)                                                                       |
| Insomnie                                                                    | Fréquent                                            | Peu fréquent                                                                          |
| <b>Troubles du système nerveux</b>                                          |                                                     |                                                                                       |
| Maux de tête                                                                | 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                                                                          |
| <b>Troubles cardiaques</b>                                                  |                                                     |                                                                                       |
| Palpitations                                                                | Très fréquent                                       | Fréquent (1,8 %)                                                                      |
| Prolongation de l'intervalle QT sur<br>l'ECG                                | Fréquent                                            | Fréquent (5,3 %)                                                                      |
| <b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>                  |                                                     |                                                                                       |
| Toux                                                                        | Fréquent                                            | Très fréquent (22,7 %)                                                                |
| <b>Troubles gastro-intestinaux</b>                                          |                                                     |                                                                                       |
| 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 %)                                                                      |
| <b>Troubles hépatobiliaires</b>                                             |                                                     |                                                                                       |
| Augmentations dans les résultats<br>des examens de la fonction<br>hépatique | Peu fréquent                                        | Fréquent (4,1 %)                                                                      |
| <b>Troubles de la peau et du tissu sous-cutané :</b>                        |                                                     |                                                                                       |

|                                                                 |                        |                        |
|-----------------------------------------------------------------|------------------------|------------------------|
| Éruption cutanée                                                | Fréquent               | Fréquent (2,7 %)       |
| Prurit                                                          | Fréquent               | Peu fréquent           |
| Urticaire                                                       | Peu fréquent           | Peu fréquent           |
| Cedème de Quincke*                                              | Fréquence indéterminée | Fréquence indéterminée |
| <b>Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif</b>     |                        |                        |
| Arthralgie                                                      | Très fréquent          | Fréquent (2,1 %)       |
| Myalgie                                                         | Très fréquent          | Fréquent (2,2 %)       |
| <b>Troubles généraux et conditions au site d'administration</b> |                        |                        |
| Asthénie                                                        | Très fréquent          | Fréquent (5,2 %)       |
| Fatigue                                                         | Très fréquent          | Fréquent (9,2 %)       |
| Perturbation de la démarche                                     | Fréquent               | --                     |

\* : Ces effets indésirables ont été rapportés lors de l'expérience post-commercialisation. Parce que ces effets indésirables spontanés proviennent d'une population de taille incertaine, il est difficile d'estimer leur fréquence.

#### 4.9 Surdosage

En cas de surdosage soupçonné, un traitement symptomatique et de soutien doit être donné, de façon appropriée, qui devrait comprendre une surveillance de l'ECG et du potassium dans le sang.

### 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

#### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique : antipaludique, schizontocide sanguin

Code ATC : P01 BF01.

#### Effets pharmacodynamiques

Cachart comprend un rapport fixe de 1:6 parties d'artéméter et de luméfántrine, respectivement. Le site d'action parasiticide des deux composants est la vacuole alimentaire du parasite du paludisme, où ils sont pensés pour interférer avec la conversion de l'hème, un intermédiaire toxique produit lors de dégradation de l'hémoglobine, à l'hémozoïne non toxique, le pigment du paludisme. La luméfántrine est pensée pour interférer avec le processus de polymérisation, tandis que l'artéméter génère des métabolites réactifs par suite de l'interaction entre la transition du peroxyde et du fer héminique. L'artéméter et la luméfántrine ont une action secondaire

impliquant l'inhibition de la synthèse de l'acide nucléique et des protéines dans le parasite paludéen.

#### Traitement du paludisme aigu non compliqué à *P. falciparum*

L'efficacité de Cachart Comprimés a été évaluée pour le traitement du paludisme aigu non compliqué (défini comme le paludisme à *P. falciparum* symptomatique sans signes et symptômes de paludisme grave ou preuves de dysfonctionnement des organes vitaux) dans cinq études de traitement de 6 doses et une étude comparant la posologie de 6 doses avec la posologie de 4 doses. La densité parasitaire au point de départ se situait entre 500/µl - 200,000/µl (0,01% à 4% de parasitémie) chez la majorité des patients. Les études ont été menées chez des adultes et des enfants ( $\geq 5$  kg de poids corporel) en bonne santé, partiellement immunisés ou non immunisés présentant un paludisme non compliqué en Thaïlande, Afrique subsaharienne, Europe et Amérique du Sud.

#### Les critères d'efficacité étaient les suivants :

- taux de guérison de 28 jours, proportion des patients présentant une clairance des parasites asexués en 7 jours sans recrudescence au jour 28.
- temps de clairance des parasites (TCP), définie en tant que le temps à partir de la première dose jusqu'à la première disparition totale et continue des parasites asexués qui continue pendant 48 heures supplémentaires.
- temps de clairance de la fièvre (TCF), définie comme le temps à partir de la première dose jusqu'à la première fois que la température du corps est tombée en dessous de 37,5°C et est restée inférieure à 37,5°C pendant au moins 48 heures supplémentaires (seulement pour les patients avec une température  $>37,5^{\circ}\text{C}$  au point de départ)

La modification de la population en intention de traiter (mITT) comprend tous les patients avec un diagnostic confirmé du paludisme qui ont reçu au moins une dose du médicament à l'étude. Les patients évaluable sont généralement tous les patients qui ont subi une évaluation parasitologique au jour 7 et au jour 28 ou les patients qui ont connus un échec thérapeutique au jour 28. Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous :

**Tableau 2 Résultats de l'efficacité clinique**

| Étude Num. | Âge | Réaction en chaîne<br>par polymérase<br>(RCP)-corrigée | Médiane TCF <sup>2</sup><br>[25 <sup>e</sup> , 75 <sup>e</sup> centile] | Médiane TCP <sup>2</sup><br>[25 <sup>e</sup> , 75 <sup>e</sup> centile] | Année / Lieu de<br>l'étude |
|------------|-----|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
|            |     |                                                        |                                                                         |                                                                         |                            |

|                     |               | <b>taux de guérison<br/>au jour 28 1n/N<br/>(%) chez les<br/>patients évaluable</b> |                                           |                             |                              |
|---------------------|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------------|------------------------------|
| A025 <sup>4</sup>   | 3-62 ans      | 93/96 (96,9)                                                                        | n <sup>3</sup> =59<br>35 heures [20, 46]  | n=118<br>44 heures [22, 47] | 1996-97<br>Thaïlande         |
| A026                | 2-63 ans      | 130/133 (97,7)                                                                      | n <sup>3</sup> =87<br>22 heures [19, 44]  | Non disponible              | 1997-98<br>Thaïlande         |
| A028                | 12-71 ans     | 148/154 (96,1)                                                                      | n <sup>3</sup> =76<br>29 heures [8, 51]   | n=164<br>29 heures [18, 40] | 1998-99<br>Thaïlande         |
| A2401               | 16-66 ans     | 119/124 (96,0)                                                                      | n <sup>3</sup> =100<br>37 heures [18, 44] | n=162<br>42 heures [34, 63] | 2001-05<br>Europe, Colombie  |
| A2403               | 2 mois-9 ans  | 289/299 (96,7)                                                                      | n <sup>3</sup> =309<br>8 heures [8, 24]   | n=310<br>24 heures [24, 36] | 2002-03<br>3 pays en Afrique |
| B2303 <sup>CT</sup> | 3 mois-12 ans | 403/419 (96,2)                                                                      | n <sup>3</sup> =323<br>8 heures [8, 23]   | n=452<br>35 heures [24, 36] | 2006-07<br>5 pays en Afrique |
| B2303 <sup>DT</sup> | 3 mois-12 ans | 394/416 (94,7)                                                                      | n <sup>3</sup> =311<br>8 heures [8, 24]   | n=446<br>34 heures [24, 36] | 2006-07<br>5 pays en Afrique |

<sup>1</sup> Efficacité du taux de guérison sur la base de la microscopie du frottis sanguin

<sup>2</sup> Population mITT

<sup>3</sup> Pour les patients qui avaient une température corporelle >37,5°C au point de départ uniquement

<sup>4</sup> Uniquement les données du groupe avec une posologie de 6 doses sur plus de 60 heures sont présentées

<sup>CT</sup> –Comprimés Cachart administrés sous forme de comprimés écrasés

<sup>DT</sup> –Comprimé Dispersible Cachart

Cachart est actif contre Plasmodium vivax aux stades sanguins, mais pas contre les hypnozoïtes.

Population pédiatrique

Deux études ont été menées

L'étude A2403 a été menée en Afrique chez 310 nourrissons et enfants âgés de 2 mois à 9 ans, pesant 5 kg à 25 kg, avec une température auxiliaire  $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ . Les résultats du taux de guérison au jour 28 (RCP-corrigée), de la médiane du temps de clairance parasitaire (TCP), et du temps de clairance de la fièvre (FCT), sont présentés dans le tableau 3 ci-dessous.

L'étude B2303 a été menée en Afrique chez 452 nourrissons et enfants, âgés de 3 mois à 12 ans, pesant 5 kg à <35 kg, avec de la fièvre (température axillaire  $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$  ou rectale  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ) ou avec un antécédent de fièvre dans les 24 heures précédentes. Cette étude a comparé les comprimés écrasés et les comprimés dispersibles. Les résultats du taux de guérison au jour 28 (RCP-corrigée), de la médiane du temps de clairance parasitaire (TCP), et du temps de clairance de la fièvre (FCT) pour les comprimés écrasés sont présentés dans le tableau 3 ci-dessous.

**Tableau 3 Efficacité clinique selon le poids pour les études pédiatriques**

| Étude Num.<br>Catégorie de poids | Médiane TCP <sup>1</sup><br>[25 <sup>e</sup> , 75 <sup>e</sup> centile] | RCP-corrigée taux de guérison au jour 28<br><sup>2</sup> n/N (%) chez les patients évaluable |
|----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| Étude 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> Efficacité du taux de guérison sur la base de la microscopie du frottis sanguin

<sup>CT</sup> –Comprimés Cachart administrés sous forme de comprimés écrasés

### **Prolongation de l'intervalle QT/QTc :**

Adultes et enfants atteints de paludisme

Pour plus d'informations sur le risque de la prolongation de l'intervalle QT/QTc chez les patients, voir rubrique 4.4

Adultes en bonne santé

Dans une étude menée chez des adultes volontaires sains dans des groupes parallèles comprenant un groupe contrôlé sous placebo et un groupe contrôlé sous moxifloxacin (n=42 par groupe), l'administration d'une posologie de 6 doses de Cachart a été associée à la prolongation de l'intervalle QTcF. Les variations moyennes par rapport au point de départ à 68, 72, 96, et 108 heures après la première dose étaient de 7,45 ; 7,29 ; 6,12 et 6,84 msec, respectivement. Aux heures 156 et 168 après la première dose, les variations par rapport au point de départ pour

l'intervalle QTcF n'avaient pas de différence par rapport à zéro. Aucun sujet n'a eu une augmentation de plus de 30 msec par rapport au point de départ, ni une augmentation absolue de plus de 500 msec. Le groupe moxifloxacin a été associé à une augmentation de la QTcF par rapport au groupe placebo pendant 12 heures après la dose unique avec une variation maximale 1 heure après la dose de 14,1 msec.

## **5.2 Pharmacocinétiques :**

La caractérisation pharmacocinétique de Cachart est limitée en raison de l'absence d'une formulation intraveineuse, et la variabilité inter- et intra-sujet très élevée des concentrations plasmatiques de l'artéméther et de la luméfantrine et de la dérivation des paramètres pharmacocinétiques (ASC, C<sub>max</sub>).

### Absorption

L'artéméther est absorbé assez rapidement et la dihydroartémisinine, le métabolite actif de l'artéméther, apparaît rapidement dans la circulation systémique. Les concentrations plasmatiques maximales des deux composés sont atteintes environ 2 heures après l'administration. Les valeurs moyennes de la C<sub>max</sub> et de l'ASC de l'artéméther se situaient entre 60,0-104 ng/ml et 146-338 ng·h/ml, respectivement, chez les adultes sains nourris après une dose unique de Cachart, 80 mg artéméther/480 mg luméfantrine. Les valeurs moyennes de la C<sub>max</sub> et de l'ASC de la dihydroartémisinine se situaient entre 49,7-104 ng/ml et 169-308 ng·h/ml, respectivement. L'absorption de la luméfantrine, un composé fortement lipophile, commence après un temps de latence de jusqu'à 2 heures, avec une concentration plasmatique maximale (moyenne entre 5,10-9,80 µg/ml) environ 6-8 heures après l'administration. Les valeurs moyennes de l'ASC de la luméfantrine se situaient entre 108 et 243 µg·h/ml. La nourriture améliore l'absorption de l'artéméther et de la luméfantrine: chez des volontaires sains, la biodisponibilité relative de l'artéméther a augmenté plus de deux fois, et celle de la luméfantrine seize fois par rapport à des conditions de jeûne quand Cachart a été pris après un repas riche en graisses.

La nourriture a également été montrée pour augmenter l'absorption de la luméfantrine chez les patients atteints de paludisme, bien que dans une moindre proportion (environ deux fois), très probablement en raison de la faible teneur en gras de la nourriture ingérée par les patients gravement malades. Les données d'interaction avec la nourriture indiquent que l'absorption de la

luméfantrine dans des conditions à jeun est très faible (en supposant une absorption de 100% après un repas riche en matières grasses, la quantité absorbée dans des conditions à jeun serait <10% de la dose). Les patients doivent donc être encouragés à prendre le médicament avec un régime alimentaire normal, dès que la nourriture peut être tolérée.

#### Distribution

L'artéméther et la luméfantrine sont tous les deux fortement liés aux protéines sériques humaines in vitro (95,4% et 99,7%, respectivement). La dihydroartémisinine est également liée aux protéines sériques humaines (47-76%).

#### Métabolisme

L'artéméther est rapidement et largement métabolisé (métabolisme de premier passage substantiel) à la fois in vitro et chez les humains. Les microsomes hépatiques humains métabolisent l'artéméther au principal métabolite de la dihydroartémisinine biologiquement actif (déméthylation), principalement par l'isoenzyme CYP3A4/5. Ce métabolite a également été détecté chez les humains in vivo. .

La dihydroartémisinine est ultérieurement convertie en métabolites inactifs.

Les paramètres pharmacocinétiques de l'artéméther chez les adultes sont dépendants du temps. Pendant l'administration répétée de Cachart, les niveaux plasmatiques de l'artéméther ont diminué de façon significative, tandis que les niveaux du métabolite actif (dihydroartémisinine) ont augmenté, quoique pas à un degré statistiquement significatif. Le rapport de l'ASC au jour 3 et au jour 1 pour l'artéméther était entre 0,19 et 0,44 et était entre 1,06 et 2,5 pour la dihydroartémisinine. Cela suggère qu'il y a eu une induction de l'enzyme responsable pour le métabolisme de l'artéméther. L'artéméther et la dihydroartémisinine ont été rapportés pour avoir un effet inducteur léger sur l'activité du CYP3A4. La preuve clinique de l'induction est compatible avec les données in vitro décrites dans la rubrique 4.5.

La luméfantrine est N-déméthylée, principalement par le CYP3A4, dans les microsomes hépatiques humains. In vivo, chez des animaux (chiens et rats), la glucuronidation de la luméfantrine a eu lieu directement et après la biotransformation oxydative. Chez les humains, l'exposition à la luméfantrine augmente avec l'administration répétée de Cachart pendant la période de traitement de 3 jours, conformément à l'élimination lente du composé (voir rubrique 5.2 Élimination). L'exposition systémique au métabolite desbutyl-luméfantrine, pour lequel l'effet antiparasitaire in vitro est 5 à 8 fois supérieure à celui de la luméfantrine, était inférieure à

1% de l'exposition au médicament parent. Les données de desbutyl-luméfantrine ne sont pas disponibles, spécifiquement pour une population africaine. In vitro, la luméfantrine inhibe de manière significative l'activité du CYP2D6 à des concentrations plasmatiques thérapeutiques.

### Élimination

L'artéméther et la dihydroartémisinine sont rapidement éliminés du plasma avec une demi-vie terminale d'environ 2 heures. La luméfantrine est éliminée très lentement avec une demi-vie terminale de 2-3 jours chez des volontaires sains et de 4-6 jours chez les patients atteints de paludisme à falciparum. Les caractéristiques démographiques telles que le sexe et le poids semblent avoir aucun effet cliniquement significatif sur les paramètres pharmacocinétiques de Cachart.

Des données limitées sur l'excrétion urinaire sont disponibles pour les humains. Chez 16 volontaires sains, ni la luméfantrine, ni l'artéméther n'a été trouvé dans l'urine après l'administration de Cachart, et uniquement des traces de dihydroartémisinine ont été détectées (l'excrétion urinaire de la dihydroartémisinine représentait moins de 0,01% de la dose d'artéméther).

Chez les animaux (rats et chiens), aucun artéméther inchangé n'a été détecté dans les fèces et les urines en raison de son métabolisme rapide de premier passage important, mais de nombreux métabolites (en partie identifiés) ont été détectés dans les fèces, la bile et les urines. La luméfantrine a été excrétée sous forme inchangée dans fèces et avec des traces seulement dans l'urine. Les métabolites de la luméfantrine ont été éliminés dans la bile et les fèces.

### Paramètres pharmacocinétiques des populations particulières

Chez les patients pédiatriques atteints de paludisme, les C<sub>max</sub> moyennes (CV%) de l'artéméther (observée après la première dose de Cachart) étaient de 223 (139%), de 198 (90%) et de 174 ng/ml (83%) pour les groupes de poids corporel 5-<15, 15-<25 et 25-<35 kg, respectivement, par rapport à 186 ng/ml (67%) chez les patients adultes atteints de paludisme. Les C<sub>max</sub> moyennes associées de la DHA étaient de 54,7 (108%), 79,8 (101%) et 65,3 ng/ml (36%), respectivement, par rapport à 101 ng/ml; (57%) chez les patients adultes atteints de paludisme. Les ASC de la luméfantrine (moyenne de la population, couvrant les six doses de Cachart) étaient de 577, 699 et 1150 µg•h/ml pour les patients pédiatriques atteints de paludisme dans les groupes de poids corporel 5-<15, 15-<25 et 25-<35 kg, respectivement, par rapport à une ASC moyenne de 758

µg•h/ml (87%) chez les patients adultes atteints de paludisme. Les demi-vies d'élimination de l'artéméther et de la luméfantrine chez les enfants ne sont pas connues.

Aucune étude pharmacocinétique spécifique n'a été réalisée soit chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale ou chez les patients âgés. Sur la base des données pharmacocinétiques chez 16 sujets sains présentant une excrétion rénale insignifiante ou inexistante de la luméfantrine, de l'artéméther et de la dihydroartémisinine, aucun ajustement posologique n'est conseillé pour l'utilisation de Cachart chez les patients présentant une insuffisance rénale.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

#### **Toxicité générale**

Les principaux changements observés dans les études de toxicité à doses répétées ont été associés à l'action pharmacologique attendue sur les érythrocytes, accompagné de l'hématopoïèse secondaire réactive.

#### **Mutagénicité**

Aucune preuve de mutagénicité n'a été détectée dans les essais in vitro et in vivo avec un artéméther : Combinaison de luméfantrine (composé de 1 partie d'artéméther : 6 parties de luméfantrine). Dans le test du micronoyau, une myélotoxicité a été observée à tous les niveaux de dose (500, 1000 et 2000 mg/kg), mais le rétablissement était presque complet 48 heures après l'administration.

#### **Cancérogénicité**

Études de cancérogénicité avec l'artéméther : La combinaison avec de la luméfantrine n'a pas été étudiée.

#### **Études de toxicité sur la reproduction**

Études de toxicité sur la reproduction effectuées avec l'artéméther : La combinaison de luméfantrine a causé une toxicité maternelle et une augmentation de la perte post-implantation chez les rats et les lapins à des doses  $\geq 50$  mg/kg/jour (correspondant à environ 7 mg/kg/jour d'artéméther) et 175 mg/kg/jour (correspondant à 25 mg/kg/jour d'artéméther), respectivement. Ces effets n'ont pas été observés à des doses plus faibles.

La luméfantrine seule n'a causée aucun signe de toxicité pour la reproduction ou le développement à des doses allant jusqu'à 1000 mg/kg/jour chez les rats et les lapins.

Une embryotoxicité a été observée dans les études de toxicité pour la reproduction réalisées avec de l'artéméther, un dérivé de l'artémisinine, chez des rats et des lapins. Les artémisinines (p.ex. artésunate) sont connus pour être embryotoxiques.

L'artéméther a provoqué une augmentation de la perte post-implantation et de la tératogénicité (caractérisé comme une faible incidence de malformations cardiaques et squelettiques) chez les rats à 19,4 mg/kg, et chez les lapins à 30 mg/kg. Une toxicité maternelle a également été observée chez les lapins à 30 mg/kg/jour. Aucun autre effet indésirable n'a été observé à des doses plus faibles chez les lapins. La dose sans effet observé était de 3 mg/kg/jour chez les rats et de 25 mg/kg/jour chez les lapins.

La dose d'artéméther embryotoxique, 20 mg/kg/jour chez le rat, a des expositions d'artéméther et de dihydroartémisinine similaires à celles obtenues chez les humains.

L'artésunate, un composé structurellement apparenté, a également entraîné une augmentation de la perte post-implantation et de la tératogénicité (faible incidence des malformations cardiovasculaires et squelettiques) chez les rats à 6 mg/kg et à la plus faible dose testée chez les lapins, 5 mg/kg/jour.

#### Pharmacologie cardiovasculaire

Dans les études de toxicité menées chez des chiens à des doses > 600 mg/kg/jour seulement, il y avait des preuves de prolongation de l'intervalle QTc, à des doses plus élevées que celles prévues pour une utilisation chez l'homme. Dans un essai in vitro de canaux HERG stablement exprimés dans les cellules HEK293, la luméfantrine et le métabolite principal desbutyl-luméfantrine ont montré un potentiel d'inhibition dans l'un des courants responsables de la repolarisation cardiaque. La puissance était inférieure à celle des autres antipaludéens testés. À partir des valeurs IC50 estimées, l'ordre de puissance du bloc du courant HERG était halofantrine (IC50 = 0,04 µM) >chloroquine (2,5 µM) >méfloquine 2,6 µM) >desbutyl-luméfantrine (5,5 µM) >luméfantrine (8,1 µM). Les études cliniques montrent qu'une prolongation de l'intervalle QTcF peut se produire avec une posologie standard de Cachart.

## 6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

### 6.1 Liste des excipients

| Composition                | Spécification |
|----------------------------|---------------|
| Cellulose microcristalline | BP            |
| Amidon de maïs             | BP            |

|                                             |         |
|---------------------------------------------|---------|
| Amidon de sodium glycolate                  | BP      |
| Amidon de maïs (pour pâte)                  | BP      |
| Stéarate de magnésium                       | BP      |
| Talc purifié                                | BP      |
| Sulfate sodique de lauryle                  | BP      |
| Aérosil -200<br>(Silice colloïdale anhydre) | BP      |
| Opadry Blanc 85G68918 (Colorcon)            | Interne |
| Couleur jaune lac de quinoléine             | Interne |

## **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

## **6.3 Durée de conservation**

2 ans. (24 mois)

## **6.4 Précautions particulières de conservation**

Conserver dans un endroit sec, en dessous de 30°C. Protéger de la lumière. Garder hors de la portée des enfants.

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

Paquet blister Alu-PVC de 1 x 6 Comprimés

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

Conserver dans un endroit sec, en dessous de 30°C. Protéger de la lumière. Garder hors de la portée des enfants.

## **7. Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché**

**Cachet Pharmaceuticals Pvt. Ltd**

415, Shah Nahar Industrial Estate,

Dr. E. Moses Road, Worli, Mumbai-400 018,

Maharashtra, Inde.

**Nom et adresse du fabricant :**

**Cachet Pharmaceuticals PVT. LTD.**

Village Thana, Baddi, Dist. Solan,  
Himachal Pradesh-Pin – 173 205, Inde

**8. Numéro(s) de l'autorisation de mise sur le marché**

Sans objet.

**9. Date de première autorisation / de renouvellement de l'autorisation**

Sans objet.

**10. Date de révision du texte**

Sans objet.