

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

**COMPRIMÉS DISPERSIBLES
D'ARTÉMÉTHER/LUMÉFANTRINE**

1. NOM DU MÉDICAMENT

Artemether/Lumefantrine Comprimés Dispersibles 20mg/120mg (Glumac® Comprimés Dispersibles)

Artemether/Lumefantrine Comprimés Dispersibles 40mg/240mg (Glumac® Comprimés Dispersibles)

Artemether/Lumefantrine Comprimés Dispersibles 60mg/360mg (Glumac® Comprimés Dispersibles)

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé dispersible Glumac® 20mg/120mg contient 20mg d'artéméthér et 120mg de luméfantrine.

Chaque comprimé dispersible Glumac® 40mg/240mg contient 40mg d'artéméthér et 240mg de luméfantrine.

Chaque comprimé dispersible Glumac® 60mg/360mg contient 60mg d'artéméthér et 360mg de luméfantrine.

Le produit contient du sucralose.

Pour la liste complète des excipients, voir la section 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Glumac® Comprimés dispersibles 20mg/120mg sont des comprimés jaunes, ronds, unis des deux côtés avec des bords biseautés.

Glumac® Comprimés dispersibles 40mg/240mg sont des comprimés jaunes, ronds, unis sur les deux faces avec des bords biseautés.

Glumac® Comprimés dispersibles 60mg/360mg sont des comprimés jaunes, ovales, unis des deux côtés avec des bords biseautés.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Glumac® Comprimés Dispersibles est indiqué pour le traitement du paludisme non compliqué dû à *Plasmodium falciparum*.

Les schémas thérapeutiques doivent tenir compte des directives officielles en matière de traitement (par exemple, celles de l'OMS) les plus récentes et des informations locales, relatives à la prévalence de la résistance aux médicaments antipaludiques.

Pour faciliter la prise du médicament, il est recommandé :

Glumac® Comprimés Dispersibles 20mg/120mg est utilisé pour traiter les patients pesant 5 à <

15kg Glumac® Comprimés Dispersibles 40mg/240mg est utilisé pour traiter les patients pesant

15 à <25kg Glumac® Comprimés Dispersibles 60mg/360 mg est utilisé pour traiter les patients pesant 25 à <35kg.

4.2 Posologie et mode d'administration

Utilisation orale

Le traitement doit être administré au moment du diagnostic initial ou dès l'apparition des symptômes. Il est préférable que le patient ait un test de diagnostic positif avant l'administration.

Posologie

La dose journalière recommandée d'artéméthér/luméfantrine est comprise entre 5 et 24 mg d'artéméthér et 29 et 144 mg de luméfantrine par kg de poids corporel..

Poids (kg)	Dosages	Temps					
		Jour 1		Jour 2		Troisième jour	
		Immédiatement après le diagnostic/le début de la maladie symptômes	8 heures après la précédente dose	12 heures après la précédente dose	12 heures après la précédente dose	12 heures après la précédente dose	12 heures après la précédente dose
5 à < 15 kg	20mg/120mg	1 comprimé	1 comprimé	1 comprimé	1 comprimé	1 comprimé	1 comprimé
15 à < 25 kg*	20mg/120mg	2 comprimés	2 comprimés	2 comprimés	2 comprimés	2 comprimés	2 comprimés
	40mg/240mg	1 comprimé	1 comprimé	1 comprimé	1 comprimé	1 comprimé	1 comprimé
25 à < 35 kg*	20mg/120mg	3 comprimés	3 comprimés	3 comprimés	3 comprimés	3 comprimés	3 comprimés
	60mg/360mg	1 comprimé	1 comprimé	1 comprimé	1 comprimé	1 comprimé	1 comprimé
≥ 35 kg* (ou ≥ 12 ans)	20mg/120mg	4 comprimés	4 comprimés	4 comprimés	4 comprimés	4 comprimés	4 comprimés
	40mg/240mg	2 comprimés	2 comprimés	2 comprimés	2 comprimés	2 comprimés	2 comprimés

La première dose doit être administrée avec un intervalle de 8 heures.

Les doses suivantes de Glumac® Comprimés Dispersibles doivent être administrées avec un intervalle de 12 heures, le matin et le soir.

)

Doses manquées et vomissement après une dose

Si une dose est oubliée, elle doit être prise dès que possible et le traitement recommandé doit être poursuivi jusqu'à la fin de la cure.

Si le patient vomit dans l'heure qui suit la prise, celle-ci doit être répétée.

Populations particulières

Grossesse

Le traitement par artéméter/luméfāntrine aux doses standard est recommandé par l'OMS, afin de traiter le paludisme à *P.falciparum* non compliqué au cours du premier trimestre de la grossesse.

La combinaison peut également être utilisée au cours des deuxième et troisième trimestres de la grossesse.

Insuffisance rénale ou hépatique

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique. Cependant, la prudence est de mise lors de l'administration de Glumac® Comprimés Dispersibles à des patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique sévère (voir rubrique 4.4).

Personnes âgées

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients âgés.

Mode d'administration

Pour augmenter l'absorption, Glumac® Comprimés Dispersibles doit être pris avec de la nourriture ou une boisson lactée (voir rubrique 5.2). Si un patient ne peut pas tolérer de nourriture, Glumac® Comprimés Dispersibles doit quand même être administré mais l'exposition systémique peut être réduite.

Les comprimés doivent être dispersés dans l'eau potable avant l'administration de la dose (Voir section 6-6). Chaque comprimé doit être dispersé dans un minimum de 10 mL d'eau ; le volume maximal d'eau recommandé pour la dispersion d'une dose est de 50 mL.

1.

4.3 Contre-indications

Glumac® Comprimés Dispersibles est contre-indiqué dans :

- les patients présentant une hypersensibilité connue à l'artéméthér, à la luméfántrine ou à l'un des excipients.
- les patients atteints de paludisme grave selon la définition de l'OMS.
- les patients ayant des antécédents personnels ou familiaux d'allongement congénital de l'intervalle QTc ou de mort subite, ou présentant toute autre condition clinique connue pour allonger l'intervalle QTc, tels que les patients ayant des antécédents d'arythmies cardiaques symptomatiques, de bradycardie cliniquement pertinente ou de maladies cardiaques graves.
- les patients prenant des médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc, tels que :
 - antiarythmiques des classes IA et III
 - neuroleptiques et antidépresseurs
 - certains antibiotiques, y compris certains agents des classes suivantes : macrolides, fluoroquinolones, agents antifongiques imidazolés et triazolés.
 - certains antihistaminiques non sédatifs (terfénadine, astémizole)
 - cisapride
- les patients présentant des troubles connus de l'équilibre électrolytique, par exemple une hypokaliémie ou une hypomagnésémie.
- les patients prenant tout médicament métabolisé par l'enzyme cytochrome CYP2D6 (par exemple, flécaïnone, métoprolol, imipramine, amitriptyline, clomipramine).
- les patients prenant des médicaments qui sont de forts inducteurs du CYP3A4 tels que la rifampicine, la carbamazépine, la phénytoïne, le millepertuis.

4.4 Avertissements spéciaux et précautions d'emploi

Glumac® Dispersible doit être pris avec de la nourriture ou une boisson lactée, afin d'améliorer son absorption. Les patient(e)s qui ne peuvent ou ne veulent pas manger pendant le traitement doivent être surveillé(e)s de près, car le risque de recrudescence peut être plus élevé. Si, au cours du traitement par Glumac® Dispersible, l'état d'un(e) patient(e) se détériore, un autre traitement contre le paludisme doit être mis en place sans tarder (voir également la section 4.5). En pareil cas, il est recommandé de surveiller l'ECG et de prendre des mesures pour corriger les éventuelles perturbations électrolytiques.

Dysfonctionnement rénal/hépatique : L'artéméthér/luméfántrine n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique sévère. Chez ces patients, une surveillance de l'ECG et du potassium sanguin est conseillée.

Prophylaxie du paludisme : L'artéméthér/luméfántrine n'a pas été évalué pour la prophylaxie du paludisme.

Paludisme non causé par P. falciparum : L'artéméter/luméfántrine n'a pas été évalué pour le traitement du paludisme dû à *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale* ou *P. knowlesi* (voir rubrique 5.1). Après le traitement des infections mixtes incluant *P. vivax*, un traitement de suivi doit être effectué afin d'éradiquer les formes exoérythrocytaires de *P. vivax*.

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

Glumac® Comprimés Dispersibles ne doit pas être utilisé chez les patients prenant des médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc (voir rubrique 4.3), car les effets peuvent être additifs et augmenter le risque d'arythmie cardiaque.

À moins qu'aucune autre option de traitement n'existe, en raison des données limitées relatives à la sécurité et à l'efficacité Glumac® Dispersible ne doit pas être administré en même temps qu'un autre agent antipaludique. De plus, en raison de la propension de certains antipaludiques à allonger l'intervalle QTc, la prudence est de mise lors de l'administration du Glumac® Dispersible à des patient(e)s chez lequel(le)s des concentrations détectables de ces médicaments peuvent encore être présentes dans le plasma à la suite de traitements antérieurs. Se reporter également au tableau ci-dessous.

Interaction avec les enzymes CYP450

L'artéméter et la luméfántrine sont tous deux métabolisés principalement par l'enzyme cytochrome CYP3A4, mais n'inhibent pas cette enzyme aux concentrations thérapeutiques. Des études chez l'homme ont démontré que les artémisinines ont une certaine capacité à induire le CYP3A4 et le CYP2C19 et à inhiber le CYP2D6 et le CYP1A2.

Bien que l'ampleur des changements ait été généralement faible, il est possible que ces effets puissent modifier la réponse thérapeutique ou le profil de sécurité des médicaments qui sont principalement métabolisés par ces enzymes.

On a constaté que la luméfántrine inhibe le CYP2D6 in vitro. Ceci peut avoir une importance clinique particulière pour les composés ayant un index thérapeutique étroit (voir section 4.3).

Interactions avec des médicaments particuliers

Lors de la co-prescription d'un médicament avec Glumac® Dispersible, la possibilité d'une interaction médicamenteuse doit être envisagée. La liste suivante des interactions médicamenteuses avec Glumac® Dispersible n'est pas exhaustive, mais constitue une sélection d'interactions potentiellement pertinentes.

Médicaments (regroupés par domaine thérapeutique)	Interaction	Recommandation sur l'administration simultanée
Antipaludiques		
Halofantrine	Effets additifs/synergiques potentiels sur l'intervalle QT	En raison de la longue demi-vie d'élimination de l'halofantrine, Glumac® Dispersible ne doit être administré qu'au moins un mois après la dernière dose de cette dernière.

Médicaments (regroupés par domaine thérapeutique)	Interaction	Recommandation sur l'administration simultanée
Méfloquine	Concentrations plasmatiques de la luméfantine ↓ 30-40% peut-être en raison d'une absorption plus faible, due à une diminution de la production de bile induite par la méfloquine	Les patient(e)s qui ont été prétraité(e)s avec de la méfloquine doivent être encouragés à prendre les doses de Glumac® Dispersible avec de la nourriture, afin de compenser la diminution de la biodisponibilité
Quinine	le risque d'allongement de l'intervalle QTc associé à la quinine en perfusion intraveineuse était accru par l'administration préalable d'artémether/luméfantine	À utiliser avec prudence et sous surveillance adéquate.
Antirétroviraux contre le VIH		
<i>Inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques de la transcriptase</i>		
Abacavir Emtricitabine Lamivudine Ténofovir disoproxil ou alafénamide Zidovudine	La co-administration n'a pas été étudiée mais, sur la base du métabolisme et de la clairance, une interaction cliniquement significative est considérée comme improbable	Aucune mesure complémentaire n'est nécessaire.
<i>Inhibiteurs non nucléosidiques/nucléotidiques de la transcriptase</i>		
Éfavirenz	ASC (l'aire sous la courbe) de l'artémether ↓ 50-80% ASC de la dihydroartémisine ↓ 45-75% ASC de la luméfantine ↓ 20-55% Pas d'effet significatif sur l'exposition à l'éfavirenz	Chez les patient(e)s recevant de l'éfavirenz, Glumac® Dispersible doit être utilisé avec prudence, car l'efficacité antipaludique peut être diminuée.

Médicaments (regroupés par domaine thérapeutique)	Interaction	Recommandation sur l'administration simultanée
Étravirine	ASC de l'artéméthér ↓ ASC de la dihydroartémissine ↓ ASC de la luméfántrine ↓ 13%, C_{min} ↓ 3% ASC de l'étravirine ↑ 10%, C_{min} ↑ 8%, C_{max} ↑ 11%	La prudence et une surveillance étroite de la réponse antipaludique sont justifiées en cas d'administration concomitante d'étravirine et de luméfántrine/artéméthér, car on ne sait pas si la diminution de l'exposition à l'artéméthér ou à son métabolite actif, la dihydroartémissine, pourrait entraîner une baisse de l'efficacité antipaludique. Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire pour l'étravirine.
Névirapine	ASC de l'artéméthér ↓ 72% ASC de la dihydroartémissine ↓ 37% ASC de la luméfántrine ↓ 20% ASC de la névirapine ↓ 46%	À utiliser avec prudence.
Rilpivirine	La co-administration n'a pas été étudiée mais, sur la base du métabolisme et de la clairance, une interaction pharmacocinétique est considérée comme improbable.	En cas d'administration concomitante, la prudence est néanmoins recommandée, car la rilpivirine peut allonger l'intervalle QT à des doses plus élevées.
<i>Inhibiteurs de la protéase du VIH</i>		
Atazanavir	artémissinines C_{max} ↑ luméfántrine C_{max} ↑	La prudence est de rigueur, car la luméfántrine et l'atazanavir peuvent tous deux allonger l'intervalle QT.
Darunavir	ASC de l'artéméthér ↓ 16% ASC de la luméfántrine ↑ 175% luméfántrine C_{min} ↑ 126 luméfántrine C_{max} ↑ 65%	À utiliser avec prudence, en raison de l'augmentation de l'exposition à la luméfántrine.
Lopinavir/ritonavir	ASC de la dihydroartémissine ↓ 40-60% ASC de la luméfántrine ↑ multipliée par 2,3, C_{max} ↑ multipliée par 1,4	La prudence est de rigueur, car la luméfántrine et l'atazanavir peuvent tous deux allonger l'intervalle QT.

Médicaments (regroupés par domaine thérapeutique)	Interaction	Recommandation sur l'administration simultanée
<i>Inhibiteurs de transfert de brin d'intégrase (INSTI)</i>		
Dolutégravir Raltegravir Bictegravir Cabotégravir	L'administration concomitante n'a pas été étudiée, mais d'après les profils de métabolisme/d'élimination et de toxicité le risque d'interaction est faible	Aucune mesure complémentaire n'est nécessaire.
Elvitégravir/cobicistat	L'administration concomitante n'a pas été étudiée. L'elvitégravir/cobicistat peut augmenter les concentrations d'artévisinines et de luméfántrine	Surveiller les patient(e)s si une administration concomitante est nécessaire.
<i>Améliorateurs pharmacocinétiques</i>		
Ritonavir	L'administration concomitante peut augmenter les concentrations plasmatiques des artévisinines et de la luméfántrine, qui sont toutes deux métabolisées par le CYP3A4	La prudence est recommandée en cas d'administration concomitante.
Cobicistat	L'administration concomitante n'a pas été étudiée. Le cobicistat peut augmenter les concentrations des artévisinines et de la luméfántrine par inhibition du CYP3A4.	Surveiller les patient(e)s si une administration concomitante est nécessaire.
Antiviraux pour l'hépatite B/C		
Ombitasvir/paritaprévir/ritonavir	L'exposition à la luméfántrine peut ↑ La luméfántrine est un substrat du CYP3A4, qui est inhibé par le ritonavir.	L'administration concomitante n'est pas recommandée, sauf s'il n'y a pas d'autre solution. Si cela est inévitable, les patient(e)s doivent être étroitement surveillés(e)s.
Antifongiques		
Kétoconazole Itraconazole Voriconazole	Augmentation légère (2 fois ou moins) de l'exposition à l'artéméthér, à la DHA et à la luméfántrine	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire, mais à utiliser avec précaution.
Contraceptifs hormonaux		

Médicaments (regroupés par domaine thérapeutique)	Interaction	Recommandation sur l'administration simultanée
Éthinylestradiol L'étonorgestrel	Aucune interaction n'a été observée in vitro. Cependant, l'artéméter peut induire faiblement les CYP2C19, 2B6 et 3A	L'artéméter/luméfántrine peut potentiellement réduire l'efficacité des contraceptifs hormonaux. Les patientes utilisant des contraceptifs hormonaux oraux, transdermiques ou systémiques doivent être invitées à utiliser une autre méthode de contraception non hormonale pendant environ un mois (voir les sections 4.4 et 4.6).

Interactions médicament-aliment-boisson

L'artéméter/luméfántrine doit être pris avec des aliments ou des boissons riches en graisses comme le lait car l'absorption de l'artéméter et de la luméfántrine est augmentée (voir rubrique 4.2).

Le jus de pamplemousse doit être utilisé avec précaution pendant le traitement par Glumac® Comprimés Dispersibles. L'administration d'artéméter avec du jus de pamplemousse chez des sujets adultes en bonne santé a entraîné une multiplication par deux environ de l'exposition systémique à la molécule mère.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Glumac® Dispersible est recommandé par l'OMS, afin de traiter le paludisme à *P.falciparum* non compliqué au cours du premier trimestre de la grossesse. Glumac® Dispersible peut également être utilisé au cours des deuxième et troisième trimestres de la grossesse.

Bien que les études disponibles ne puissent pas établir définitivement l'absence de risque, une méta-analyse d'études d'observation incluant plus de 500 femmes exposées à l'artéméter/luméfántrine au cours de leur premier trimestre de grossesse, des données provenant d'études d'observation et d'études ouvertes incluant plus de 1 200 femmes enceintes au cours de leur deuxième ou troisième trimestre de grossesse exposées à l'artéméter/luméfántrine par rapport à d'autres antipaludiques, et des données de pharmacovigilance n'ont pas démontré une augmentation des malformations congénitales majeures, des fausses couches ou des effets indésirables sur la mère ou le fœtus. La prise d'artéméter/luméfántrine au cours du premier trimestre de la grossesse semble présenter un risque plus faible d'effets indésirables sur la grossesse que les schémas alternatifs précédemment recommandés. Les études épidémiologiques publiées présentent d'importantes limites méthodologiques qui entravent l'interprétation des résultats notamment l'impossibilité de contrôler les facteurs de confusion, tels que les maladies maternelles sous-jacentes et l'utilisation par la mère de médicaments concomitants, et l'absence d'informations sur la dose et la durée d'utilisation.

Ces données permettent de rassurer les femmes exposées à l'artéméter/luméfántrine au début du premier trimestre.

Allaitement maternel

Les quantités d'artéméter, de dihydroartémisinine et de luméfántrine présentes dans le lait maternel sont faibles. Par conséquent, les femmes qui allaitent peuvent recevoir des combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (y compris Glumac® Comprimés Dispersibles) pour le traitement du paludisme.

Fertilité

Il n'existe pas d'informations sur les effets de Glumac® Comprimés Dispersibles sur la fertilité chez l'homme.

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

Aucune étude sur les effets sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines n'a été réalisée. Les patients recevant Glumac® Comprimés Dispersibles doivent être avertis que des vertiges, une fatigue ou une asthénie peuvent survenir, auquel cas leur capacité à conduire ou à utiliser des machines peut être altérée.

4.8 Effets indésirables

La sécurité d'emploi de l'artéméter/luméfántrine a été évaluée chez les adultes, les adolescents et les enfants dans le cadre d'essais cliniques portant sur plus de 3500 patients.

Les effets indésirables rapportés lors des études cliniques et de l'expérience post-marketing sont listés ci-dessous en fonction de la classe de système d'organes.

Les effets indésirables sont classés dans le tableau ci-dessous par rubrique de fréquence selon la convention de fréquence

MedDRA :

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 ($< 1/10\,000$)

Non connu (ne peut être estimé à partir des données disponibles).

Fréquence des effets indésirables

	Adultes et adolescents de plus de 12 ans	Nourrissons et enfants de 12 ans et moins (estimations de l'incidence*)
Troubles cardiaques		
Palpitations	Très fréquent	Fréquent
Électrocardiogramme QT prolongé	Fréquent	Fréquent
Troubles du système nerveux		
Maux de tête	Très fréquent	Très fréquent
Vertiges	Très fréquent	Fréquent
Paresthésie	Fréquent	--
Ataxie, hypoesthésie	Peu fréquent	--
Mouvements cloniques	Fréquent	Peu fréquent
Somnolence	Peu fréquent	Peu fréquent
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Toux	Fréquent	Très fréquent
Troubles gastro-intestinaux		
Vomissements	Très fréquent	Très fréquent
Douleur abdominale	Très fréquent	Très fréquent
Nausées	Très fréquent	Fréquent

Diarrhée	Fréquent	Fréquent
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané		
Éruption cutanée	Fréquent	Fréquent
Prurit	Fréquent	Peu fréquent
Urticaire	Peu fréquent	Peu fréquent
Angioedème*	Non connu	Non connu
Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif		
Arthralgie	Très fréquent	Fréquent
Myalgie	Très fréquent	Fréquent
Troubles généraux et conditions du site d'administration		
Asthénie	Très fréquent	Fréquent
Fatigue	Très fréquent	Fréquent
Troubles de la démarche	Fréquent	
Troubles du système immunitaire		
Hypersensibilité	Non connu	Rare
Troubles du système sanguin et lymphatique		
Anémie hémolytique tardive*. [#]	Non connu	Non connu
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Diminution de l'appétit	Très fréquent	Très fréquent
Troubles hépatobiliaires		
Tests de la fonction hépatique anormaux	Peu fréquent	Fréquent
Troubles psychiatriques		
Troubles du sommeil	Très fréquent	Fréquent
Insomnie	Fréquent	Peu fréquent

* Ces effets indésirables ont été signalés au cours de l'expérience post-commercialisation. Comme ces événements signalés spontanément proviennent d'une population de taille incertaine, il est difficile d'estimer leur fréquence.

[#] A été signalé jusqu'à quelques semaines après l'arrêt du traitement.

Déclaration des effets indésirables suspectés

.

Les professionnels de santé sont invités à signaler les effets indésirables susceptibles d'être liés à un médicament, au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ou, le cas échéant, au système national de notification. Les notifications d'effets indésirables présumés d'un médicament sont importantes pour le suivi des avantages et des risques associés au médicament.

4.9 Overdose

L'expérience du surdosage avec l'artéméter/luméfāntrine est limitée. En cas de suspicion de surdosage, il convient d'administrer un traitement symptomatique et de soutien approprié qui doit inclure la surveillance de l'ECG et des électrolytes sériques.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique : Antimalariques, schizontocide sanguin, code ATC : P01BF01

Effets pharmacodynamiques

Glumac® Comprimés Dispersibles comprend un rapport fixe de 1:6 parties d'artéméter/luméfántrine, respectivement.

Le site de l'action antiparasitaire des deux composants est la vacuole alimentaire du parasite du paludisme, où l'on pense qu'ils interfèrent avec la conversion de l'hème, une substance toxique, en une protéine intermédiaire produite lors de la dégradation de l'hémoglobine, à l'hémotoxine non toxique, pigment du paludisme. On pense que la luméfántrine interfère avec le processus de polymérisation, tandis que l'artéméter génère des métabolites réactifs en raison de l'interaction entre son pont peroxyde et le fer de l'hème. L'artéméter et la luméfántrine ont tous deux une action secondaire impliquant l'inhibition de la synthèse des acides nucléiques et des protéines au sein du parasite du paludisme.

Résistance

En 2015, une résistance aux artémisinines est apparue en Asie du Sud-Est. Les études menées avec l'artéméter/luméfántrine dans cette région ont montré un retard dans l'élimination des parasites (qui se manifeste par une proportion plus élevée de patients présentant une parasitémie au troisième jour après le début du traitement), bien que l'efficacité globale, mesurée par les taux de guérison après 28 jours, soit restée élevée (OMS 2014). En Afrique, seuls des rapports isolés sur la clairance retardée du parasite sont disponibles et une tendance claire au développement de la résistance n'a pas été observée.

Efficacité clinique

L'efficacité de l'artéméter/luméfántrine a été évaluée pour le traitement du paludisme aigu non compliqué (défini comme un paludisme à *P. falciparum* symptomatique sans signes et symptômes de paludisme grave ni signes de dysfonctionnement des organes vitaux) dans cinq études portant sur un schéma à 6 doses et une étude comparant le schéma à 6 doses au schéma à 4 doses. La densité parasitaire de base était comprise entre 500/μL et 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 (≥5kg de poids corporel) en bonne santé, partiellement immunisés ou non immunisés, atteints de paludisme non compliqué en Thaïlande, en Afrique subsaharienne, en Europe et en Amérique du Sud. Les critères d'évaluation de l'efficacité étaient les suivants :

- Taux de guérison à 28 jours, proportion de patients ayant éliminé les parasites asexués dans les 7 jours sans recrudescence au 28e jour.
- le temps d'élimination du parasite (PCT), défini comme le temps écoulé entre la première dose et la première disparition totale et continue du parasite asexué qui se poursuit pendant 48 heures supplémentaires
- le temps d'élimination de la fièvre (FCT), défini comme le temps écoulé entre la première dose et la première fois où la température corporelle est tombée en dessous de 37,5 °C et est restée en dessous de 37,5 °C pendant au moins 48 heures supplémentaires (uniquement pour les patients ayant une température >37,5 °C au départ)

La population en intention de traiter modifiée (mITT) comprend tous les patients dont le diagnostic de paludisme a été confirmé et 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 qui ont connu un échec thérapeutique au jour 28. Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Résultats de l'efficacité clinique

N° d'étude	Âge	Polymérase réaction en chaîne (PCR) corrigé Taux de guérison à 28 jours ¹ n/N (%) chez les patients évaluables	FCT médian ² [25 ^{ième} , 75 ^{ième} percentile]	PCT médian ² [25 ^{ième} , 75 ^{ième} percentile]	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]	NA	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 de guérison efficace basé sur la microscopie des frottis sanguins

² population mITT

³ Pour les patients qui avaient une température corporelle >37,5 °C au départ uniquement

⁴ Seules les données du groupe du régime à 6 doses sur 60 heures sont présentées.

^{CT} -comprimés d'artéméter/luméfantrine administrés sous forme de comprimés écrasés. ^{DT} -Artemether/lumefantrine Comprimés dispersibles

L'artéméter/luméfantrine n'est pas indiqué et n'a pas été évalué dans le traitement du paludisme dû à *P. vivax*, *P. malariae* ou *P. ovale*, bien que certains patients des études cliniques présentaient une co-infection par *P. falciparum* et *P. vivax* au départ. L'artéméter/luméfantrine est actif contre les stades sanguins de *Plasmodium vivax*, mais n'est pas actif contre les hypnozoïtes.

Population pédiatrique

Deux grandes 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 de 5 kg à 25 kg, avec une température axillaire $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$. Les résultats du taux de guérison à 28 jours (corrigé par PCR), du temps médian de disparition du parasite (PCT) et du temps de disparition de la fièvre (FCT) sont présentés dans le tableau ci-dessous.

L'étude B2303 a été menée en Afrique chez 452 nourrissons et enfants, âgés de 3 mois à 12 ans, pesant de 5 kg à <35 kg, présentant de la fièvre ($\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ axillaire ou $\geq 38^{\circ}\text{C}$ rectale) ou des antécédents de fièvre dans les 24 heures précédentes. Cette étude a comparé les comprimés écrasés d'artéméter/luméfantrine et les comprimés dispersibles. Les résultats du taux de guérison à 28 jours (corrigé par PCR), du temps médian de clairance du parasite (PCT) et du temps de clairance de la fièvre (FCT) pour les comprimés écrasés sont rapportés dans le tableau ci-dessous.

Effacité clinique en fonction du poids pour les études pédiatriques

N ° d' étude	Catégorie de poids	PCT médian ¹ [25 ^{ième} , 75 ^{ième} percentile]	Cure de 28 jours corrigée par PCR taux ² n/N (%) chez les patients évaluables
Étude A2403			
	5 à moins de 10 kg	24 heures [24, 36]	145/149 (97.3)
	10 à moins de 15 kg	35 heures [24, 36]	103/107 (96.3)
	15 à 25 kg	24 heures [24, 36]	41/43 (95.3)
Étude B2303 ^{CT}			
	5 à moins de 10 kg	36 heures [24, 36]	65/69 (94.2)
	10 à moins de 15 kg	35 heures [24, 36]	174/179 (97.2)
	15 à moins de 25 kg	35 heures [24, 36]	134/140 (95.7)
	25 à 35 kg	26 heures [24, 36]	30/31 (96.8)

¹ population MITT

² Taux de guérison efficace basé sur la microscopie des frottis sanguins

^{CT} Comprimés d'artéméter/luméfāntrine administrés sous forme de comprimés écrasés

Allongement de l'intervalle QT/QTc :

Pour des informations sur le risque d'allongement de l'intervalle QT/QTc chez les patients, voir rubriques 4.3 et 4.4.

Dans une étude de groupes parallèles de volontaires adultes en bonne santé comprenant un contrôle par placebo et moxifloxacine. (n = 42 par groupe), l'administration du schéma de six doses d'artéméter/luméfāntrine avec de la nourriture a été associée à un allongement modéré de l'intervalle QTcF (intervalle QT corrigé par la formule de Fridericias). Les changements moyens par rapport à la ligne de base à 68, 72, 96 et 108 heures après la première dose étaient de 7,45, 7,29, 6,12 et 6,84 msec, respectivement. 156 et 168 heures après la première dose, les changements par rapport aux valeurs de base pour le QTcF ne présentaient aucune différence par rapport à zéro. Aucun sujet n'a présenté une augmentation de > 30 msec par rapport à la ligne de base ni une augmentation absolue de > 500 msec. Le contrôle par la moxifloxacine a été associé à une augmentation du QTcF par rapport au placebo pendant 12 heures après la dose unique, avec un changement maximal de 14,1 msec une heure après la dose.

Dans la population adulte/adolescente incluse dans les essais cliniques, 8 patients (0,8%) recevant de l'artéméter/luméfāntrine ont présenté un QTcB > 500 msec et 3 patients (0,4%) un QTcF > 500 msec. Un allongement de l'intervalle QTcF > 30 msec a été observé chez 36 % des patients.

Dans les essais cliniques menés chez les enfants avec le schéma thérapeutique à 6 doses, aucun patient n'a présenté un QTcF post-base > 500 msec alors que 29,4 % ont présenté une augmentation du QTcF par rapport à la ligne de base > 30 msec et 5,1 % > 60 msec. Dans les essais cliniques menés chez les adultes et les adolescents avec le schéma thérapeutique à 6 doses, un allongement du QTcF après la ligne de base de >500 msec a été rapporté chez 0,2 % des patients, tandis qu'une augmentation du QTcF par rapport à la ligne de base de >30 msec a été rapportée chez 33,9 % des patients et de >60 msec chez 6,2 % des patients.

Dans la population de nourrissons/enfants incluse dans les essais cliniques, 3 patients (0,2 %) ont présenté un QTcB > 500 msec. Aucun patient n'a présenté un QTcF > 500 msec. Un allongement des intervalles 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

Absorption de Glumac® Dispersible

Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible pour Glumac® Comprimés Dispersibles 20mg/120mg et 40mg/240mg. Une étude de bioéquivalence a été réalisée avec Glumac® Comprimés Dispersibles 60mg/360mg, qui contient 60 mg d'artéméthér et 360 mg de luméfántrine et qui est essentiellement le même que Glumac® Comprimés Dispersibles 20mg/120mg et 40mg/240mg en termes qualitatifs et en ce qui concerne le rapport entre le principe actif et les autres ingrédients.

Les caractéristiques d'absorption de Glumac® Comprimés Dispersibles 60mg/360mg ont été déterminées comme suit après administration d'un (1) comprimé chez des volontaires sains à l'état nourri :

Variable pharmacocinétique	Moyenne arithmétique ± écart-type	
	Artemether	Lumefantrine
Concentration maximale (C _{max})	141 ± 70 ng/mL	11,1 ± 3,7 µg/mL
L'aire sous la courbe (AUC _{0-∞}), une mesure de l'étendue de l'absorption.	431 ± 193 ng.h/mL	198 ± 80* µg.h/mL
Temps pour atteindre la concentration maximale (t _{max})	3.47 ± 1.11 h	6.16 ± 1.16 h

*AUC_{0-72h}

Pharmacocinétique de l'artéméthér et de la luméfántrine

	Artemether	Lumefantrine
Général		
Absorption		
Biodisponibilité absolue	ND-*	ND*
Biodisponibilité orale	ND	ND
Effet des aliments	Un repas riche en graisses a multiplié la biodisponibilité par plus de 2.	Un repas riche en graisses a multiplié la biodisponibilité par 16.
Distribution		
Volume de distribution (moyenne)		
Liaison des protéines plasmatiques <i>in vitro</i>	Artemether : 95.4%. Dihydroartémisinine : 47-76%.	99.7%
Distribution des tissus		
Métabolisme		

	Largement métabolisé principalement par l'isoenzyme CYP3A4/5.	La luméfantrine est principalement métabolisé par le CYP3A4.
Métabolites actifs	La dihydroartémisinine est ensuite métabolisée à travers glucuronidation	Desbutyl-lumefantrine, mais exposition inférieure à 1% par rapport au parent.
Élimination		
Demi-vie d'élimination	Artemether : environ 2 h Dihydroartémisinine : environ 2 h	3 à 6 jours
Clairance systémique moyenne (Cl/F)	ND*	ND*
% de la dose excrétée dans l'urine	Artemether : ND* Dihydroartémisinine : <0,01 %.	ND*
% de la dose excrétée dans les fèces	Non détecté	Excrété principalement dans les fèces
Linéarité pharmacocinétique	ND*	linéaire
Interactions médicamenteuses (in vitro)		
Transporteurs		
Enzymes de métabolisation	Peut induire le CYP2C19, le CYP2B6 et le CYP3A.	Inhibe le CYP 2D6

*Information non disponible

Pharmacocinétique dans des populations de patients spécifiques

Personnes âgées

Aucune étude pharmacocinétique spécifique n'a été réalisée chez les patients âgés (voir rubrique 4.2).

Insuffisance hépatique et rénale

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

Le mécanisme de clairance primaire de l'artéméthér et de la luméfantrine peut être affecté chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave, une augmentation cliniquement significative de l'exposition à l'artéméthér et à la luméfantrine et/ou à leurs métabolites ne peut pas être exclue. Sur la base des données pharmacocinétiques chez 16 sujets sains montrant une excrétion rénale nulle ou insignifiante de la luméfantrine, de l'artéméthér et de la dihydroartémisinine, aucun ajustement de la dose pour l'utilisation chez les patients présentant une insuffisance rénale n'est conseillé.

Population pédiatrique

Chez les enfants atteints de paludisme, la C_{max} moyenne (CV%) de l'artéméthér (observée après la première dose) était de 223 (139%), 198 (90%) et 174 ng/ml (83%) pour les groupes de poids corporel 5-<15, 15-<25 et 25-.

<35 kg, respectivement, par rapport à 186 ng/ml (67%) chez les patients adultes atteints de paludisme. Les Cmax moyennes associées du DHA étaient respectivement de 54,7 (108 %), 79,8 (101 %) et 65,3 ng/ml (36 %), par rapport à 101 ng/ml (57 %) chez les patients adultes atteints de paludisme.

L'ASC de la luméfantrine (moyenne de la population, couvrant les six doses d'artéméter/luméfantrine) était de 577, 699 et 1150 µgh/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'artéméter et de la luméfantrine chez les enfants ne sont pas connues. Nourrissons pesant <5 kg

L'étude B2306 (voir rubrique 5.1) a montré que la Cmax de l'artéméter et du DHA chez les nourrissons atteints de paludisme non compliqué à *P. falciparum* pesant < 5 kg et âgés de plus de 28 jours, traités par des comprimés dispersibles d'artéméter/luméfantrine, était en moyenne 2 à 3 fois plus élevée que celle observée chez les patients pédiatriques ayant un poids corporel ≥5 kg et les enfants jusqu'à 12 ans traités par la même dose d'artéméter/luméfantrine en comprimés. La Cmax moyenne de la luméfantrine était similaire à celle observée chez les patients pédiatriques d'un poids corporel ≥5 kg.

Race/ethnicité

La pharmacocinétique de l'artéméter, de la DHA et de la luméfantrine dans la population japonaise s'est avérée cohérente avec celle d'autres populations.

5.3 Données de sécurité pré-cliniques

Toxicité générale

Les principaux changements observés dans les études de toxicité à doses répétées étaient associés à l'action pharmacologique attendue sur les érythrocytes, accompagnée d'une hématopoïèse secondaire réactive.

Mutagenicité

L'artéméter et la luméfantrine n'étaient pas génotoxiques/clastogènes selon les études *in vitro* et *in vivo*, de test.

Cancérogénicité

Aucune étude de cancérogénicité avec l'association artéméter/luméfantrine n'a été réalisée.

Études de toxicité pour la reproduction

Une embryotoxicité a été observée dans les études de toxicité pour la reproduction chez le rat et le lapin menées avec l'artéméter, un dérivé de l'artémisinine. Les artémisinines sont connues pour être embryotoxiques. La luméfantrine seule n'a provoqué aucun signe de toxicité pour la reproduction ou le développement à des doses allant jusqu'à 1 000 mg/kg/jour chez le rat et le lapin, doses qui sont au moins 10 fois plus élevées que la dose quotidienne chez l'homme sur la base de comparaisons de surface corporelle.

Les études de toxicité pour la reproduction réalisées avec l'association artéméter/luméfantrine ont entraîné une toxicité maternelle et une augmentation des pertes post-implantation chez le rat et le lapin.

L'artéméter a provoqué une augmentation des pertes post-implantation et une tératogénicité (caractérisée par une faible incidence de malformations cardiovasculaires et squelettiques) chez le rat et le lapin.

La dose embryotoxique d'artéméter chez le rat, donne des expositions à l'artéméter et à la dihydroartémisinine similaires à celles obtenues chez l'homme sur la base de l'ASC.

Fertilité

L'administration d'artéméter-luméfántrine a entraîné une altération de la motilité des spermatozoïdes, des spermatozoïdes anormaux, une réduction du nombre de spermatozoïdes épидидymaires, une augmentation du poids des testicules et une embryotoxicité; d'autres effets sur la reproduction (diminution du nombre d'implants et d'embryons viables, augmentation des pertes préimplantatoires) ont également été observés. La dose sans effet nocif pour la fertilité était de 300 mg/kg/jour. La pertinence de ce résultat chez l'homme est inconnue.

Études de toxicité juvénile

Une étude a examiné la neurotoxicité de l'artéméter oral chez des rats juvéniles. La mortalité, les signes cliniques et les réductions des paramètres de poids corporel sont apparus plus particulièrement chez les jeunes rats. Malgré la toxicité systémique observée, l'artéméter n'a eu aucun effet sur les tests fonctionnels effectués et il n'y avait aucune preuve d'un effet neurotoxique direct chez les rats juvéniles.

Les très jeunes animaux sont plus sensibles à l'effet toxique de l'artéméter que les animaux adultes. Il n'y a pas de différence de sensibilité chez les animaux légèrement plus âgés par rapport aux animaux adultes. Les études cliniques ont établi la sécurité de l'administration de l'artéméter et de la luméfántrine chez les patients pesant 5 kg et plus.

Pharmacologie de la sécurité cardiovasculaire

Dans les études de toxicité chez le chien à des doses > 600 mg/kg/jour, il a été mis en évidence un allongement de l'intervalle QTc (marge de sécurité de 1,3 fois à 2,2 fois pour l'artéméter en utilisant la C_{max} libre calculée), à des doses supérieures à celles prévues chez l'homme. Les tests hERG in vitro ont montré une marge de sécurité de >100 pour l'artéméter et la dihydroartémisinine. La CI₅₀ hERG était de 8,1 µM pour la luméfántrine et de 5,5 µM pour son métabolite desbutyle.

Sur la base des données non-cliniques disponibles, un potentiel d'allongement de l'intervalle QTc chez l'homme ne peut être écarté. Pour les effets chez l'homme, voir les sections 4.3, 4.4 et 5.1.

6. PROPRIÉTÉS PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Croscarmellose sodique
Cellulose microcristalline
Polysorbate
Hypromellose

Dioxyde de silicium colloïdal
Crospovidone
Arôme d'orange
Sucralose
Talc
Stéarate de magnésium

Ce médicament est sans sodium. Il contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par comprimé.

6.2 Incompatibilités

Non applicable

6.3 Durée de conservation

24 mois

6.4 Précautions particulières pour le stockage

Ne pas stocker au-dessus de 30 °C. Conserver les comprimés dans les blisters dans le carton fourni.

6.5 Nature et contenu de l'emballage

Plaquettes transparentes en PVC/PVDC-Alu.

Présentation :

Glumac® Comprimés Dispersibles 20mg/120mg :

Conditionnement 1 : Chaque blister contient 6 comprimés. 1 blister est emballé dans une boîte. 880 boîtes sont emballées dans un carton.

Conditionnement 2 : Chaque blister contient 6 comprimés. 2 blisters de ce type sont emballés dans une boîte. 300 boîtes sont emballées dans un carton.

Conditionnement 3 : Chaque blister contient 6 comprimés. 30 blisters de ce type sont emballés dans une boîte. 70 boîtes sont emballées dans un carton.

Glumac® Comprimés Dispersibles 40mg/240mg :

Conditionnement 1 : Chaque blister contient 6 comprimés. 1 blister est emballé dans une boîte. 880 boîtes sont emballées dans un carton.

Conditionnement 2 : Chaque blister contient 6 comprimés. 30 blisters de ce type sont emballés dans une boîte. 70 boîtes sont emballées dans un carton.

Glumac® Comprimés Dispersibles 60mg/360mg :

Conditionnement 1 : Chaque blister contient 6 comprimés. 1 blister est emballé dans une boîte. 640 boîtes sont emballées dans un carton.

Conditionnement 2 : Chaque blister contient 6 comprimés. 20 blisters de ce type sont emballés dans une boîte. 70 boîtes sont emballées dans un carton.

Conditionnement 3 : Chaque blister contient 6 comprimés. 30 blisters de ce type sont emballés dans une boîte. 40 boîtes sont emballées dans un carton.

6.6 Précautions particulières pour l'élimination

Préparation et administration - formulation extemporanée pour les enfants

1. La quantité d'eau potable nécessaire doit être prise dans un petit gobelet propre et le nombre requis de comprimés doit être ajouté.
2. Le gobelet doit être agité doucement jusqu'à ce que les comprimés se dissolvent, et le mélange entier doit être administré pris immédiatement.
3. Le gobelet doit être rincé avec 10 ml d'eau supplémentaires, que le/la patient(e) doit boire pour s'assurer que la totalité de la dose a été prise.

6.7 Classification

Liste I, ce médicament est uniquement sous prescription médicale. Respectez les doses prescrites.

7. TITULAIRE DE L'AMM ET FABRICANT

Titulaire de l'AMM :

Shanghai Fosun Pharmaceutical Development Co., Ltd.; Bureau 350, N°25 rue Kangshi, Kangqiao ville, nouveau district de Pudong (Kangqiao), Shanghai, Chine

Fabricant:

Guilin Pharmaceutical Co., Ltd.

No. 43, Qilidian Road
Guilin 541004
Guangxi, Chine
Tel. N °: +86 773 3675053
Fax : + 86 773 3675692
Courriel : ra@guilinpharma.com

8. NUMÉRO DE RÉFÉRENCE DE L'OMS (Programme de préqualification de l'OMS)

MA153 & MA154 & MA155

9. DATE DE LA PRÉQUALIFICATION

13 avril 2021

10. DATE DE RÉVISION DU TEXTE

Juin 2023

Références

Les sources de référence générales pour ce RCP incluent :

Résumés des caractéristiques du produit de Riamet, Novartis Pharmaceuticals UK Ltd, dernière mise à jour : décembre 2020.

Disponible à l'adresse : <https://www.medicines.org.uk/emc/product/1628>

Étiquette de Coartem, Novartis Pharmaceuticals Corp. USA ; dernière mise à jour : août 2019.
Disponible sur : https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/022268s021lbl.pdf

WHO guidelines for malaria, 14 March 2023. Available at:
<https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1493946/retrieve>
Section 4.5

Université de Liverpool, sites web sur les interactions médicamenteuses du VIH et de l'hépatite.
Disponible à l'adresse : <https://www.hiv-druginteractions.org/> <https://www.hep-druginteractions.org/>

Section 4.6 et autres (informations relatives à l'utilisation pendant la grossesse)

Réunion du Comité consultatif sur les politiques de lutte contre le paludisme, 16-18 septembre 2015, Genève, Suisse, Document de référence pour la session 4 ; WHO/HTM/GMP/MPAC/2015.13 ; Paludisme pendant la grossesse. Disponible à l'adresse suivante : <http://www.who.int/malaria/mpac/mpac-sept2015erg-mip-report.pdf?ua=1>

Dellicour S, Sevens E, McGready R et al (2017). Traitements aux dérivés de l'artémisinine et à la quinine au premier trimestre et risque d'issue défavorable de la grossesse en Afrique et en Asie : Une méta-analyse d'études observationnelles. PLoS Med 14(5) : e1002290 : <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002290>

Saito M, Mansoor R, Kennon K et al (2020). Efficacité et tolérance des traitements à base d'artémisinine et de quinine pour le paludisme falciparum non compliqué pendant la grossesse : une revue systématique et une méta-analyse des données individuelles des patients.

Lancet Inf Dis 2022(in press). Available at: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(22\)01881-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(22)01881-5)

Tous les liens Internet ont été consultés pour la dernière fois le 19 mars 2023.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) : <https://extranet.who.int/pqweb/medicines>.