

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

COMPRIMÉS D'ARTÉMÉTHER/LUMÉFANTRINE

1. NOM DU MÉDICAMENT

Art éméther/Lum éfantrine 20mg/120mg Comprimés (Glumac® Comprimés)
Art éméther/Lum éfantrine 80mg/480mg Comprimés (Glumac® Comprimés)

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé de Glumac® Comprimés 20mg/120mg contient 20mg d'art éméther et 120mg de lum éfantrine.

Chaque comprimé de Glumac® Comprimés 80mg/480mg contient 80mg d'art éméther et 480mg de lum éfantrine.

Pour une liste complète des excipients, voir la section 6-1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Glumac® Comprimés 20mg/120mg sont des comprimés ronds jaunes, unis sur les deux faces.

Glumac® Comprimés 80mg/480mg sont des comprimés jaune, biconvexe, en forme de capsule, marqué d'une ligne de séparation sur une face. Cette ligne est uniquement décorative et ne sert pas à diviser le comprimé en doses égales.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Glumac® Comprimés est indiqué pour le traitement du paludisme non compliqué dû à *Plasmodium falciparum* chez l'adulte, l'enfant et le nourrisson.

Les directives officielles les plus récentes sur l'utilisation appropriée des agents antipaludiques et les informations locales sur la prévalence de la résistance aux antipaludiques doivent être prises en considération pour décider de l'opportunité d'un traitement avec Glumac® Comprimés.

Pour faciliter la prise du médicament, il est recommandé :

Glumac® Comprimés 20mg/120mg est utilisé pour traiter les patients pesant $\geq 5\text{kg}$.

Glumac® Comprimés 80mg/480mg est utilisé pour traiter les patients pesant $\geq 35\text{kg}$.

Glumac® Comprimés n'est pas utilisé pour prévenir le paludisme ou pour traiter le paludisme grave (lorsque le cerveau, les poumons ou les reins sont atteints).

4.2 Posologie et mode d'administration

Voie 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

Nombre de comprimés de Glumac® Comprimés pour le traitement selon les tranches de poids

Des informations sur la posologie pour toutes les tranches de poids pour lesquelles ce dosage de comprimés peut être utilisés sont fournies. Avant de remettre ce produit au patient, il est important de s'assurer que la taille de la boîte, c'est-à-dire le nombre de comprimés inclus dans cette boîte, est appropriée pour un traitement complet en fonction du poids du patient.

Nombre de comprimés de Glumac® Comprimés pour le traitement en fonction du poids corporel

Poids (kg)	Dosages	Temps					
		Jour 1		Jour 2		Troisième jour	
		1 ^{ère} dose, immédiatement après le diagnostic	2 ^{ième} dose +8 hrs	3 ^{ième} dose Matin	4 ^{ième} dose Nuit	5 ^{ième} dose Matin	6 ^{ième} dose Nuit
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
25 à <35 kg*	20mg/120mg	3 comprimés	3 comprimés	3 comprimés	3 comprimés	3 comprimés	3 comprimés
≥ 35* (ou ≥ 12 ans d'âge)	20mg/120mg	4 comprimés	4 comprimés	4 comprimés	4 comprimés	4 comprimés	4 comprimés
	80mg/480mg	1 comprimé	1 comprimé	1 comprimé	1 comprimé	1 comprimé	1 comprimé

*D'autres produits contenant une quantité plus élevée d'artéméter et de luméfántrine peuvent être disponibles pour réduire le nombre de pilules du patient.

Le traitement doit être administré pendant trois jours.

La première dose doit être suivie d'une seconde dose après 8 heures.

Les deux jours suivants, les doses de Glumac® Comprimés doivent être administrées deux fois par jour, le matin et le soir (c'est-à-dire à 12 heures d'intervalle).

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 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 ces patients.

Mode d'administration

Pour augmenter l'absorption, Glumac® Comprimés 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 doit quand même être administré mais l'exposition systémique peut être réduite.

Les patients qui vomissent dans l'heure qui suit la prise du médicament doivent répéter la 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.

4.3 Contre-indications

Glumac® Comprimés est contre-indiqué dans :

- les patients présentant une hypersensibilité connue à l'artéméter, 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, comme 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 (terfénaïne, astémizole)
 - cisapride
- les patients présentant des troubles connus de l'équilibre électrolytique, par exemple une hypokaliémie ou une hypomagnésémie.
- les patients prenant tout médicament métabolisé par l'enzyme cytochrome CYP2D6 (par exemple, flécaïnide, métoprolol, imipramine, amitriptyline, clomipramine).
- les patients prenant des médicaments qui sont de forts inducteurs du CYP3A4 tels que la rifampicine, la carbamazépine, la phénytoïne, le millepertuis.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Dysfonctionnement rénal/hépatique : L'artéméter/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'artéméter/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*.

Autres antipaludéens :

A moins qu'il n'existe aucune autre option thérapeutique, Glumac® Comprimés ne doit pas être administré en même temps qu'un autre agent antipaludique en raison des données limitées sur la sécurité et l'efficacité.

Si l'état d'un patient se détériore pendant le traitement par Glumac® Comprimés, un traitement alternatif contre le paludisme doit être mis en place sans délai. Dans ce cas, une surveillance de l'ECG est recommandée et des mesures doivent être prises pour corriger tout trouble électrolytique.

En raison du risque d'allongement additif/synergique de l'intervalle QT, une surveillance étroite de l'ECG est recommandée lorsque la quinine est administrée après Glumac® Comprimés (voir rubrique 5.1).

Si Glumac® Comprimés est administré après la méfloquine, une surveillance étroite de la prise alimentaire est conseillée (voir rubrique 4.5).

Chez les patients précédemment traités par halofantrine, Glumac® Comprimés ne doit pas être administré avant un mois après la dernière dose d'halofantrine (voir rubrique 4.5).

Contraceptifs hormonaux : Glumac® Comprimés peut réduire l'efficacité des contraceptifs hormonaux. Il convient de conseiller aux patientes d'utiliser une méthode de contraception non hormonale (c'est-à-dire une barrière) supplémentaire pendant un mois après le traitement par artéméter/luméfántrine.

Médicaments antirétroviraux : La prudence est recommandée lors de l'association de Glumac® Comprimés avec des médicaments présentant des profils variables d'inhibition, d'induction modérée ou de compétition pour le CYP3A4, car les effets thérapeutiques de certains

médicaments pourraient être modifiés. L'utilisation concomitante peut entraîner une diminution des concentrations d'artéméter, de DHA et/ou de luméfántrine, ce qui peut entraîner une diminution de l'efficacité antipaludique de l'artéméter/luméfántrine. Les médicaments ayant un effet mixte d'inhibition/induction sur le CYP3A4, en particulier les médicaments antirétroviraux tels que les inhibiteurs de la protéase du VIH et les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse, doivent être utilisés avec prudence chez les patients prenant de l'artéméter/luméfántrine (voir rubriques 4.5 et 5.2).

Prise avec de la nourriture et des boissons : Les patients qui restent réfractaires à la nourriture pendant le traitement doivent être étroitement surveillés, car le risque de recrudescence peut être plus élevé.

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

Glumac® Comprimés 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.

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).

Autres antipaludéens

Glumac® Comprimés ne doit pas être administré en même temps qu'un autre agent antipaludique (voir rubrique 4.4). De plus, en raison de la propension de certains agents antipaludiques à allonger l'intervalle QTc, la prudence est recommandée lors de l'administration de Glumac® Comprimés à des patients chez qui des concentrations détectables de ces médicaments peuvent encore être présentes dans le plasma après des traitements antérieurs.

Chez les patients précédemment traités par *halofantrine*, Glumac® Comprimés doit être administré au moins un mois après la dernière dose d'*halofantrine* en raison de la longue demi-vie d'élimination de l'*halofantrine* et des effets additifs/synergiques potentiels sur l'intervalle QT.

L'administration d'un schéma de six doses d'artéméter/luméfántrine (sur 60 heures) commençant 12 heures après la fin d'un schéma de trois doses de *méfloquine* ou d'un placebo chez des volontaires sains n'a montré aucun effet de la *méfloquine* sur les concentrations plasmatiques d'artéméter ou sur le rapport artéméter/dihydroartémisine, mais une réduction de 30 à 40 % des concentrations plasmatiques de la luméfántrine. Ceci est probablement dû à une absorption plus faible secondaire à une diminution de la production de bile induite par la *méfloquine*. Les patients qui ont été prétraités par la *méfloquine* doivent être encouragés à manger aux heures de prise afin de compenser la diminution de la biodisponibilité. Les concentrations plasmatiques de *méfloquine* à partir du moment de l'ajout de l'artéméter/luméfántrine n'ont pas été affectées par rapport à un groupe ayant reçu de la *méfloquine* puis un placebo.

Une étude d'interaction médicamenteuse chez des volontaires sains de sexe masculin a montré que les concentrations plasmatiques de la luméfántrine et de la *quinine* n'étaient pas affectées lorsque la *quinine* i.v. (10 mg/kg BW sur 2 heures) était administrée séquentiellement 2 heures

après la dernière (sixième) dose d'artéméter/luméfantrine (de façon à produire des pics plasmatiques simultanés de luméfantrine et de quinine). Les concentrations plasmatiques d'artéméter et de dihydroartémisinine (DHA) sont apparues plus faibles. Dans cette étude, l'administration d'artéméter/luméfantrine à 14 sujets n'a eu aucun effet sur l'intervalle QTc. La perfusion de quinine seule chez 14 autres sujets a provoqué un allongement transitoire de l'intervalle QTc, ce qui correspond à la cardiotoxicité connue de la quinine. Cet effet était légèrement, mais significativement, plus important lorsque la quinine était perfusée après l'artéméter/luméfantrine chez 14 autres sujets. Il semblerait donc que le risque inhérent d'allongement de l'intervalle QTc associé à l'administration i.v. de quinine ait été renforcé par l'administration préalable d'artéméter/luméfantrine.

Antirétroviraux

- Inhibiteurs de la transcriptase inverse du VIH-nucléoside et nucléotide (INTR, par exemple abacavir, emtricitabine, lamivudine, ténofovir [TDF ou TAF], zidovudine). L'administration concomitante n'a pas été étudiée mais d'après le métabolisme et la clairance, une interaction cliniquement significative est peu probable.

- VIH-inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)

Éfavirenz : L'administration conjointe d'éfavirenz et d'artéméter/luméfantrine a entraîné une diminution de l'exposition à l'artéméter (51 % et 79 %), de l'exposition à la dihydroartémisinine (46 % et 75 %) et de l'exposition à la luméfantrine (21 % et 56 %). La luméfantrine n'a eu aucun effet significatif sur l'exposition à l'éfavirenz dans les deux études. Utiliser avec prudence car une diminution des concentrations d'artéméter, de dihydroartémisinine ou de luméfantrine peut entraîner une diminution de l'efficacité antipaludique.

Etravirine : L'administration simultanée de luméfantrine/artéméter et d'étravirine a diminué l'ASC et la Cmin de la luméfantrine de 13 % et 3 %, et a augmenté la Cmax de 7 %. L'ASC, la Cmin et la Cmax de l'étravirine ont augmenté de 10 %, 8 % et 11 %. Les concentrations d'artéméter et de dihydroartémisinine ont diminué. La prudence et la surveillance étroite de la réponse antipaludique sont justifiées lors de l'administration conjointe d'étravirine et de luméfantrine/artéméter car on ne sait pas si la diminution de l'exposition à l'artéméter ou à son métabolite actif, la dihydroartémisinine, pourrait entraîner une diminution de l'efficacité antipaludique. Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire pour l'étravirine.

Névirapine : La luméfantrine est métabolisée principalement par le CYP3A4. L'administration conjointe d'artéméter/luméfantrine et de névirapine a diminué les ASC de l'artéméter et de la dihydroartémisinine. Dans une étude croisée, l'exposition à la luméfantrine a été réduite de 20 % et la luméfantrine a réduit l'exposition à la névirapine de 46 %. À utiliser avec précaution.

Rilpivirine : La co-administration n'a pas été étudiée mais d'après le métabolisme et la clairance, une interaction pharmacocinétique est peu probable. Cependant, comme il a été démontré que la rilpivirine à des doses plus élevées allonge l'intervalle QT, la prudence est de mise lors de la co-administration de la rilpivirine et de l'artéméter/luméfantrine.

- Inhibiteurs de protéase du VIH (IP)

Atazanavir : L'administration concomitante peut augmenter les concentrations plasmatiques des artémisines et de la luméfantrine. Il a été démontré que la luméfantrine et l'atazanavir allongent l'intervalle QT.

Darunavir : L'administration concomitante peut augmenter les concentrations plasmatiques des artémisines et de la luméfantrine.

Lopinavir/ritonavir : Les données issues des études cliniques et de la modélisation de la population suggèrent que l'administration simultanée de lopinavir/ritonavir et d'artéméter diminue l'exposition de la dihydroartémisinine (le métabolite biologiquement actif) de ~40-60%. L'ASC de la luméfantrine a été significativement augmentée de 2,3 fois et il y a eu une tendance à l'augmentation de la Cmax (1,4 fois). La signification clinique de ces effets opposés sur

L'artéméthér et la luméfántrine n'est pas claire. Il a été démontré que la luméfántrine et le lopinavir allongent tous deux l'intervalle QT.

Ritonavir : voir "Améliorants pharmacocinétiques" ci-dessous.

- Inhibiteurs d'intégrase-transfert de brin du VIH (INSTI)

Dolutegravir, raltegravir ; bictégravir, cabotegravir : La co-administration n'a pas été étudiée mais d'après les profils de métabolisme/élimination et de toxicité le potentiel d'interaction est faible.

Elvitegravir/cobicistat : La co-administration n'a pas été étudiée. L'artéméthér et la luméfántrine sont métabolisés par le CYP3A4. L'elvitegravir/cobicistat peut augmenter les concentrations des artémisinines et de la luméfántrine.

- Améliorants pharmacocinétiques

Ritonavir : L'administration simultanée peut augmenter les concentrations plasmatiques des artémisinines et de la luméfántrine, car elles sont toutes deux métabolisées par le CYP3A4. La prudence est recommandée.

Cobicistat : La co-administration n'a pas été étudiée. Le cobicistat peut augmenter les concentrations des artémisinines et de la luméfántrine par inhibition du CYP3A4.

Antiviraux contre l'hépatite B ou C

Ombitasvir/paritaprévir/ritonavir : La coadministration n'est pas recommandée sauf s'il n'y a pas d'alternative. La luméfántrine est un substrat du CYP3A4 et son exposition peut augmenter en raison de l'inhibition du CYP3A4 par le ritonavir. Les sujets doivent être étroitement surveillés.

Contraceptifs hormonaux

In vitro, le métabolisme de l'éthinylestradiol et du lévonorgestrel n'a pas été induit par l'artéméthér, la DHA ou la luméfántrine. Cependant, l'artéméthér a été signalé comme induisant faiblement, chez l'homme, l'activité du CYP2C19, du CYP2B6 et du CYP3A. Par conséquent, l'artéméthér/luméfántrine peut potentiellement réduire l'efficacité des contraceptifs hormonaux. Il convient de conseiller aux patientes utilisant des contraceptifs hormonaux oraux, des patchs transdermiques ou d'autres contraceptifs systémiques d'utiliser une méthode de contraception non hormonale supplémentaire pendant environ un mois (voir rubriques 4.4 et 4.6).

Kétoconazole

L'administration orale simultanée de kétoconazole et d'artéméthér/luméfántrine a entraîné une augmentation modeste (2 fois) de l'exposition à l'artéméthér, à la DHA et à la luméfántrine chez des sujets adultes en bonne santé. Cette augmentation de l'exposition à l'association antipaludique n'a pas été associée à une augmentation des effets secondaires ou à des modifications des paramètres électrocardiographiques. L'ajustement de la dose de Glumac® Comprimés n'est pas considéré comme nécessaire lorsqu'il est administré en concomitance avec le kétoconazole ou d'autres antifongiques azolés, mais ces associations doivent être utilisées avec prudence.

Interactions médicament-aliment-boisson

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

Le jus de pamplemousse doit être utilisé avec précaution pendant le traitement par artéméthér/luméfántrine. L'administration d'artéméthér 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

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 antipaludéens, 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. Les études épidémiologiques publiées présentent d'importantes limites méthodologiques qui entravent l'interprétation des données, notamment l'incapacité de contrôler les facteurs de confusion, tels que la maladie maternelle sous-jacente 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 et indiquent qu'il n'est pas nécessaire d'interrompre leur grossesse en raison de cette exposition.

Glumac® Comprimés peut être utilisé au cours du premier trimestre de la grossesse si aucune autre solution antipaludique efficace n'est disponible. Glumac® Comprimés peut être utilisé au cours des deuxième et troisième trimestres de la grossesse.

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) pour le traitement du paludisme.

Fertilité

Il n'existe aucune information sur les effets de Glumac® Comprimés 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 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 par rubrique de fréquence selon la convention de fréquence MedDRA :

Très fréquent ($\geq 1/10$)

Commun ($\geq 1/100$ 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	Common
Électrocardiogramme QT prolongé	Common	Common
Troubles du système nerveux		
Maux de tête	Très fréquent	Common
Vertiges	Très fréquent	Common
Paresthésie	Common	--
Ataxie, hypoesthésie	Uncommon	--
Mouvements cloniques	Common	Uncommon
Somnolence	Uncommon	Uncommon
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Toux	Common	Très fréquent
Troubles gastro-intestinaux		
Vomissements	Très fréquent	Très fréquent
Douleur abdominale	Très fréquent	Très fréquent
Nausées	Très fréquent	Common
Diarrhée	Common	Common
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané		
Éruption cutanée	Common	Common
Prurit	Common	Uncommon
Urticaire	Uncommon	Uncommon
Angioedème*	Non connu	Non connu
Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif		
Arthralgie	Très fréquent	Common
Myalgie	Très fréquent	Common
Troubles généraux et conditions du site d'administration		
Asthénie	Très fréquent	Common
Fatigue	Très fréquent	Common
Troubles de la démarche	Common	
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	Uncommon	Common
Troubles psychiatriques		
Troubles du sommeil	Très fréquent	Common
Insomnie	Common	Uncommon

* 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 suspects

La notification des effets indésirables suspectés après l'autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les prestataires de soins de santé sont invités à signaler tout effet indésirable suspecté au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, le cas échéant, via le système national de notification.

4.9 Overdose

L'expérience du surdosage avec l'artéméter/luméfántrine 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 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 ils sont censés interférer avec la conversion de l'hème, un intermédiaire toxique produit lors de la dégradation de l'hémoglobine, en hémotoxine non toxique, le pigment du paludisme. La luméfántrine interviendrait dans 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 (≥ 5 kg 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	Taux de guérison à 28 jours corrigé par la réaction en chaîne de la polymérase (PCR) ¹ n/N (%) chez les patients évaluable	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'artéméthér/luméfántrine administrés sous forme de comprimés écrasés.

^{DT} -Artemether/lumefantrine Comprimés dispersibles

L'artéméthér/luméfántrine n'est pas indiqué et n'a pas été évalué dans le traitement du paludisme dû à

P. vivax, *P. malariae* ou *P. ovale*, bien que certains patients des études cliniques aient été co-infectés par *P. falciparum* et *P. vivax* au départ. L'artéméthér/luméfántrine 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 clairance du parasite (PCT) et du temps de clairance de la fièvre (FCT) sont rapportés 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/luméfántrine et les comprimés dispersibles. Les résultats du taux de guérison à 28 jours (corrigé par PCR), du temps médian d'élimination des parasites (PCT) et du temps d'élimination de la fièvre (FCT) pour les comprimés écrasés sont rapportés dans le tableau ci-dessous.

Efficacité clinique en fonction du poids pour les études pédiatriques

N° d'étude Catégorie de poids	PCT médian ¹ [25 ^{ième} , 75 ^{ième} percentile]	Taux de guérison à 28 jours corrigé par PCR ² 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 ^{CT}		
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)

¹ population mITT

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

^{CT} Comprimés d'artéméter/luméfántrine 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 sains comprenant un groupe témoin placebo et moxifloxacine (n = 42 par groupe), l'administration du schéma de six doses d'artéméter/luméfántrine 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/luméfántrine 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 études cliniques menées chez les enfants avec le schéma thérapeutique à 6 doses, aucun patient n'a présenté un QTcF > 500 msec après le début de l'étude, tandis 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 de l'intervalle QTcF > 500 msec a été rapporté chez 0,2 % des patients, tandis

qu'une augmentation de l'intervalle QTcF par rapport à la ligne de base > 30 msec a été rapportée chez 33,9 % et 5,1 % > 60 msec.
>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® Comprimés

Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible pour Glumac® Comprimés 20/120mg. Une étude de bioéquivalence a été menée avec Glumac® Comprimés 80/480mg qui contient 80 mg d'artéméthér et 480 mg de luméfantrine et qui est essentiellement le même que Glumac® Comprimés 20/120mg 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 80/480mg ont été déterminées comme suit après l'administration d'un (1) comprimé chez des volontaires sains à l'état nourri :

Variable pharmacocinétique	Moyenne arithmétique ± écart-type (*)	
	Artemether	Lumefantrine
Concentration maximale (Cmax)	146 ± 71 (128) ng/mL	6 057 ± 1 927 (5 767) µg/mL
L'aire sous la courbe (AUC _{0-∞}), une mesure de l'étendue de l'absorption.	497 ± 242 --ng.h/ml	102 402 ± 41 417 (95 057) µg.h/ml [#]
Temps pour atteindre la concentration maximale (tmax)	2.76 ± 1.00 h	5.69 ± 0.62 h

*moyenne géométrique

[#]ASC_{0-72h} (µg.h/ml)

Pharmacocinétique de l'artéméthér et de la luméfantrine

	<u>Artemether</u>	<u>Lumefantrine</u>
Général		
Absorption		
Biodisponibilité absolue	NA*	NA*
Biodisponibilité orale	NA	NA
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 aux 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 luméfántrine est principalement métabolisée par le CYP3A4.
Métabolites actifs	La dihydroartémisinine est ensuite métabolisée par 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)	NA*	NA*
% de la dose excrétée dans l'urine	Artemether: NA* Dihydroartémisinine: <0,01 %.	NA*
% de la dose excrétée dans les fèces	Non détecté	Excrété principalement dans les fèces
Linéarité pharmacocinétique	NA*	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 luméfántrine peut être affecté chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, une augmentation cliniquement significative de l'exposition à l'artéméthér et à la luméfántrine et/ou à leurs métabolites ne peut être exclue. Sur la base des données pharmacocinétiques chez 16 sujets sains montrant une excrétion rénale nulle ou insignifiante de la luméfántrine, 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

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 sont inconnues.

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 tests *in vitro* et *in vivo*.

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-luméfantrine 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 prêmplantatoires) 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

Cellulose microcristalline
Polysorbate 80
Hypromellose E6
Croscarmellose sodique
Dioxyde de silicium colloïdal
Talc
Stéarate de magnésium

6.2 Incompatibilités

Non applicable

6.3 Durée de conservation

36 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

Blister transparent en PVC/PVDC-Alu.

Glumac® Comprimés 20mg/120mg :

Conditionnement 1 : 6 comprimés emballés dans un blister en PVC/PVDC et aluminium, 1 blister/boîte, 900 boîtes/carton.

Conditionnement 2 : 12 comprimés emballés dans un blister en PVC/PVDC et aluminium, 1 blister/boîte, 900 boîtes/carton.

Conditionnement 3 : 18 comprimés emballés dans un blister en PVC/PVDC et aluminium, 1 blister/boîte, 900 boîtes/carton.

Conditionnement 4 : 24 comprimés conditionnés dans un blister en PVC/PVDC et aluminium, 1 blister/boîte, 750 boîtes/carton.

Conditionnement 5 : 6 comprimés conditionnés dans un blister en PVC/PVDC et aluminium, 30 blisters/boîte, 50 boîtes/carton.

Conditionnement 6 : 12 comprimés emballés dans un blister en PVC/PVDC et aluminium, 30 blisters/boîte, 50 boîtes/carton.

Conditionnement 7 : 18 comprimés conditionnés dans un blister en PVC/PVDC et aluminium, 30 blisters/boîte, 50 boîtes/carton.

Conditionnement 8 : 24 comprimés emballés dans un blister en PVC/PVDC et aluminium, 30 blisters/boîte, 40 boîtes/carton.

Conditionnement 9 : 24 comprimés emballés dans un blister en PVC/PVDC et aluminium, 20 cartes blisters/boîte, 48 boîtes/carton.

Glumac® Comprimés 80mg/480mg :

Conditionnement 1 : 6 comprimés emballés dans un blister en PVC/PVDC et aluminium, 1 blister/boîte, 900 boîtes/carton.

Conditionnement 2 : 6 comprimés conditionnés dans un blister en PVC/PVDC et aluminium, 20 blisters/boîte, 64 boîtes/carton.

Conditionnement 3 : 6 comprimés emballés dans un blister en PVC/PVDC et aluminium, 30 cartes blisters/boîte, 70 boîtes/carton.

6.6 Précautions particulières pour l'élimination et autres manipulations

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux exigences locales.

6.7 Classification

Liste I. 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, Kangqiaoville, 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)

MA164 & MA165

9. DATE DE LA PRÉQUALIFICATION

26 janvier 2022

10. DATE DE RÉVISION DU TEXTE

Juin 2023

Références

Les sources de référence générales pour ce RCP incluent :

Résumé 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

Directives de l'OMS pour le paludisme, 16 février 2021.

Disponible sur : <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-UCN-GMP-2021.01>

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-sept2015-erg-mip-report.pdf?ua=1>

Dellicour S, Sevene 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 2020 ; 20 : 943-52

Tous les liens Internet ont été consultés pour la dernière fois le 28 janvier 2022.

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>.