

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

CO-ARTESIANE®
Artéméther -Luméfantrine

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Artéméther 3 mg/ml –Luméfantrine 18 mg/ml

Co-Artesiane 60 ml

Flacon avec 22,8 g de poudre contenant 180 mg d'artéméther et 1080 mg de luméfantrine

Co-Artesiane 120 ml

Flacon avec 45,6 g de poudre contenant 360 mg d'artéméther et 2160 mg de luméfantrine

Excipient(s) à effet notoire :

Parahydroxybenzoate de méthyle : 0.8 mg/ml

Parahydroxybenzoate de propyle : 0.2 mg/ml

Saccharose : 328 mg/ml

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE ET PRÉSENTATION

Poudre pour suspension buvable

Poudre jaune

La suspension reconstituée a une couleur jaune et un goût de noix de coco

Présentations

Co-Artesiane 60 ml : poudre pour la préparation de 60 ml de suspension buvable.

Co-Artesiane 120 ml : poudre pour la préparation de 120 ml de suspension buvable.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Co-Artesiane est indiqué pour le traitement curatif du paludisme chez l'adulte et chez l'enfant pesant au minimum 5 kg, provoquée par *Plasmodium falciparum*.

Les plus récentes lignes directrices officielles sur l'utilisation appropriée des agents antipaludiques et des informations locales sur la prévalence de la résistance aux antipaludiques doivent être prises en considération pour se prononcer sur la pertinence de la thérapie.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Co-Artesiane est destiné à une utilisation pédiatrique, mais le produit peut également être utilisé par les adultes.

La dose dépend de la gravité du cas et la situation clinique du patient.

Un traitement standard de trois (3)-jours est recommandé.

Le cycle complet de trois jours de traitement est indispensable afin d'éviter la recrudescence.

Schéma posologique

La dose pour chaque patient est calculée selon le poids corporel. Un (1) ml de la suspension reconstituée contient 3 mg d'artéméther et 18 mg de luméfantine.

Information supplémentaire

Une autre cure de Co-Artesiane peut être nécessaire si l'infection palustre retourne (rechute) ou en cas de réinfection par une souche différente de parasites de *Plasmodium* après avoir été guéri.

Populations spécifiques

Insuffisants rénaux, insuffisants hépatiques

L'association d'artéméther et luméfantine n'a pas été étudiée chez des patients souffrant d'une insuffisance rénale ou d'une insuffisance hépatique.

Population pédiatrique

La forme Co-Artesiane a été développée pour le traitement chez l'enfant.

La dose journalière calculée sur 4 mg d'artéméther par kg de poids corporel :

Poids	Schéma de posologie journalière		
	Jour 1	Jour 2	Jour 3
5 kg	7 ml	7 ml	7 ml
6 kg	8 ml	8 ml	8 ml
7 kg -8 kg	10 ml	10 ml	10 ml
9 kg-10 kg	13 ml	13 ml	13 ml
11 kg-12 kg	15 ml	15 ml	15 ml
13 kg-14 kg	18 ml	18 ml	18 ml
15 kg-17 kg	22 ml	22 ml	22 ml
18 kg -20 kg	25 ml	25 ml	25 ml
21 kg -23 kg	29 ml	29 ml	29 ml
24 kg-26 kg	33 ml	33 ml	33 ml
27 kg-29 kg	37 ml	37 ml	37 ml
30 kg	40 ml	40 ml	40 ml

Mode d'administration

Préparation de la suspension Co-Artesiane

Après ouverture du flacon, de l'eau de bonne qualité est ajoutée jusqu'à la jauge de 60 ml resp.120 ml. La couleur devient jaune. La bouteille est remuée vivement pour s'assurer de la mise en suspension de toute la poudre présente.

Si nécessaire ajuster le niveau en ajoutant de l'eau jusqu'à la jauge.

Péremption de la suspension : la suspension peut être utilisée jusqu'à 28 jours après préparation.

Il est à conseiller d'agiter la bouteille chaque fois avant l'usage. Le verre transparent est choisi facilitant le contrôle de la mise en suspension.

Mode d'administration

Par voie orale.

Pour augmenter l'absorption, la suspension doit être prise après la nourriture ou après une boisson grasse (laiteux), en particulier sur le deuxième et le troisième jour du traitement.

En cas de vomissements dans les 30 minutes après la prise de la suspension, la dose complète devrait être réadministrée. Vomissements dans l'heure exige répétant la moitié de la dose.

4.3 Contre-indications

Co-Artesiane est contre-indiqué dans des cas suivants.

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Traitement concomitant par un médicament métabolisé par le cytochrome CYP2D6 (telle que le métopropol, l'imipramine, l'amitriptyline, la clomipramine)
- Antécédents familiaux de mort subite ou antécédents de QTc long congénital, ou tout autre facteur de risque d'augmentation de l'intervalle QTc
- Traitement concomitant par d'autres médicaments susceptibles de favoriser l'allongement de l'intervalle QTc (pro arythmiques) tels que :
 - o antiarythmiques de classe IA et III
 - o neuroleptiques , antidépresseurs
 - o certains antibiotiques et agents des classes suivantes : macrolides, fluoroquinolones, imidazolés, antifongiques triazolés.
 - o certains antihistaminiques non sédatifs (terfénadine, astémizole)
 - o Cisapride et Flécaïnide
- Antécédents de troubles du rythme cardiaque symptomatiques, de bradycardie cliniquement significative ou insuffisance cardiaque congestive avec diminution de la fraction d'éjection systolique du ventricule gauche.
- Anomalies du ionogramme sanguin tels que hypokaliémie ou hypomagnésémie.
- Traitement concomitant par de puissants inducteurs du CYP3A4 tels que la rifampicine, la carbamazépine, la phénytoïne et le millepertuis (*Hypericum perforatum*).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

- L'association d'artéméter et luméfántrine ne doit pas être utilisée pendant le premier trimestre de la grossesse.
- Les données de tolérance et d'efficacité étant limitées, il convient de ne pas administrer Co-Artesiane en association à un autre médicament antipaludique, sauf si la situation ne permet pas d'envisager une thérapeutique alternative.
- Si l'état du patient se dégrade sous Co-Artesiane , un autre traitement antipaludique doit être instauré sans délai. Dans ce cas, une surveillance électrocardiographique est recommandée et des mesures devront être prises pour corriger d'éventuels troubles électrolytiques.
- La demi-vie d'élimination de la luméfántrine doit être prise en considération lors de l'administration de quinine à des patients traités préalablement par Co-Artesiane.

- Au cas la quinine est administré après Co-Artesiane , une surveillance étroite de l'ECG est recommandée, en raison du potentiel d'allongement de l'intervalle QT additif/synergique.
- Si Co-Artesiane est administré après la prise de méfloquine , une surveillance étroite des apports alimentaires est recommandée.
- Chez des patients traités préalablement par l'halofantrine, il est recommandé de respecter un délai d'au moins un mois après la dernière prise d'halofantrine avant l'administration de Co-Artesiane.
- Co-Artesiane n'est pas indiqué et n'a pas été évalué pour la prophylaxie du paludisme.
- Co-Artesiane doit être utilisé avec précaution chez les patients traités par les médicaments antirétroviraux (ARV) car la diminution des concentrations d'artéméther, de dihydroartémisinine (DHA) et/ou de luméfantrine peut aboutir à une diminution de l'efficacité antipaludique du médicament.
- La prudence est recommandée en cas d'association de Co-Artesiane avec des médicaments présentant un effet inhibiteur , inducteur modéré ou compétitif sur le CYP3A4 en raison de possibilité d'une modification de l'effet thérapeutique des médicaments associés. Les médicaments ayant un effet combiné inhibiteur/inducteur sur le CYP3A4, en particulier les médicaments antirétroviraux tels que les inhibiteurs de la protéase du VIH et les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse doivent être utilisés avec précaution chez les patients traités par Co-Artesiane.
- La prudence est recommandée lors de la prise concomitante de Co-Artesiane avec les contraceptifs hormonaux. La combinaison d' artéméther-luméfantine peut diminuer l'efficacité des contraceptifs hormonaux. Par conséquent, il doit être conseillé aux patients prenant des contraceptifs hormonaux par voie orale, dispositif transdermique ou tout autre contraceptif hormonal systématique, d'utiliser une méthode contraceptive supplémentaire non-hormonale pendant environ un mois.
- Chez les patients présentant une intolérance alimentaire qui persiste pendant le traitement, une surveillance étroite est recommandée en raison d'un risque plus élevé d'échec de traitement.
- Insuffisance rénale
Une étude spécifique au sein de cette population n'a pas été menée. La luméfantrine, l'artéméther et la dihydroartémisinine ne sont pas excrétés de façon significative par voie rénale dans des études conduites chez des volontaires aînés et l'expérience clinique est limitée. Aucune ajustement posologique n'est recommandée chez les insuffisants rénaux.
La prudence est recommandée chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère. Une surveillance ECG et une surveillance de la kaliémie sont recommandées.

- *Insuffisance hépatique*
Une étude spécifique au sein de cette population n'a pas été menée. Chez des patients souffrant d'une insuffisance hépatique sévère, une augmentation cliniquement significative de l'exposition à l'artéméther et à la luméfántrine et/ou à leurs métabolites ne peut être exclue. Par conséquent, la prudence est requise pour le choix de dose chez des patients hépatiques sévère. Une surveillance ECG et une surveillance de la kaliémie sont recommandées. Aucune ajustement posologique n'est recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée.
- *Réinfestations*
Chez un nombre limité de patients résidant en zone d'endémie, une seconde cure d'artéméther-luméfántrine s'est montrée efficace en traitement d'un nouvel accès par réinfestation. Néanmoins en l'absence de données de cancérogenèse et de recul clinique suffisant, l'administration de plus de 2 cures consécutives ne peut être recommandée.
- *Population pédiatrique*
Les enfants qui restent opposés à la nourriture pendant le traitement doivent être étroitement surveillés, car le risque de recrudescence peut être plus élevé.
- Un millilitre (ml) de la suspension Co-Artesiane contient 0.8 mg de parahydroxybenzoate de méthyle et 0.2 mg de parahydroxybenzoate de propyle. Ces substances peuvent provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées)
- Un millilitre (ml) de la suspension Co-Artesiane contient 328 de saccharose. Les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

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

Associations contre-indiquées

- *Interactions avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc*
Co-Artesiane est contre-indiqué avec l'administration concomitante de médicaments (ils peuvent causer des allongements de l'intervalle QTc et des torsades de pointes) tels que : les antiarythmiques de classe IA et III, les neuroleptiques et les antidépresseurs, certains antibiotiques appartenant aux classes suivantes : macrolides, fluoroquinolones, imidazolés, et agents antifongiques triazolés, certains antihistaminiques non sédatifs (terfénadine, astémizole), cisapride, flécaïnide .

– *Interactions avec des médicaments métabolisés par le CYP2D6*

Une inhibition du cytochrome CYP2D6 par la luméfántrine a été observée au cours des études menées *in vitro*. Cette observation peut être prédictive d'un éventuel retentissement clinique lors de l'administration de produits ayant une marge thérapeutique étroite. L'administration concomitante de la combinaison artéméther-luméfántrine avec des médicaments métabolisés par cette isoenzyme (par exemple les neuroleptiques, le métoprolol, et les antidépresseurs tricycliques tels que l'imipramine, l'amitriptyline et la clomipramine) est ainsi contre-indiquée.

– *Interactions avec de puissants inducteurs du CYP3A4 tels que la rifampicine*

L'administration par voie orale de rifampicine (dose de 600 mg par jour), un puissant inducteur du CYP3A4, avec la combinaison artéméther-luméfántrine chez six patients adultes co-infectés par le VIH-1 et la tuberculose sans être atteints par le paludisme a entraîné une diminution significative de l'exposition à l'artéméther (89%), à la DHA (85%) et à la luméfántrine (68%) par comparaison aux valeurs d'exposition après la prise de la combinaison artéméther-luméfántrine seul. L'utilisation concomitante de puissants inducteurs du CYP3A4 tels que la rifampicine, la carbamazépine, la phénytoïne, le millepertuis est contre-indiquée avec la prise de Co-Artesiane.

Les médicaments inducteurs ne doivent pas être administrés pendant au moins un mois après la prise de Co-Artesiane, à moins que le prescripteur ne juge que le traitement soit indispensable.

Associations déconseillées

– *Interactions avec d'autres médicaments antipaludiques*

Les données de sécurité d'emploi et d'efficacité étant limitées, Co-Artesiane ne doit pas être administré en association à un autre médicament antipaludique, sauf si la situation ne permet pas d'envisager une thérapeutique alternative.

Si Co-Artesiane est administré après une administration de méfloquine ou de quinine, une étroite surveillance des apports alimentaires (pour la méfloquine) ou de l'ECG (pour la quinine) est recommandée. Il convient de prendre en considération la demi-vie d'élimination longue de la luméfántrine lors de l'administration de quinine chez les patients traités préalablement par Co-Artesiane. Chez les patients traités préalablement par l'halofantrine, un délai d'au moins un mois après la dernière prise d'halofantrine doit être respecté avant l'administration de Co-Artesiane.

Méfloquine

Une étude d'interaction médicamenteuse a été effectuée chez des volontaires sains avec l'administration de 6 doses d'artéméther-luméfantrine réparties sur 60 heures. La cure était débutée 12 h après l'achèvement d'une cure de 3 doses de méfloquine ou de placebo. Les concentrations plasmatiques de méfloquine déterminées à partir de l'adjonction de du médicament n'étaient pas différentes de celles observées chez des patients ayant reçu un placebo après une cure de méfloquine.

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

Quinine

Une étude d'interaction menée chez des hommes volontaires sains n'a pas révélé de modification des concentrations plasmatiques de luméfantrine et de quinine lorsque la quinine intraveineuse (10 mg/kg en 2 heures) était administrée de façon séquentielle 2 heures après la dernière dose (6ème dose) d'artéméther-luméfantrine (de manière à atteindre simultanément les concentrations plasmatiques maximales de luméfantrine et de quinine). Les taux plasmatiques d'artéméther et de dihydroartémisinine (DHA) retrouvés étaient diminués. Dans cette étude, l'administration d'artéméther-luméfantrine chez 14 sujets n'a pas entraîné d'effet sur l'intervalle QTc. La perfusion de quinine en monothérapie chez 14 autres sujets a induit un allongement transitoire de l'intervalle QTc, compatible avec les effets cardiotoxiques connus avec la quinine. Cet effet était retrouvé légèrement, mais significativement, supérieur lorsque la quinine intraveineuse a été administrée après l'artéméther-luméfantrine à 14 autres sujets. Il semble donc que le risque inhérent d'allongement de l'intervalle QTc associé à la quinine intraveineuse ait été majoré par l'administration préalable d'artéméther-luméfantrine.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

Interactions affectant l'utilisation de Co-Artesiane

– *Interactions avec les inhibiteurs du CYP3A4*

L'artéméter et la luméfántrine sont tous deux métabolisés essentiellement par le cytochrome CYP3A4, mais aux concentrations thérapeutiques, il n'a pas été mis en évidence d'effet inhibiteur sur cette enzyme.

– *Kétoconazole*

L'administration concomitante de kétoconazole par voie orale et d'artéméter-luméfántrine chez des volontaires sains adultes a entraîné une augmentation modérée (d'un facteur 2 ou moins) de l'exposition systémique à l'artéméter, à la DHA et à la luméfántrine. Cette augmentation de l'exposition systémique à chacun des antipaludiques n'a pas été associée à une augmentation des effets indésirables ou des modifications des paramètres électrocardiographiques. Sur la base de cette étude, l'adaptation de la dose de d'artéméter-luméfántrine n'apparaît pas utile lors de l'administration concomitante avec du kétoconazole ou avec d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4 chez des patients impaludés par *P. falciparum*.

Co-Artesiane doit être utilisé avec précaution avec les médicaments qui inhibent le CYP3A4 et est contre-indiqué avec les médicaments qui sont également connus pour allonger l'intervalle QTc, en raison de la possibilité d'augmentation des concentrations de luméfántrine pouvant conduire à un allongement de l'intervalle QT.

– *Interactions avec les inducteurs de CYP3A4 faibles à modérés*

L'administration concomitante d'artéméter-luméfántrine avec des inducteurs modérés du CYP3A4 peut entraîner une diminution des concentrations d'artéméter et/ou luméfántrine et la perte de l'efficacité antipaludique.

– *Interactions avec les médicaments antirétroviraux tels que les inhibiteurs de la protéase et les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse*

L'artéméter et la luméfántrine sont tous deux métabolisés par le CYP3A4. Les ARV tels que les inhibiteurs de la protéase et les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse sont connus pour avoir des profils d'activité variables d'inhibition, d'induction ou de compétition sur le CYP3A4. Artéméter-luméfántrine doit être utilisé avec précaution chez les patients sous antirétroviraux car une diminution des concentrations d'artéméter, de DHA, et/ou de luméfántrine peut entraîner une diminution de l'efficacité antipaludique du

médicament, et une augmentation des concentrations de luméfántrine peut entraîner un allongement de l'intervalle QT.

Lopinovir/ritonavir

Dans une étude clinique chez des volontaires sains, le lopinavir et le ritonavir ont diminué d'approximativement 40% les expositions systémiques à l'artéméther et au DHA, mais ont augmenté d'approximativement 2 à 3 fois l'exposition à la luméfántrine. Les expositions au lopinavir et au ritonavir n'ont pas été significativement affectées par l'utilisation concomitante d'artéméther-luméfántrine

Névirapine

Dans une étude clinique chez des adultes infectés par le VIH, la névirapine a significativement réduit le Cmax médian et l'aire sous la courbe (ASC) de l'artéméther d'approximativement 61% et 72% respectivement, et réduit le Cmax médian et l'ASC de la dihydroartémisinine d'approximativement 45% et 37% respectivement. Le Cmax et l'ASC de la luméfántrine n'ont pas été réduits par la névirapine. L'artéméther et la luméfántrine ont réduit le Cmax médian et l'ASC de la névirapine d'approximativement 43% et 46% respectivement.

Efavirenz

L'efavirenz diminue les expositions à l'artéméther, la DHA et la luméfántrine d'approximativement 50%, 45% et 20% respectivement. Les expositions à l'efavirenz ne sont pas significativement modifiées par l'utilisation concomitante d'artéméther-luméfántrine.

Interactions entraînant des effets de Co-Artesiane sur d'autres médicaments

– *Interactions avec des médicaments métabolisés par les enzymes du CYP450*

L'administration concomitante d'artéméther-luméfántrine avec des substrats du CYP3A4 peut entraîner une diminution de la concentration des substrats et une potentielle perte de leur efficacité. Les études cliniques menées chez l'homme ont montré que l'artémisinine pouvait exercer un effet inducteur sur le CYP3A4 et le CYP2C19 et un effet inhibiteur sur le CYP2D6 et le CYP1A2. Même si les effets observés étaient de faible amplitude dans la majorité des cas, il est possible que ces effets entraînent une modification de l'effet thérapeutique des médicaments métabolisés essentiellement par l'action de ces enzymes.

– *Interactions avec les contraceptifs hormonaux*

Des études menées in vitro n'ont pas montré d'induction du métabolisme de l'éthinylestradiol et du lévonorgestrel par l'artéméter, la DHA ou la luméfántrine. Cependant, il a été rapporté que l'artéméter induit faiblement l'activité du CYP2C19, CYP2B6 et CYP3A dans la population humaine. Par conséquent, Co-Artesiane peut potentiellement réduire l'efficacité des contraceptifs hormonaux. Les femmes utilisant des contraceptifs hormonaux par voie orale, dispositif transdermique ou autre contraceptif hormonal systémique doivent utiliser une méthode contraceptive supplémentaire non hormonale pendant environ un mois.

– *Interactions médicament-aliments/boissons*

Co-Artesiane doit être pris après ou au cours des repas ou avec une boisson riche en graisses telle que le lait afin d'améliorer l'absorption de l'artéméter et de la luméfántrine .

Le jus de pamplemousse doit être utilisé avec précaution pendant le traitement par Co-Artesiane. L'administration d'artéméter avec du jus de pamplemousse chez des adultes sains a entraîné un doublement de l'exposition systémique à la molécule mère.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Fertilité

Aucune information n'est disponible concernant les effets d'artéméter-luméfántrine sur la fertilité humaine.

Grossesse

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

Les données de sécurité d'emploi d'une étude observationnelle dédiée à la grossesse sur environ 500 femmes enceintes ayant été exposées à un médicament contenant artéméter-luméfántrine (dont un tiers des patientes l'ayant été au cours du premier trimestre), et les données publiées sur plus de 500 autres patientes ayant été exposées à l'artéméter-luméfántrine (dont plus de 50 patientes l'ayant été au cours du premier trimestre), ainsi que des données publiées sur plus de 1000 femmes enceintes ayant

été exposées à des dérivés de l'artémisinine, n'ont pas montré d'augmentation en termes de grossesse pathologique ou d'effet tératogène par rapport aux taux habituels.

Arteméther-Luméfantrine ne doit pas être utilisé pendant le premier trimestre de la grossesse dans les situations où d'autres antipaludiques adaptés et efficaces sont disponibles. Cependant, le traitement ne doit pas être différé dans les situations où le pronostic vital est engagé si d'autres antipaludiques efficaces ne sont pas disponibles. Pendant les deuxième et troisième trimestres de la grossesse, le traitement ne sera envisagé que si le bénéfice escompté pour la mère est supérieur au risque potentiel pour le fœtus.

Allaitement

Les données chez l'animal suggèrent un passage dans le lait maternel mais aucune donnée clinique humaine n'est disponible. Les femmes traitées par artéméther-luméfantrine ne doivent pas allaiter pendant leur traitement. Du fait de la longue demi-vie d'élimination de la luméfantrine (2 à 6 jours), il est recommandé de respecter un délai d'au moins une semaine après la dernière prise de Co-Artesiane avant de reprendre l'allaitement, sauf si les bénéfices potentiels pour la mère et l'enfant sont supérieurs aux risques du traitement par ce médicament.

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

Un risque d'étourdissements ou d'asthénie lié à la prise de Co-Artesiane existe. Par conséquent la prudence est recommandée lors de la conduite et à l'utilisation de machines.

4.8 Effets indésirables

La sécurité de l'association d'artéméther-lumefantrine a été évaluée au cours de multiples études cliniques incluant plus de 3500 patients. Un total de 1810 adultes et adolescents de plus de 12 ans ainsi que 1788 nourrissons et enfants âgés de 12 ans ou moins ont été traités par l'association d'artéméther-lumefantrine au cours des essais cliniques.

Les effets indésirables rapportés au cours des études cliniques et depuis la commercialisation des médicaments contenant l'association d'artéméther-lumefantrine sont listés ci-dessous selon des classes de systèmes d'organes.

Les effets indésirables sont classés par fréquence dans chaque classe (selon la classification MedDRA) :

- Très fréquent ($\geq 1/10$ cas)
- Fréquent ($\geq 1/100$ cas, $<1/10$ cas)
- Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ cas, $<1/100$ cas)
- Rare ($\geq 1/10\ 000$ cas, $<1/1\ 000$ cas)
- Très rare ($<1/10\ 000$ cas)
- Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau : Fréquence des effets indésirables

Classe de systèmes d'organes/Effet	Adultes et adolescents de plus de 12 ans	Enfants âgés de 12 ans ou moins (estimation d'incidence)
Affections du système immunitaire		
Réactions d'hypersensibilité	Fréquence indéterminée	Rare
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Perte d'appétit	Très fréquent	Très fréquent
Affections psychiatriques		
Troubles du sommeil	Très fréquent	Peu fréquent
Insomnie	Fréquent	Peu fréquent
Affections du système nerveux		
Céphalées	Très fréquent	Fréquent
Etourdissements	Très fréquent	Fréquent
Paresthésies	Fréquent	-
Ataxie, hypoesthésie	Peu fréquent	-
Somnolence	Peu fréquent	Peu fréquent
Mouvements cloniques	Fréquent	Peu fréquent
Affections cardiaques		
Palpitations	Très fréquent	Fréquent
Allongement de l'intervalle QT sur l'électrocardiogramme	Fréquent	Rare
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
Toux	Fréquent	Très fréquent
Affections gastro-intestinales		
Vomissements	Très fréquent	Très fréquent
Douleurs abdominales	Très fréquent	Fréquent
Nausées	Très fréquent	Fréquent
Diarrhées	Fréquent	Fréquent
Affections hépatobiliaires		
Anomalies du bilan hépatique	Peu fréquent	Fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
Rash	Fréquent	Fréquent
Prurit	Fréquent	Peu fréquent
Urticaire	Peu fréquent	Peu fréquent
Angioedème*	Fréquence indéterminée	Fréquence indéterminée
Affections musculosquelettiques et systémiques		

Classe de systèmes d'organes/Effet	Adultes et adolescents de plus de 12 ans	Enfants âgés de 12 ans ou moins (estimation d'incidence)
Arthralgies	Très fréquent	Fréquent
Myalgies	Très fréquent	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Asthénie	Très fréquent	Fréquent
Fatigue	Très fréquent	Fréquent

* : Ces effets indésirables ont été rapportés depuis la commercialisation. Ces effets rapportés spontanément étant issus d'une population de taille inconnue, il est difficile d'estimer leur fréquence.

4.9 Surdosage

En cas de suspicion de surdosage : traitement symptomatique, surveillance électrocardiographique et surveillance de la kaliémie.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antipaludique, Artémisinine et dérivés en association

Code ATC : P01BF01

Co-Artesiane est une thérapie combinée à base d'artéméther (TCA) qui contient deux substances actives qui agissent contre les parasites du paludisme. Co-Artesiane comprend un ratio fixe de 1:6 parties d'artéméther et de luméfántrine, respectivement.

En cette combinaison artéméther tue les parasites très rapidement et potentialise les effets de la luméfántrine. Cette thérapie combinée permet une durée de traitement plus courte, améliorant ainsi la compliance. Le risque théorique de pharmacorésistance est significativement réduit en utilisant l'association de ces substances actives en thérapie.

Le site d'action antiparasitaire des deux composantes est la vacuole digestive du parasite antipaludiques, où on pense qu'ils interfèrent avec la conversion de l'hème, un intermédiaire toxique pour le parasite produit pendant la décomposition de l'hémoglobine, en hémazoïne non toxique, pigment de plasmodium.

La luméfántrine semble interférer avec le processus de polymérisation, tandis que l'artéméther génère des métabolites réactifs en raison de l'interaction entre son pont de peroxyde et le fer de l'hème.

L'artéméther et la luméfántrine ont une action secondaire impliquant l'inhibition de la synthèse des acides nucléiques et des protéines dans le parasite du paludisme.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'artéméther est absorbé assez rapidement et la dihydroartémisinine (DHA), le métabolite actif de l'artéméther apparaît rapidement dans la circulation systémique avec, pour chacun d'eux, un pic de concentration plasmatique atteint environ 2 heures après l'administration orale.

L'absorption de la luméfántrine, composé hautement lipophile, débute dans les 2 heures suivant l'administration orale, le pic de concentration plasmatique étant atteint environ 6 à 8 heures après la prise.

La prise alimentaire augmente l'absorption de l'artéméther et de la luméfántrine. Chez des volontaires sains, lorsque l'association des actives était pris après un repas à haute teneur lipidique, les biodisponibilités relatives de l'artéméther et de la luméfántrine ont augmenté respectivement d'un facteur 2 et d'un facteur 16 comparativement à une prise à jeun.

Chez les sujets impaludés, une augmentation de l'absorption de la luméfántrine a également été observée avec la prise alimentaire. Cette augmentation n'était que d'un facteur 2, probablement du fait de la plus faible teneur en lipides des aliments ingérés par les patients lors de l'accès palustre. Les études d'interaction avec l'alimentation, ont mis en évidence une très faible absorption de la luméfántrine administrée chez des sujets à jeun (en supposant une absorption de 100 % après un repas riche en lipide, à jeun, le taux d'absorption serait inférieur à 10 % de la dose administrée). Par conséquent, il conviendra de recommander au patient de prendre le traitement avec un repas normal dès que les aliments peuvent être tolérés.

Distribution

In vitro, la liaison de l'artéméther et de la luméfántrine aux protéines plasmatiques humaines est importante. La dihydroartémisinine se lie également aux protéines humaines sériques.

Biotransformation

Le métabolisme de l'artéméther est rapide (important effet de premier passage hépatique) aussi bien d'après les travaux *in vitro* que chez l'homme. Dans les études réalisées sur microsomes hépatiques humains, l'artéméther est principalement métabolisé en dihydroartémisinine active (déméthylation) par l'iso-enzyme CYP3A4/5. Ce métabolite a également été mis en évidence *in vivo* chez l'homme.

La dihydroartémisinine est ensuite métabolisée en composés inactifs.

La pharmacocinétique de l'artéméther chez l'adulte est temps-dépendante. Au cours de l'administration en doses répétées d'artéméther-luméfantrine, il est observé une décroissance des concentrations de l'artéméther au cours du temps alors que les concentrations du métabolite actif (dihydroartémisinine) augmentent nettement, sans toutefois atteindre le seuil de significativité statistique. Ces observations suggèrent l'existence d'un phénomène d'induction au niveau de l'enzyme impliquée dans le métabolisme de l'artéméther. Un faible effet inducteur de l'artéméther et de la dihydroartémisinine sur le CYP3A4 a été décrit.

Dans les études réalisées sur microsomes hépatiques humains, la luméfantrine est N-débutylée principalement par l'isoenzyme CYP3A4. Dans les études réalisées *in vivo* chez l'animal (le chien et le rat), la luméfantrine est glucuroconjugée directement et après biotransformation oxydative. Chez l'homme, l'exposition systémique à la luméfantrine augmente après une administration répétée d'artéméther-luméfantrine sur une période de traitement de 3 jours, ce qui est cohérent avec l'élimination lente du composé. L'exposition systémique observée pour le métabolite desbutyl-luméfantrine, dont l'effet antiparasitaire *in vitro* est 5 à 8 fois supérieur à celui de la luméfantrine, représentait moins de 1% de l'exposition systémique retrouvée par la molécule mère. La pharmacocinétique de la desbutyl-luméfantrine n'a pas été documentée dans la population de sujets africains. *In vitro*, la luméfantrine inhibe de manière significative l'activité du cytochrome CYP2D6 aux concentrations plasmatiques thérapeutiques.

Élimination

L'artéméther et la dihydroartémisinine ont une demi-vie d'élimination plasmatique rapide d'environ 2 heures. La luméfantrine est quant à elle éliminée très lentement, avec une demi-vie d'élimination de 2 à 6 jours. Le sexe et le poids semblent n'avoir aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique d'artéméther-luméfantrine.

Des données limitées concernant l'excrétion urinaire chez l'homme sont disponibles. Chez 16 volontaires sains, il n'a pas été retrouvé de luméfantrine ni d'artéméther dans les urines après administration d'artéméther-luméfantrine, et seules des traces de dihydroartémisinine ont été détectées (l'excrétion urinaire de dihydroartémisinine s'élevait à moins de 0,01% de la dose d'artéméther).

Chez l'animal (rat et chien), aucune quantité d'artéméther sous forme inchangée n'a été détectée ni dans les fèces ni dans les urines, en raison de l'effet de premier passage hépatique rapide et extensif, mais certains métabolites (partiellement identifiés) ont été décelés dans les fèces, la bile et les urines. La luméfantrine a été excrétée sous forme inchangée dans les fèces et seulement sous forme de traces dans les urines. Des métabolites de la luméfantrine ont été éliminés dans la bile/les fèces.

Relation effet-dose

Il n'a pas été mené d'études effet-dose spécifiques. Des données limitées suggèrent une augmentation de l'exposition systémique à la luméfantrine proportionnelle à la dose lors du doublement de la dose d'artéméther-luméfantrine. Aucune donnée concluante n'est disponible pour l'artéméther.

Population pédiatrique

Chez les patients enfants atteints de paludisme, la moyenne de la C_{max} (CV%) de l'artéméther (observée après la première prise d'artéméther-luméfantrine était de 223 (139%), 198 (90%) et 174 ng/mL (83%) respectivement pour les groupes de poids corporel 5-<15, 15-<25 et 25-<35 kg par rapport à 186 ng/mL (67%) chez les patients adultes. La moyenne de la C_{max} de la DHA associée était respectivement de 54,7 (108%), 79,8 (101%) et 65,3 ng/mL (36%) par rapport à 101 ng/mL (57%) chez les patients adultes. L'aire sous la courbe (ASC) des concentrations plasmatiques de la luméfantrine (moyenne de la population recevant 6 doses d'artéméther-luméfantrine était de 577, 699 et 1150 µg h/mL pour les patients enfants respectivement pour les groupes de poids corporel 5-<15, 15-<25 et 25-<35 kg par rapport à la moyenne de l'ASC de 758 µg h/mL chez les patients adultes. Les demi-vies d'élimination de l'artéméther et de la luméfantrine chez les enfants ne sont pas connues.

Insuffisants rénaux et hépatiques

Il n'a pas été mené d'étude spécifique de pharmacocinétique chez les patients présentant une insuffisance hépatique et rénale ou chez les patients âgés. Le mécanisme principal de clairance de l'artéméther et de la luméfantrine peut être affecté chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère, une augmentation cliniquement significative de l'exposition à l'artéméther et à la luméfantrine et/ou à leurs métabolites ne peut être exclue. Par conséquent, la prudence est requise dans le choix de la dose chez les patients insuffisants hépatiques sévères. Des données de pharmacocinétique obtenues chez 16 volontaires sains, n'ont pas montré d'excrétion rénale de luméfantrine, d'artéméther et de dihydroartémisinine, ou seulement une excrétion rénale négligeable. Ainsi, aucun ajustement posologique lors de l'utilisation de C-Artesiane n'est recommandé chez des patients présentant une insuffisance rénale.

5.3 Données de sécurité préclinique**Toxicité générale**

Les principaux effets observés dans les études en administration répétée sont liés à l'action pharmacologique au niveau des érythrocytes et à l'hématopoïèse réactionnelle.

Neurotoxicité

Des études menées chez le chien et le rat ont montré que des injections intramusculaires d'artéméther sont à l'origine de lésions cérébrales. Celles-ci ont principalement été observées au niveau des noyaux du tronc cérébral incluant chromatolyse, granulation cytoplasmique éosinophile, sphéroïdes, apoptose et neurones assombris.

Ces lésions ont été observées chez des rats ayant reçu ces doses pendant au moins 7 jours et chez des chiens pendant au moins 8 jours, mais pas après des durées d'administrations intramusculaires plus courtes ni après une administration orale. L'aire sous la courbe (ASC) 24h estimée de l'artéméther après 7 jours d'administration à la dose sans effet observé est approximativement 7 fois supérieure ou plus à l'ASC 24h estimée de l'artéméther chez l'homme. Le seuil d'audition était affecté dès 20 Db par l'administration d'artéméther par voie orale à des chiens dont la dose administrée équivaut à environ 29 fois la plus forte dose clinique d'artéméther (160 mg/jour), en se basant sur la comparaison des surfaces corporelles. La plupart des événements indésirables mis en évidence au niveau du système nerveux dans les études avec une administration en 6 prises étaient d'intensité faible et résolus à la fin de l'étude.

Mutagénicité

Des tests *in vitro* et *in vivo* n'ont pas mis en évidence d'effet génotoxique/clastogénique de l'association artéméther-luméfántrine.

Cancérogénèse

Il n'a pas été mené d'étude de cancérogénèse.

Etude des fonctions de reproduction

Un effet embryotoxique a été mis en évidence dans les études de toxicité sur la reproduction menées chez le rat et le lapin avec l'artéméther, un dérivé de l'artémisinine. Les dérivés de l'artémisinine sont connus pour être embryotoxiques. Avec la luméfántrine administrée seule, il n'a pas été observé de signes de toxicité sur la reproduction ou le développement chez les rats et les lapins à des doses allant jusqu'à 1 000 mg/kg/jour, soit, des doses au moins 10 fois supérieures à la dose journalière chez l'homme en se basant sur la comparaison des surfaces corporelles.

Les études de toxicité sur la reproduction menées chez les rats et les lapins avec l'association artéméther-luméfántrine ont mis en évidence une toxicité maternelle et une augmentation des pertes post-implantatoires.

L'artéméther a induit des augmentations de pertes post-implantatoires et une tératogénicité (caractérisée par une faible incidence de malformations cardiovasculaires et squelettiques) chez les rats et chez les lapins. La dose embryotoxique d'artéméther chez le rat a induit des expositions à l'artéméther et à la dihydroartémisinine comparables à celles obtenues chez l'homme en se basant sur l'ASC.

Fertilité

L'administration d'artéméther-luméfántrine a entraîné une altération de la mobilité des spermatozoïdes, des spermatozoïdes anormaux, une diminution du nombre de spermatozoïdes épídidymaires, une augmentation du poids des testicules et une embryotoxicité ; d'autres effets sur la reproduction (diminution du nombre d'embryons implantés et d'embryons viables, augmentation des pertes préimplantatoires) ont également été observés.

La dose sans effet sur la fertilité était de 300 mg/kg/jour. La pertinence de ces résultats chez l'homme est inconnue.

Etude de toxicité chez les jeunes animaux

Une étude a évalué la neurotoxicité de l'artéméther par voie orale chez des jeunes rats. La mortalité, les signes cliniques et la réduction des paramètres du poids corporel sont survenus plus particulièrement chez les plus jeunes rats. Malgré la toxicité systémique observée, il n'y avait pas d'effets de l'artéméther sur aucun des tests fonctionnels réalisés et il n'y avait aucune preuve d'un effet neurotoxique chez les jeunes rats.

Les très jeunes animaux sont plus sensibles aux effets toxiques de l'artéméther que les animaux adultes. Il n'y a aucune différence de sensibilité chez les rats légèrement plus âgés comparé aux rats adultes. Les études cliniques ont établi la sécurité d'emploi de l'artéméther et de la luméfántrine chez les patients pesant 5kg et plus.

Pharmacologie de sécurité cardiaque

Dans les études de toxicité menées chez le chien à des doses supérieures ou égales à 600 mg/kg/jour, doses plus élevées que les doses thérapeutiques recommandées chez l'homme, des allongements de l'intervalle QTc (marge de sécurité pour l'artéméther de 1,3 à 2,2 fois estimée en utilisant la C_{max} libre calculée) ont été observés. Des essais in vitro hERG ont montré une marge de sécurité >100 pour l'artéméther et la dihydroartémisinine. L'IC₅₀ hERG était de 8,1 µM pour la luméfántrine et 5,5 µM pour son métabolite desbutyl.

Sur la base des données non cliniques disponibles, le risque d'allongement de l'intervalle QTc ne peut pas être écarté chez l'homme. Pour les effets dans l'homme, voir les sections 4,3, 4,4 et 5,1.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Saccharose
Cellulose microcristalline et carmellose sodique
Acide citrique
Gomme de xanthane
Parahydroxybenzoate de méthyle
Parahydroxybenzoate de propyle
Arôme de noix de coco
Silice colloïdale, anhydre

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Stabilité et conditions de conservation

Durée de conservation

24 mois

Après la reconstitution : 28 jours

Conditions de conservation

Conserver à une température ne dépassant pas 30 ° C , dans l'emballage d'origine protégé de la lumière et l'humidité.

6.4 Précautions particulières de conservation

Après la reconstitution: Conserver le flacon dans un endroit sombre pour protéger de la lumière. Secouez bien la bouteille avant chaque utilisation.

6.5 Nature du conditionnement primaire et contenu de l'emballage extérieur

Co-Artesiane 60 ml : Boîte d'un flacon en verre transparente (Type III) marqué à 60 ml, contenant 22,8 g de poudre jaune, fermée par un bouchon-à-vis en plastique.

Co-Artesiane 120 ml : Boîte d'un flacon en verre transparente (Type III) marqué à 120 ml, contenant 45,6 g de poudre jaune, fermée par un bouchon-à-vis en plastique.

Chaque emballage contient un bécher en plastique transparent, gradué avec marques à intervalles de 1 ml et des intervalles de 5 ml.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. INSCRIPTION À UNE LISTE DES SUBSTANCES VÉNÉNEUSES

Liste I

8. FABRICANT

S Kant Healthcare Ltd., Plot N° 1802-1805, GIDC – Phase III, Vapi – 396 195, Gujarat, Inde.

9. TITULAIRE DE L'ENREGISTREMENT

Dafra Pharma GmbH, Mühlenberg 7, 4052 Bâle, Suisse.

10. DATE DE LA DERNIÈRE RÉVISION DU TEXTE

Juillet 2020