INDOCO REMEDIES LTD.
Packaging Development Department
Packaging Material Specification

Item: Leaflet

AW Code No.: DZAJTLL01ALS

Open Size: 240 x 160 mm

Folding Pattern: H-Unfolded: 160 mm Folded: --- mm
W-Unfolded: 240 mm Folded: ---- mm

GSM/Paper: .....

Colour: Black

Approved by:

PDD: _____ HOD: _____

Reason for Preparation: New Development for FWA Registration

W:\Art-work\A\ALM DS\ALM DS Leaflet DZAJTLL01ALS.cdr
03.08.16 / 04.10.16 / 07.10.16 / 12.10.16

ALM DS Comprimés

(Artemether 60 mg & Lumefantrine 480 mg Comprimés)

COMPOSITION :
Chaque comprimé pelliculé contient:
Artémether ..... 60 mg
Lumifantrine .... 480 mg
Excipients ..... q.s.p.
Colorant: Tartrazine & Dioxide de Titanium

PROPRIETES
l'Artémether est un dérivé actif de l'Artémisinine, une nouvelle classe des antipaludéens.
L'Artémisinine est extraite de l'Artemisia Annua, et l'Artémether est un dérivé semi synthétique de l'Artémisinine.
La Lumefantrine est un produit synthétique appartenant à la famille des Alcool Amino-Aryl similaire à la Méfloquine et à l'Halofantrine.

PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES
Pharmacodynamie
Chaque produit composant ALM DS Comprimés a son propre site d'action sur le parasite du paludisme (Plasmodium).
La présence du pont endoperoxyde dans la structure de l'Artémether(générant ainsi de l'oxygène et des radicaux libres qui sont très cytotoxiques à l'égard du Plasmodium), apparaît être essentielle à l'activité antipaludéenne.
Les changements morphologiques de la membrane des parasites induits par l'Artémether est le résultat de l'action des radicaux libres.
La Lumifantrine interfère principalement dans le processus de la polymérisation.
D'autres tests in vitro prouvent que les deux principes provoquent ensemble, une diminution de l'activité de la synthèse de l'acide nucléique.
L'inhibition de la synthèse des protéines est la base même du mécanisme d'action qui provoque les changements observés au niveau des ribosomes et par conséquent, au niveau du réticulum endoplasmique.
Bien que l'Artémether agisse essentiellement comme schizonticide sanguin, il s'avère selon des études (essais) cliniques comparatives que ALM DS Comprimés, élimine rapidement les gametocytes.
Pharmacocinétique
Administré oralement, l'Artémether est rapidement absorbé atteignant des niveaux thérapeutiques entre 60 à 90 minutes.
L'Artémether est métabolisé dans le foie en un dérivé déméthylé de l'Artémisinine, la Dihydroartémisinine (DHA). Son élimination est rapide.
Le degré de liaison aux protéines plasmatiques chez l'homme est de près de 50%. La distribution radioactive de l'Artémether a démontré qu'elle est égale entre les cellules sanguines et le plasma.
L'absorption de la Lumifantrine est influencée par les lipides et la nourriture (de 10% à 100% selon le type de repas). Il est alors souhaitable de prendre le médicament au cours du repas).
La Lumefantrine est N-débutylé dans les microsomes hépatiques humains. Ce métabolite est 5 à 8 plus actifs sur les parasites que la Lumefantrine. La Lumefantrine est profondément liée aux protéines plasmatiques (95%). Sa demi-vie d'élimination plasmatique en cas de malaria est de 4 à 6 jours. La Lumefantrine et ses métabolites sont retrouvés dans la bile et les matières fécales.
LES INDICATIONS: ALM DS Comprimé est indiqué pour le traitement du paludisme provoqué par toutes les formes de Paramodium; y compris le paludisme sévère provoqué par de multiples souches résistantes aux médicaments de P. falciparum.
REGIME DE DOSAGE / Schéma thérapeutique

ALM DS COMPRIMÉS

Poids en kg	Nombre de Comprimés	REGIME DE DOSAGE					
		1er JOUR		2e JOUR		3e JOUR	
		0 hr	8 hr	24 hr	36 hr	48 hr	60 hr
Adultes >35	6	1	1	1	1	1	1

Au premier jour de traitement, la seconde dose devra être prise 8 heures après la première.
Après chaque dose, prendre une boisson ou un repas riche en lipides.
En cas de vomissement dans l'heure qui suit la prise, la dose doit être immédiatement renouvelée.
La posologie prescrite doit être strictement respectée pour ne pas provoquer un échec thérapeutique.

Actuellement les données sur l'excrétion dans le lait ne sont pas encore disponibles chez les humains
CONTRE-INDICATIONS :
ALM DS COMPRIMES sont contre indiqués chez les patients qui sont hypersensibles à l'Artémether et à la Lumefantrine. Aussi, il n'existe pas de contre-indication stricte pour l'utilisation de l'Artemether chez les enfants.
PRECAUTIONS & AVERTISSEMENTS

Même si aucun lien n'a été trouvé entre l'allongement de l'intervalle QTc et la concentration plasmatique de la Lumefantrine, la prudence est recommandée aux patients qui prennent des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT, comme certains antibiotiques (macrolides, fluoroquinolones, imidazole) ou qui sont prédisposés à une arythmie cardiaque.
Les dérivés de l'Artémisinine comme l'Artémether sont les schizonticides les plus rapides à agir et une clairance rapide des parasites.
Puisque ALM DS COMPRIMÉS est désconcipus pour les enfants, le problème a peu de chance de se produire.
FEMMES ENCEINTES ET ALLAITANTES
Il est déconseillé de prendre ce type de médicament lors de la grossesse mais au vu de risques élevés de paludisme chez la mère et le fœtus, le médecin traitant peut estimer qu'il est essentiel de traiter une femme enceinte atteinte de neuropaludisme avec l'Artemether + Lumefantrine.
ALM DS COMPRIMÉS ne doit pas être utilisé par une femme qui allaite. La lumefantrine a une longue demi-vie d'élimination. Il est donc recommandé de commencer à allaiter qu'une semaine au moins après l'arrêt du traitement à ALM DS COMPRIMÉS
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES
Il n'a pas encore été démontré des interactions medicamenteuses négatives.
Cependant, il est prouvé que l'Artémether potentialise l'action antipaludéenne d'autres produits anti paludéens.
Il est prouvé que le jus de la pamplemousse retarde le métabolisme de certains antipaludéens, l'est souhaitable de ne pas boire ce jus durant le traitement avec ALM DS COMPRIMÉS
EFFETS SECONDAIRES
Il n'y a aucun effet secondaire notable avec l'Artémether.
Il a été noté une légère augmentation des transaminases et une légère baisse des réticulocytes qui sont rares et transitoires.
Une légère baisse de la fréquence du sinus sans changer l'ECG, a également été observée.
A des doses élevées, on note des douleurs abdominales, des diarrhées, nausées ou la relation de cause à effets n'est pas clairement établie.
Certains antipaludéens comme la quinine et l'halofantrine peuvent influencer l'ECG.
Une attention particulière doit être observée chez les patients ayant été traité avec ces médicaments. Une période raisonnable doit être observée avant d'initier un traitement avec la combinaison de Lumefantrine.
Dans ces cas, les médecins doivent prescrire un médicament à base d'Artémisinine, en monothérapie en cas de paludisme sévère.
Par moment, il peut arriver qu'on observe des effets secondaires comme des rougeurs ou des éruptions cutanées.
Dans ce cas l'avis du médecin est requis. D'autres effets peuvent être observés c'est le cas de : troubles du sommeil, nausée, toux.
(Ceux-ci ne nécessitent une attention médicale au cas où ils persistent).
SURDOSAGE
En cas de surdosage suspecté, une thérapie symptomatique et une thérapie de soutien peuvent être appropriées. L'ECG et le taux de potassium dans le sang doivent être surveillés.
RESISTANCE ET RECRUDESCENCE
La résistance des différentes formes du plasmodium à l'Artémether n'est pas encore observée. Ceci n'est pas envisageable à court terme vu le mécanisme d'action spécifique du produit qui est très toxique face au Plasmodium (ouverture du pont peroxyde).
Une résistance apparente peut des fois, être observée mais cela est principalement dû à de nombreuses rechutes de Plasmodiums survenant à différents moments chez le même patient.
Lors des études contrôlées, il a été démontré que la recrudescence n'excède pas 10%. En cas de recrudescence, un nouveau traitement complet de trois jours est conseillé.
EXCIPIENTS:
amidon sodique, la cellulose microcristalline, alcool isopropylique, le talc purifié, acide stéarique, silice colloïdale anhydre, crospovidone, WT-0115 Wincoat Jaune, dichlorométhane.
Conservation :
Conserver en dessous de 30°C et à l'abri de la lumière.
PRESENTATION:
ALM DS Comprimés boîte de 6 comprimés, sous plaquettes thermoformées avec la notice associée.

Commercialisé par:
INDOCO REMEDIES LTD.
Regd. Office: 166, C.S.T. Road, Mumbai 400 098, INDIA.

Front

ALM DS Tablets

(Artemether 60 mg & Lumefantrine 480mg Tablets)

COMPOSITION :
Each film coated tablet contains :
Artemether ..... 60 mg
Lumefantrine .... 480 mg
Excipients ..... q.s.
Colours: Tartrazine & Titanium dioxide

PROPERTIES :
Artemether is the most active derivative of the Artemisinines, a new class of antimalarial drugs derived from Artemisinin.
The latter compound is extracted from the plant Artemisia Annua and Artemether is prepared semi-synthetically.
Lumefantrine is a synthetic aryl amino alcohol similar to mefloquine and halo-fantrine.

PHARMACOLOGICAL PROPERTIES :
Pharmacodynamics :
Both components of ALM DS Tablet have their own action site in the malarial parasite. The presence of the endoperoxide bridge in Artemether (generating singlet oxygen and free radicals, those are very cytotoxic to the plasmodia) appears to be essential for antimalarial activity. Morphological changes of the parasitic membranes induced by Artemether have been described, being the result of free-radical action.
Lumefantrine interferes more in the polymerization processes.
Other in vitro test suggest that both cause a marked diminution of nucleic acid synthesis. Inhibition of protein synthesis as the basic mechanism of action is suggested in studies which showed morphological changes in ribosomes as well as in the endoplasmic reticulum.
Although Artemether acts essentially as a blood schizonticide, ALM DS Tablet did clear gametocytes in comparative clinical trials.
Pharmacokinetics :
Orally administered Artemether is rapidly absorbed reaching therapeutic levels within 60-90 minutes. Artemether is metabolized in the liver to the demethylated derivate dihydroartemisinin (DHA). The elimination is rapid, with a T1/2 of 2-4 hours. Dihydroartemisinin, being a potent antimalarial itself, has a T1/2 of about 2-4 hours. The degree of binding to plasma proteins varied markedly according to the species studied. The binding of Artemether with plasma protein in man is about 50%. Rad ioactivity distribution of Artemether was found to be equal between cells and plasma.
The absorption of Lumefantrine is highly influenced by lipids and food intake (from 10% by fasted to 100% at normal diet) Therefore parents should be encouraged to give the medicatior with some fatty food as soon as it can be tolerated.
Lumefantrine is N-debutylated in human liver microsomes. This metabolite has 5 to 8 fold higher antiparasitic effects than lumefantrine. Lumefantrine is found to be highly protein bound (95%). The elimination half life in malaria attaint patients will be 4 to 6 days. Lumefantrine and his metabolites are found in bile and faeces.

INDICATIONS :
ALM DS Tablet is indicated for the treatment of malaria, caused by all forms of Plasmodium including severe malaria caused by multiple drug resistant strains of *P. Falciparum*.

DOSAGE AND ADMINISTRATION :

ALM DS TABLET :

Weight in Kg	Total Tablets	Dosage Regimen					
		Day - 1		Day - 2		Day - 3	
		0 Hour	8 Hours	24 Hours	36 Hours	48 Hours	60 Hours
Adults> 35 kg	6	1	1	1	1	1	1

Second dose to be taken strictly after 8 hours of first dose.
After each dose eat or drink something or take fatty meal.
If there is vomiting within one hour of taking ALM DS Tablet repeat the dose.
Take dosage exactly as recommended, otherwise infection may return.

CONTRAINDICATIONS:
ALM DS Tablet is contraindicated in individuals hypersensitive to Artemether and Lumefantrine.
PRECAUTIONS & WARNINGS:
No correlation has been found between QTc interval prolongation and plasma concentrations of lumefantrine caution is advised to patients who are taking drugs that are known to prolong the QT interval, such as certain antibiotics (macrolides, fluoroquinolones, imidazole) or who are predisposed to cardiac arrhythmias.
Artemisinin derivatives like Artemether are the fastest acting schizonticides and rapid clearance of parasites is essential.
PREGNANCY & LACTATION:
It is advisable not to use drugs during pregnancy but in view of the high risk of malaria during pregnancy for mother and foetus, the responsible physician may consider it essential, as in the case of cerebral malaria, to treat a pregnant woman.
ALM DS should not be taken during breast-feeding. Due to the long elimination half-life of Lumefantrine, it is recommended that breast-feeding should not start until at least one week after stopping an Artemether / Lumefantrine combination treatment.
DRUG INTERACTIONS :
Specific negative drug - drug interacions were not seen. Artemether potentialises the antimalarial activity of other antimalarials.
As grapefruit juice retards the metabolism of some antimalarials, it would be better not to drink grapefruit juice while taking ALM DS Tablet
SIDE EFFECTS :
With Artemether virtually no side effect have been seen. Laboratory abnormalities such as slight rise in transaminases and a decrease in reticulocyte count are rare and transient. A lowering of sinus frequency without causing ECG changes has been noticed. At high doses transient abdominal pain, tinnitus and diarrhea have been described but a causal relationship is unclear.
Some antimarialals as halofantrine and quinine can influence the ECG pattern. Attention should be made to patients previously treated with these antimalarials. A reasonable period should be taken in account before to start a treatment with lumefantrine combinations. For those patients physician will prescribe Artemisinin derivatives in mono therapy in case of severe malaria.
Sometimes it could be possible that the following common side effect occur; rash, check this with you doctor. Other common side effects may occur as trouble of sleeping, nausea, vomiting, diarrhea, coughing. They need medical attention when persisting.
OVERDOSAGE:
In cases of suspected overdosage, symptomatic and supportive therapy should be given as appropriate, ECG and blood potassium levels should be monitored.
RESISTANCE AND RECRUDESCENCE :
Resistance of Plasmodia to artemether has not been observed. It is also unlikely to occur in view of the specific mechanism of action which is very cytotoxic for Plasmodia (opening of a peroxide bridge). An apparent resistance is sometimes seen but is mainly due to multiple species of plasmodia developing at different times in the same patient. In controlled studies recrudescence does not exceed 10%. In case of recrudescence (renal or apparent) a new complete treatment for three days is advisable.
EXCIPIENTS: Sodium Starch Glycolate, Microcrystalline Cellulose, Isopropyl Alcohol, Purified Talc, Stearic Acid, Anhydrous Colloidal Silica, Crospovidone, WT-0115 Wincoat Yellow Colour, Dichloromethane.
STORAGE: Store in dry place, below 30°C. Protect from light.
PRESENTATION :
ALM DS TABLETS - Blister of 6 tablets packed in a carton along with leaflet.

Marketed by:
INDOCO REMEDIES LTD.
Regd. Office: 166, C.S.T. Road, Mumbai 400 098, INDIA.

DZAJTLL01ALS

Back

240 mm x 160 mm