

Artemether 80 mg and Lumefantrine 480 mg Soflets

SOFTEM FORTE**COMPOSITION:**

Each gelatin coated tablet (Soflet) contains:

Artemether	80 mg
Lumefantrine	480 mg
Excipients	q.s.

Approved Colour used

PHARMACOLOGICAL PROPERTIES:**PHARMACODYNAMIC PROPERTIES**

SOFTEM FORTE comprises & affix ratio of 1:6 parts of Artemether and Lumefantrine respectively, the site of antiparasitic action of both components is the food vacuole of the malarial parasite, where they are thought to interfere with the conversion of haem, a toxic intermediate produced during haemoglobin breakdown, to the nontoxic haemozoin, malaria pigment. Lumefantrine is thought to interfere with the polymerisation process, while artemether generates reactive metabolites as a result of the interaction between its peroxide bridge and haem iron. Both artemether and lumefantrine have a secondary action involving inhibition of nucleic acid- and protein synthesis within the malarial parasite.

PHARMACOKINETIC PROPERTIES**Absorption**

Following administration of **SOFTEM FORTE** Tablets to healthy volunteers and patients with malaria, artemether is absorbed with peak plasma concentrations reached about 2 hours after dosing. Absorption of lumefantrine, a highly lipophilic compound, starts after a lag-time of up to 2 hours, with peak plasma concentrations about 6 to 8 hours after administration.

Distribution

Artemether and lumefantrine are both highly bound to human serum proteins in vitro (95.4% and 99.7%, respectively). Dihydroartemisinin is also bound to human serum proteins (47% to 76%).

Metabolism

Artemether is rapidly and extensively metabolised (substantial first-pass metabolism) both in vitro and in humans. Human liver microsomes metabolise artemether to the biologically active main metabolite dihydroartemisinin (demethylation), predominantly through the isoenzyme CYP3A4/5.

Lumefantrine is N-debutylated, mainly by CYP3A4, in human liver microsomes.

Elimination

Artemether and dihydroartemisinin are rapidly cleared from plasma with a terminal half-life of about 2 hours. Lumefantrine is eliminated very slowly with an elimination half-life of 2 to 6 days. Limited urinary excretion data are available for humans.

INDICATIONS:

SOFTEM FORTE Tablets are indicated for treatment of acute, uncomplicated malaria infections in patients of 5 kg body weight and above.

SOFTEM FORTE Tablets have been shown to be effective in geographical regions where resistance to chloroquine has been reported.

CONTRAINDICATION:

Known hypersensitivity to artemether, lumefantrine, or to any of the excipients of **SOFTEM FORTE** Tablets.

It is also contraindicated in patients with a history of Cardiac Arrhythmias, Bradycardia, Hypokalemia and Hypomagnesemia.

Patients already taking neuroleptic, anti-depressive agents, macrolides, fluoroquinolones, imidazole, terfenadine, astemizole and cisapride.

WARNING & PRECAUTION:

SOFTEM FORTE must not be used in the first trimester of pregnancy in situations where other suitable and effective antimalarials are available.

SOFTEM FORTE has not been evaluated for the treatment of severe malaria, including cases of cerebral malaria or other severe manifestations such as pulmonary oedema or renal failure. Due to limited data on safety and efficacy, **SOFTEM FORTE** should not be given concurrently with any other antimalarial agent unless there is no other treatment option. If a patient deteriorates whilst taking **SOFTEM FORTE**, alternative treatment for malaria should be started without delay. In such cases, monitoring of the ECG is recommended and steps should be taken to correct any electrolyte disturbances.

The long elimination half-life of lumefantrine must be taken into account when administering quinine in patients previously treated with **SOFTEM FORTE**. If quinine is given after **SOFTEM FORTE**, close monitoring of the ECG is advised. If **SOFTEM FORTE** is given after mefloquine, close monitoring of food intake is advised. **SOFTEM FORTE** should not be administered earlier than one month after the last halofantrine dose.

Renal impairment

No specific studies have been carried out in this group of patients. Caution is advised when administering **SOFTEM FORTE** to patients with severe renal impairment. In these patients, ECG and blood potassium monitoring is advised.

Hepatic impairment

No specific studies have been carried out in this group of patients. No dose adjustment is recommended for patients with mild to moderate hepatic impairment. Caution is advised when administering **SOFTEM FORTE** to patients with severe hepatic impairment. In these patients, ECG and blood potassium monitoring is advised.

DOUSAGE AND MODE OF ADMINISTRATION:

To increase absorption, **SOFTEM FORTE** should be taken with food or a milky drink. If patients are unable to tolerate food, **SOFTEM FORTE** should be administered, but the systemic exposure may be reduced. Patients who vomit within 1 hour of taking the medication should repeat the dose.

For administration to small children and infants, the tablet/s may be crushed.

Please consult your physician before administering Artemether with Lumefantrine.

PREGNANCY AND LACTATION:**Pregnancy**

There is insufficient data from the use of artemether and lumefantrine in pregnant women. Based on animal data, **SOFTEM FORTE** is suspected to cause serious birth defects when administered during the first trimester of pregnancy.

Lactation

Animal data suggest excretion into breast milk but no data are available in humans. Women taking **SOFTEM FORTE** should not breast-feed during their treatment.

DRUG INTERACTION:**Rifampin**

Oral administration of rifampin, a strong CYP3A4 inducer, with **SOFTEM FORTE** Tablets resulted in significant decreases in exposure to artemether, dihydroartemisinin (DHA, metabolite of artemether) and lumefantrine by 89%, 85% and 68%, respectively, when compared to exposure values after **SOFTEM FORTE** Tablets alone. Concomitant use of strong inducers of CYP3A4 such as rifampin, carbamazepine, phenytoin, and St. John's wort is contraindicated with **SOFTEM FORTE** Tablets.

Ketoconazole

Concurrent oral administration of ketoconazole, a potent CYP3A4 inhibitor, with a single dose of **SOFTEM FORTE** Tablets resulted in a moderate increase in exposure to artemether, DHA, and lumefantrine in a study of 15 healthy subjects. No dose adjustment of **SOFTEM FORTE** Tablets is necessary. However, due to the potential for increased concentrations of lumefantrine which could lead to QT prolongation, **SOFTEM FORTE** Tablets should be used cautiously with drugs that inhibit CYP3A4.

Antiretroviral Drugs

Both artemether and lumefantrine are metabolized by CYP3A4. The effects of antiretroviral drugs on the exposure to artemether, DHA, and lumefantrine are also variable. **SOFTEM FORTE** Tablets should be used cautiously in patients on antiretroviral drugs because decreased artemether, DHA, and/or lumefantrine concentrations may result in a decrease of antimalarial efficacy of **SOFTEM FORTE** Tablets, and increased lumefantrine concentrations may cause QT prolongation.

Prior Use of Mefloquine

Administration of 3 doses of mefloquine followed 12 hours later by a 6-dose regimen of **SOFTEM FORTE** Tablets in 14 healthy volunteers demonstrated no effect of mefloquine on plasma concentrations of artemether or the artemether/DHA ratio. However, exposure to lumefantrine was reduced, possibly due to lower absorption secondary to a mefloquine-induced decrease in bile production. Patients should be monitored for decreased efficacy and food consumption should be encouraged with administration of **SOFTEM FORTE** Tablets.

Hormonal Contraceptives

In vitro, the metabolism of ethinyl estradiol and levonorgestrel was not induced by artemether, DHA, or lumefantrine. However, artemether has been reported to weakly induce, in humans, the activity of CYP2C19, CYP2B6, and CYP3A. Therefore, **SOFTEM FORTE** Tablets may potentially reduce the effectiveness of hormonal contraceptives. Patients using oral, transdermal patch, or other systemic hormonal contraceptives should be advised to use an additional non-hormonal method of birth control.

SIDE EFFECTS:**Very common (affecting more than 1 in 10 patients)**

Fast heartbeat, headache, dizziness, cough, being sick (vomiting), stomach pain, feeling sick (nausea), joints or muscles aching, loss of appetite, general weakness, tiredness, trouble with sleeping.

Common (affecting less than 1 in 10 patients)

Involuntary muscle contractions (sometimes in rapid spasms), heart rhythm disturbances (called QTc prolongation), Symptoms such as unexplained persistent nausea, stomach problems, loss of appetite or unusual tiredness or weakness (signs of liver problems), diarrhoea, abnormal walking), tingling or numbness of the hands and feet), a rash or itching on the skin, insomnia.

If any of the side effects gets serious, or if you notice any side effects not listed in this leaflet, please tell your doctor or pharmacist.

OVERDOSAGE:

In cases of suspected overdosage, symptomatic and supportive therapy, which would include ECG and blood electrolyte monitoring, should be given as appropriate.

PRESENTATION:

Pack of 1 × 6 Soflets.

STORAGE:

Store below 30°C. Protect from light.

Keep out of the reach of children.

**MANUFACTURED BY:**

V. S. INTERNATIONAL PVT. LTD.

Plot No.: 17 & 18, Golden Industrial Estate,

Somnath Road, Dabhel, Daman – 396 215. India.

Artemether 80 mg et Lumefantrine 480 mg Soflets

SOFTEM FORTE**COMPOSITION:**

Chaque comprimé enrobé de gélatine (Soflet) contient:

Artemether	80 mg
Lumefantrine	480 mg
Excipients	q.s.

Couleur approuvées sont médecine

PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES:**PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES**

Le **SOFTEM FORTE** comprend un rapport de 1: 6 parties d'artéméthér et de luméfántrine, le site d'action antiparasitaire des deux composants étant la vacuole alimentaire du parasite du paludisme, où l'on pense qu'ils interfèrent avec la conversion de l'hème, un intermédiaire toxique produit pendant l'hémoglobine rupture, à l'hémozoinone non toxique, pigment de paludisme. On pense que la luméfántrine interfère avec le processus de polymérisation, tandis que l'artéméthér génère des métabolites réactifs à la suite de l'interaction entre son pont peroxyde et le fer hémique. L'artéméthér et la luméfántrine ont tous deux une action secondaire impliquant l'inhibition de la synthèse des acides nucléiques et des protéines dans le parasite du paludisme.

PROPRIÉTÉS PHARMACOCINÉTIQUES**Absorption**

Après l'administration de comprimés de **SOFTEM FORTE** à des volontaires sains et à des patients atteints de paludisme, l'artéméthér est absorbé avec des concentrations plasmatiques maximales atteintes environ 2 heures après l'administration. L'absorption de la luméfántrine, un composé hautement lipophile, commence après un délai de jusqu'à 2 heures, avec des concentrations plasmatiques maximales environ 6 à 8 heures après l'administration.

Distribution

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

Métabolisme

L'artéméthér est rapidement et largement métabolisé (métabolisme de premier passage important) à la fois in vitro et chez l'homme. Les microsomes hépatiques humains métabolisent l'artéméthér en un métabolite principal biologiquement actif, la dihydroartémisinine (déméthylation), principalement par l'intermédiaire de l'isoenzyme CYP3A4/5.

La luméfántrine est N-debutylée, principalement par le CYP3A4, dans les microsomes hépatiques humains.

Élimination

L'artéméthér et la dihydroartémisinine sont rapidement éliminés du plasma avec une demi-vie terminale d'environ 2 heures. La luméfántrine est éliminée très lentement avec une demi-vie d'élimination de 2 à 6 jours.

Des données limitées sur l'excrétion urinaire sont disponibles pour les humains.

LES INDICATIONS:

Les comprimés **SOFTEM FORTE** sont indiqués pour le traitement des infections palustres aiguës non compliquées chez les patients pesant 5 kg ou plus. Les comprimés **SOFTEM FORTE** se sont révélés efficaces dans les régions géographiques où une résistance à la chloroquine a été signalée.

CONTRE-INDICATION:

Hypersensibilité connue à l'artéméthér, à la luméfántrine ou à l'un des excipients de comprimés **SOFTEM FORTE**.

Il est également contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents d'arythmie cardiaque, de bradycardie, d'hypokaliémie et d'hypomagnésémie.

Patients prenant déjà des neuroleptiques, des antidépresseurs, des macrolides, des fluoroquinolones, de l'imidazole, de la térfénadine, de l'astémizole et du cisapride.

AVERTISSEMENT ET PRÉCAUTION:

SOFTEM FORTE ne doit pas être utilisé pendant le premier trimestre de la grossesse dans les situations où d'autres antipaludiques appropriés et efficaces sont disponibles.

Le **SOFTEM FORTE** n'a pas été évalué pour le traitement du paludisme grave, y compris les cas de paludisme cérébral ou d'autres manifestations graves telles qu'un œdème pulmonaire ou une insuffisance rénale. En raison de données limitées sur l'innocuité et l'efficacité, **SOFTEM FORTE** ne doit pas être administré en même temps qu'un autre antipaludéen, à moins qu'il n'existe aucune autre option de traitement. Si un patient se détériore en prenant **SOFTEM FORTE**, un traitement alternatif contre le paludisme doit être mis en route sans délai. Dans de tels cas, la surveillance de l'ECG est recommandée et des mesures doivent être prises pour corriger les perturbations électrolytiques.

La prudence est recommandée lors de la combinaison de **SOFTEM FORTE** avec des médicaments présentant des profils d'inhibition variables, une induction modérée ou une compétition pour le CYP3A4, car les effets thérapeutiques de certains médicaments pourraient être altérés. Les médicaments qui ont un effet inhibiteur / inducteur mixte 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 **SOFTEM FORTE**.

La prudence est recommandée lors de la combinaison de **SOFTEM FORTE** avec des contraceptifs hormonaux. **SOFTEM FORTE** peut réduire l'efficacité des contraceptifs hormonaux. Par conséquent, il est conseillé aux patients qui utilisent des contraceptifs oraux, transdermiques ou d'autres contraceptifs hormonaux systémiques d'utiliser une méthode contraceptive non hormonale supplémentaire pendant environ un mois.

Insuffisance rénale

Aucune étude spécifique n'a été réalisée dans ce groupe de patients. Il n'y a pas d'excrétion rénale significative de luméfántrine, d'artéméthér et de dihydroartémisinine dans des études menées chez des volontaires sains et l'expérience clinique est limitée. Aucun ajustement posologique n'est recommandé pour l'utilisation de **SOFTEM FORTE** chez les patients présentant une insuffisance rénale. La prudence est recommandée lors de l'administration de **SOFTEM FORTE** chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère. Chez ces patients, une surveillance de l'ECG et du potassium sanguin est conseillée.

Insuffisance hépatique

Aucune étude spécifique n'a été réalisée dans ce groupe de patients. Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. La prudence est recommandée lors de l'administration de **SOFTEM FORTE** chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. Chez ces patients, une surveillance de l'ECG et du potassium sanguin est conseillée.

DOSAGE ET MODE D'ADMINISTRATION:

Pour augmenter l'absorption, **SOFTEM FORTE** doit être pris avec de la nourriture ou une boisson lactée. Si les patients sont incapables de tolérer la nourriture, **SOFTEM FORTE** doit être administré, mais l'exposition systémique peut être réduite. Les patients qui vomissent dans l'heure suivant la prise

du médicament doivent répéter la dose.

Pour l'administration aux petits enfants et aux nourrissons, les comprimés peuvent être écrasés.

Veillez consulter votre médecin avant d'administrer Artemether avec Lumefantrine.

GROSSESSE, LACTATION:**Grossesse**

Les données concernant l'utilisation de l'artéméthér et de la luméfántrine chez les femmes enceintes sont insuffisantes. Basé sur des données animales, **SOFTEM FORTE** est soupçonné de causer des malformations congénitales graves lorsqu'il est administré au cours du premier trimestre de la grossesse. Des études de reproduction avec l'artéméthér ont montré des pertes post-implantation et une tératogénéicité chez les rats et les lapins. D'autres dérivés de l'artémisinine ont également démontré un potentiel tératogène avec un risque accru au début de la gestation.

Lactation

Les données chez l'animal suggèrent l'excrétion dans le lait maternel mais aucune donnée n'est disponible chez l'homme. Les femmes prenant **SOFTEM FORTE** ne doivent pas allaiter pendant leur traitement. En raison de la longue demi-vie d'élimination de la luméfántrine (2 à 6 jours), il est recommandé que l'allaitement ne reprenne pas avant au moins une semaine après la dernière dose de **SOFTEM FORTE**, sauf si les bénéfices potentiels pour la mère et l'enfant l'emportent sur les risques du traitement par **SOFTEM FORTE**.

INTERACTION MÉDICAMENTEUSE:**Rifampin**

L'administration orale de rifampine, un puissant inducteur du CYP3A4, avec les comprimés **SOFTEM FORTE** entraîne une diminution significative de l'exposition à l'artéméthér, à la dihydroartémisinine (DHA, métabolite de l'artéméthér) et à la luméfántrine de 89%, 85% et 68% respectivement. Les comprimés **SOFTEM FORTE** seuls. L'utilisation concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A4 tels que la rifampicine, la carbamazépine, la phénytoïne et le millepertuis est contre-indiquée avec les comprimés **SOFTEM FORTE**.

Kétoconazole

L'administration orale concomitante de kétoconazole, un inhibiteur puissant du CYP3A4, et d'une dose unique de comprimés de **SOFTEM FORTE** a entraîné une augmentation modérée de l'exposition à l'artéméthér, au DHA et à la luméfántrine dans une étude portant sur 15 sujets en bonne santé.

Aucun ajustement de la dose de comprimés **SOFTEM FORTE** n'est nécessaire. Cependant, en raison du risque d'augmentation des concentrations de luméfántrine pouvant entraîner un allongement de l'intervalle QT, les comprimés **SOFTEM FORTE** doivent être utilisés avec précaution avec des médicaments qui inhibent le CYP3A4.

Médicaments antirétroviraux

L'artéméthér et la luméfántrine sont métabolisés par le CYP3A4. Les effets des médicaments antirétroviraux sur l'exposition à l'artéméthér, au DHA et à la luméfántrine sont également variables. Les comprimés **SOFTEM FORTE** doivent être utilisés avec prudence chez les patients sous antirétroviraux, car une diminution des concentrations d'artéméthér, de DHA et / ou de luméfántrine peut entraîner une diminution de l'efficacité antipaludéenne des comprimés **SOFTEM FORTE** et une augmentation des concentrations de luméfántrine peut entraîner un allongement de l'intervalle QT.

Usage antérieur de la méfloquine

L'administration de 3 doses de méfloquine suivie 12 heures plus tard par un traitement de 6 doses de comprimés de **SOFTEM FORTE** chez 14 volontaires sains n'a démontré aucun effet de la méfloquine sur les concentrations plasmatiques d'artéméthér ou le rapport artéméthér / DHA. Cependant, l'exposition à la luméfántrine a été réduite, peut-être en raison d'une absorption plus faible secondaire à une diminution de la production de bile induite par la méfloquine. Les patients doivent être surveillés pour une efficacité diminuée et la consommation de nourriture devrait être encouragée avec l'administration des comprimés de **SOFTEM FORTE**.

Contraceptifs hormonaux

In vitro, le métabolisme de l'éthinylestradiol et du lévonorgestrel n'a pas été induit par l'artéméthér, le DHA ou la luméfántrine. Cependant, il a été rapporté que l'artéméthér induit faiblement, chez l'homme, l'activité de CYP2C19, CYP2B6 et CYP3A. Par conséquent, les comprimés **SOFTEM FORTE** peuvent potentiellement réduire l'efficacité des contraceptifs hormonaux. Les patients qui utilisent des timbres transdermiques oraux ou d'autres contraceptifs hormonaux systémiques devraient être avisés d'utiliser une méthode contraceptive non hormonale supplémentaire.

EFFETS SECONDAIRES:**Très fréquent (touchant plus de 1 patient sur 10)**

Rythme cardiaque rapide, maux de tête, vertiges, toux, vomissements, maux d'estomac, nausées, articulations ou muscles douloureux, perte d'appétit, faiblesse générale, fatigue, troubles du sommeil.

Fréquent (affectant moins de 1 patient sur 10)

Des contractions musculaires involontaires (parfois dans des spasmes rapides), des troubles du rythme cardiaque (allongement de l'intervalle QTc), des symptômes tels que nausées persistantes inexplicables, problèmes d'estomac, perte d'appétit ou fatigue inhabituelle (signes de problèmes hépatiques), diarrhée, marche anormale), picotement ou engourdissement des mains et des pieds), une éruption cutanée ou des démangeaisons sur la peau, l'insomnie.

Si vous ressentez un des effets mentionnés comme graves ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

SURDOSAGE:

En cas de suspicion de surdosage, une thérapie symptomatique et de soutien, qui inclurait la surveillance de l'électrocardiogramme et de l'électrocardiogramme, devrait être administrée selon le cas.

PRÉSENTATION:

Pack de 1 × 6 Soflets.

ESPACE DE RANGEMENT:

Conservé en dessous de 30°C. Protéger de la lumière.

Garder hors de portée des enfants.



FABRIQUÉ PAR:

V. S. PVT INTERNATIONAL. LTD.

Parcelles n° 17 et 18, Golden Industrial Estate,

Somnath Road, Dabel, Daman - 396 215. Inde.