

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. Nom du médicament

Nom commercial : ARTIZ FORTE TABLETS

Nom générique : Artemether 40 mg, Lumefantrine 240 mg

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé non enrobé contient :

Artéméthér 40 mg

Luméfantrine 240 mg

3. FORMULAIRE PHARMACEUTIQUE

Comprimés

Couleur jaune, forme caplet, biconvexe, comprimé non enrobé avec ligne de cassure sur une face, lisse sur la face autre côté.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Il est indiqué pour le traitement du paludisme aigu non compliqué à *Plasmodium falciparum* chez l'adulte, l'enfant et le nourrisson de 5 kg et plus.

4.2 Posologie et mode d'administration Posologie

Posologie

Mode d'administration

Pour usage oral.

Un schéma thérapeutique de six doses sur 3 jours est recommandé, comme décrit ci-dessous :
Adultes et adolescents pesant 35 kg et plus

1ère dose, au moment du diagnostic initial 2 Comprimés

2ème dose, 8 heures après la 1ère dose 2 Comprimés

3ème dose, 24 heures après la 1ère dose 2 Comprimés

4ème dose, 36 heures après la 1ère dose 2 comprimés

5ème dose, 48 heures après la 1ère dose 2 comprimés

6ème dose, 60 heures après la 1ère dose 2 comprimés

La durée du traitement dépend de l'indication et de la réponse du patient.

4.3 Contre-indications

Les comprimés d'artéméthér et de luméfantrine sont contre-indiqués dans :

- les patients atteints de paludisme grave.
- les patients qui prennent un médicament métabolisé par l'enzyme cytochrome CYP2D6 (par exemple flécaïnide, métoprolol, imipramine, amitriptyline, clomipramine).



- patients ayant des antécédents familiaux de mort subite ou d'allongement congénital de l'intervalle QTc sur les électrocardiogrammes, ou présentant toute autre condition clinique connue pour allonger l'intervalle QTc.
- les patients prenant des médicaments connus pour prolonger l'intervalle QTc. Ces médicaments comprennent :
 - les antiarythmiques de classes IA et III,
 - les neuroleptiques, les antidépresseurs,
 - certains antibiotiques dont certains agents des classes suivantes : macrolides, fluoroquinolones, antifongiques imidazole et triazole, - certains antihistaminiques non sédatifs (terfénadine, astémizole),
 - le cisapride.
- les patients ayant des antécédents d'arythmies cardiaques symptomatiques ou présentant une bradycardie cliniquement pertinente ou une insuffisance cardiaque congestive accompagnée d'une fraction d'éjection ventriculaire gauche réduite.

4.4 Mise en garde spéciale et précautions d'emploi

Comment prendre le médicament : Les comprimés d'artéméther et de luméfantrine doivent être pris avec des aliments ou des boissons riches en matières grasses comme le lait. En cas d'oubli d'une dose : essayez de vous assurer de ne manquer aucune dose. Cependant, si vous oubliez une dose de comprimés d'artéméther et de luméfantrine, prenez la dose oubliée dès que vous vous en souvenez, à moins qu'il ne soit presque l'heure de votre prochaine dose. Prenez ensuite votre prochaine dose à l'heure habituelle. Demandez conseil à votre médecin. Ne prenez pas de double dose pour compenser une dose oubliée.

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

Rifampicine : l'administration orale de rifampicine, un puissant inducteur du CYP3A4, avec les comprimés Artiz Forte a entraîné une diminution significative de l'exposition à l'artéméther, à la dihydroartémisinine (DHA, métabolite de l'artéméther) et à la luméfantrine de 89 %, 85 % et 68 %, respectivement, par rapport à valeurs d'exposition après les comprimés Artiz Forte seuls. L'utilisation concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A4 tels que la rifampine, la carbamazépine, la phénytoïne et le millepertuis est contre-indiquée avec les comprimés Artiz Forte. Kétoconazole : L'administration orale concomitante de kétoconazole, un puissant inhibiteur du CYP3A4, avec une dose unique de comprimés Artiz Forte a entraîné une augmentation modérée de l'exposition à l'artéméther, au DHA et à la luméfantrine dans une étude portant sur 15 sujets sains. Aucun ajustement posologique des comprimés Artiz Forte n'est nécessaire lorsqu'ils sont administrés avec du kétoconazole ou d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4. Cependant, en raison du risque d'augmentation des concentrations de luméfantrine pouvant entraîner un allongement de l'intervalle QT, les comprimés Artiz Forte doivent être utilisés avec prudence avec des médicaments qui inhibent le CYP3A4. Médicaments antirétroviraux : l'artéméther et la luméfantrine sont métabolisés par le CYP3A4. Les médicaments antirétroviraux, tels que les inhibiteurs de protéase et les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse, sont connus pour avoir des modèles variables d'inhibition, d'induction ou de compétition pour le CYP3A4. Par conséquent, les effets des médicaments antirétroviraux sur l'exposition à l'artéméther, le DHA et la luméfantrine sont également variables. Les comprimés Artiz Forte doivent être utilisés avec prudence chez les patients prenant des médicaments antirétroviraux, car



une diminution des concentrations d'artéméthér, de DHA et/ou de luméfántrine peut entraîner une diminution de l'efficacité antipaludique des comprimés Artiz Forte et une augmentation des concentrations de luméfántrine peut entraîner un allongement de l'intervalle QT. Utilisation antérieure de méfloquine : L'administration de trois doses de méfloquine suivies 12 heures plus tard d'un schéma thérapeutique de 6 doses de comprimés Artiz Forte chez 14 volontaires sains n'a démontré aucun effet de la méfloquine sur les concentrations plasmatiques d'artéméthér ou sur le rapport artéméthér/DHA. Cependant, l'exposition à la luméfántrine a été réduite, probablement 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 détecter une diminution de l'efficacité et la consommation alimentaire doit être encouragée avec l'administration d'Artiz Forte Tablets.

Hormonal. Contraceptifs : 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 induisait faiblement, chez l'homme, l'activité du CYP2C19, du CYP2B6 et du CYP3A. Par conséquent, les comprimés Artiz Forte peuvent potentiellement réduire l'efficacité des contraceptifs hormonaux. Il convient de conseiller aux patientes utilisant un dispositif oral, transdermique ou d'autres contraceptifs hormonaux systémiques d'utiliser une méthode contraceptive non hormonale supplémentaire.

Substrats CYP2D6 : La luméfántrine inhibe le CYP2D6 in vitro. L'administration de comprimés Artiz Forte avec des médicaments métabolisés par le CYP2D6 peut augmenter de manière significative les concentrations plasmatiques du médicament co-administré et augmenter le risque d'effets indésirables. De nombreux médicaments métabolisés par le CYP2D6 peuvent prolonger l'intervalle QT et ne doit pas être administré avec les comprimés Artiz Forte en raison de l'effet additif potentiel sur l'intervalle QT (par exemple, flécaïnide, imipramine, amitriptyline, clomipramine).

Utilisation séquentielle de quinine : une dose unique de quinine intraveineuse (10 mg/kg de poids corporel) en même temps que la dose finale d'un schéma thérapeutique de 6 doses de comprimés Artiz Forte n'a démontré aucun effet de la quinine intraveineuse sur l'exposition systémique du DHA ou de la luméfántrine. L'exposition à la quinine n'a pas non plus été modifiée. L'exposition à l'artéméthér a diminué. Cette diminution de l'exposition à l'artéméthér ne semble pas être cliniquement significative. Cependant, la quinine et les autres médicaments qui prolongent l'intervalle QT doivent être utilisés avec prudence après un traitement par les comprimés Artiz Forte en raison de la longue demi-vie d'élimination de la luméfántrine et du potentiel d'effets additifs sur l'intervalle QT ; La surveillance ECG est conseillée si l'utilisation de médicaments prolongeant l'intervalle QT est médicalement requise.

Interactions avec des médicaments connus pour prolonger l'intervalle QT Les comprimés Artiz Forte doivent être utilisés avec prudence lorsqu'ils sont co-administrés avec des médicaments susceptibles de provoquer un allongement de l'intervalle QT, tels que les antiarythmiques des classes IA et III, les neuroleptiques et les antidépresseurs, certains antibiotiques, dont certains. agents des classes suivantes : macrolides, fluoroquinolones, agents antifongiques imidazole et triazole.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse - Les comprimés Artiz Forte sont soupçonnés de provoquer de graves malformations congénitales lorsqu'ils sont administrés au cours du premier trimestre de la grossesse. Ils ne doivent donc pas être utilisés pendant les 3 premiers mois de la grossesse. S'il est possible d'utiliser d'abord une médecine alternative. Cependant, il ne doit pas être refusé dans les cas où leur vie est en danger et où aucun autre antipaludique efficace n'est disponible. Au cours des



deuxième et troisième trimestres, le traitement ne doit pas être envisagé uniquement si le bénéfice attendu pour la mère l'emporte sur le risque pour le fœtus. Allaitement – Les femmes prenant les comprimés Artiz Forte ne doivent pas allaiter pendant leur traitement. En raison de la longue demi-vie d'élimination de la luméfántrine (4 à 6 jours), il est recommandé de ne pas reprendre l'allaitement avant au moins une semaine après la dernière dose de comprimés Artiz Forte, les avantages potentiels pour la mère et l'enfant l'emportent sur les risques du traitement par Artéméthér et luméfántrine.

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

Les patients recevant Artiz Forte Comprimés doivent être avertis que des étourdissements ou une fatigue/asthénie peuvent survenir, auquel cas ils ne doivent pas conduire ni utiliser de machines.

4.8 Effets indésirables

Comme tous les médicaments, Artiz Forte Comprimés peut provoquer des effets indésirables, bien que tout le monde n'y soit pas sujet. La plupart des effets secondaires sont légers à modérés et disparaissent généralement quelques jours à quelques semaines après le traitement. Certains effets secondaires sont plus fréquemment signalés chez les enfants et d'autres chez les adultes. En cas de différence, la fréquence indiquée ci-dessous est la plus courante. Certains effets secondaires peuvent être graves et nécessiter des soins médicaux immédiats (touchant moins de 1 patient sur 1 000). Si vous présentez une éruption cutanée, un gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge avec des difficultés à avaler ou à respirer, informez-en immédiatement votre médecin. Ce sont des signes d'une réaction allergique.

4.9 Surdosage

En cas de suspicion de surdosage, un traitement symptomatique et de soutien doit être administré, le cas échéant, qui doit inclure un ECG et une surveillance du potassium sanguin.

5. Propriétés pharmacologiques

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

L'artéméthér implique une interaction avec la ferriprotoporphyrine IX (« hème »), ou ions ferreux, dans la vacuole alimentaire acide du parasite, ce qui entraîne la génération d'espèces radicalaires cytotoxiques. Le mécanisme d'action généralement accepté des antipaludiques peroxydés implique l'interaction du médicament contenant du peroxyde avec l'hème, un sous-produit de la dégradation de l'hémoglobine, dérivé de la protéolyse de l'hémoglobine. On pense que cette interaction entraîne la formation d'une gamme de radicaux potentiellement toxiques centrés sur l'oxygène et le carbone. Le mécanisme exact par lequel la luméfántrine exerce son effet antipaludique est inconnu. Cependant, les données disponibles suggèrent que la luméfántrine inhibe la formation de β -hématine en formant un complexe avec l'hémine et inhibe la synthèse des acides nucléiques et des protéines.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'artéméthér est absorbé assez rapidement, les concentrations plasmatiques maximales étant atteintes environ 2 heures après l'administration. L'absorption de la luméfántrine, un composé hautement lipophile, commence après un délai pouvant aller jusqu'à 2 heures, avec une concentration plasmatique maximale environ 6 à 8 heures après l'administration. La nourriture



améliore l'absorption de l'artéméther et de la luméfantrine : chez des volontaires sains, la biodisponibilité relative de l'artéméther a été multipliée par plus de deux, et celle de la luméfantrine par seize fois par rapport aux conditions à jeun où l'artéméther et la luméfantrine ont été pris après un repas riche en graisses. Il a également été démontré que les aliments augmentent l'absorption de la luméfantrine chez les patients atteints de paludisme, bien que dans une moindre mesure (environ le double), très probablement en raison de la plus faible teneur en matières grasses des aliments ingérés par les patients gravement malades. Les données sur les interactions alimentaires indiquent que l'absorption de la luméfantrine à jeun est très faible (en supposant une absorption de 100 % après un repas riche en graisses, la quantité absorbée à jeun serait < 10 de la dose). Les patients doivent donc être encouragés à prendre le médicament avec un régime alimentaire normal dès que la nourriture peut être tolérée.

Distribution

L'artéméther et la luméfantrine sont tous deux fortement liés aux protéines sériques humaines in vitro (97,9 % et 99,9 %, respectivement). Des valeurs de liaison comparables ont été observées chez les animaux. La distribution n'a pas été étudiée plus en détail chez l'homme, mais chez le rat, l'artéméther est bien distribué dans tout le corps, avec une certaine affinité pour la graisse brune et les glandes surrénales, tandis que la luméfantrine a une affinité pour les tissus adipeux et glandulaires et, dans une certaine mesure, pour les poumons, la rate. (en raison de l'élimination lente du tissu lymphoïde) et de la moelle osseuse.

Métabolisme

L'artéméther est rapidement et largement métabolisé (métabolisme de premier passage important) tant in vitro que chez l'homme. Les microsomes hépatiques humains métabolisent l'artéméther en dihydroartémisinine, le principal métabolite biologiquement actif (déméthylation), principalement par l'intermédiaire de l'enzyme CYP3A4/5. Ce métabolite a également été détecté chez l'homme dans VIVO. La luméfantrine est N-débutylée, principalement par le CYP3A4, dans les microsomes hépatiques humains. Chez VIVO chez l'animal (chiens et rats), la glucuronidation de la luméfantrine a lieu directement et après biotransformation oxydative. La luméfantrine in vitro inhibe de manière significative l'activité du CYP2D6 aux concentrations plasmatiques thérapeutiques.

Élimination

L'artéméther est rapidement éliminé du plasma avec une demi-vie d'élimination d'environ 2 heures. La luméfantrine est éliminée très lentement avec une demi-vie terminale de 2 à 3 jours chez les volontaires sains et de 4 à 6 jours chez les patients atteints de paludisme à falciparum. Aucune donnée sur l'excrétion urinaire n'est disponible pour l'homme. Chez le rat et le chien, l'artéméther sous forme inchangée n'a pas été détecté dans les selles et l'urine en raison de son métabolisme de premier passage rapide et élevé, mais plusieurs métabolites (non identifiés) ont été détectés dans les selles et l'urine. La luméfantrine est éliminée par la bile chez le rat et le chien, avec une excrétion principalement dans les fèces. Après administration orale chez le rat et le chien, la récupération qualitative et quantitative des métabolites dans la bile et les fèces était relativement faible, la majeure partie de la dose étant récupérée sous forme de médicament parent.

5.3 Données de sécurité préclinique

Toxicité générale :

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

Neurotoxicité

Des études chez le chien et le rat ont montré que les injections intramusculaires d'artéméther provoquent des lésions cérébrales. Ceux-ci ont été principalement observés dans les noyaux du tronc cérébral, notamment la chromatolyse, la granulation cytoplasmique éosinophile, les sphéroïdes, l'apoptose et les neurones obscurcis.

Ces lésions ont été observées chez les rats ayant reçu ces doses pendant au moins 7 jours et chez les chiens pendant au moins 8 jours, mais pas après des administrations intramusculaires de plus courte durée ni après une administration orale. L'aire sous la courbe (ASC) estimée sur 24 heures de l'artéméther après 7 jours d'administration à la dose sans effet observé est environ 7 fois ou plus supérieure à l'ASC estimée sur 24 heures de l'artéméther chez l'homme adulte.

Le seuil auditif a été affecté dès 20 Db par l'administration orale d'artéméther à des chiens dont la dose administrée était équivalente à environ 29 fois la dose clinique la plus élevée d'artéméther (160 mg/jour), sur la base de la comparaison des surfaces corporelles. La plupart des événements indésirables démontrés au niveau du système nerveux dans les études avec 6 doses d'administration étaient de faible intensité et résolus à la fin de l'étude.

Génotoxicité

Les tests in vitro et in vivo n'ont démontré aucun effet génotoxique/clastogène de l'association artéméther/luméfantrine.

Carcinogénèse

Aucune étude de cancérogénicité n'a été menée.

Etude des fonctions reproductives

Un effet embryotoxique a été démontré dans des études de toxicité sur la reproduction menées chez des rats et des lapins avec l'artéméther, un dérivé de l'artémisinine. Les dérivés de l'artémisinine sont connus pour être embryotoxiques. Avec la luméfantrine administrée seule, aucun signe de toxicité sur la reproduction ou le développement n'a été observé chez le rat et le lapin à des doses allant jusqu'à 1 000 mg/kg/jour, soit des doses au moins 10 fois supérieures à la dose quotidienne chez l'homme, sur la base d'une comparaison des surfaces corporelles. .

Des études de toxicité sur la reproduction réalisées chez le rat et le lapin avec l'association artéméther-luméfantrine ont démontré une toxicité maternelle et une augmentation des pertes post-implantation. L'artéméther a induit une augmentation des pertes post-implantatoires et de la tératogénicité (caractérisée par une faible incidence de malformations cardiovasculaires et squelettiques) chez le rat et le lapin. L'embryotoxique la dose d'artéméther chez le rat a induit des expositions à l'artéméther et à la dihydroartéminisine comparables à celles obtenues chez l'homme sur la base de l'ASC

La fertilité

L'administration d'artéméther-luméfantrine a entraîné une altération de la motilité des spermatozoïdes, des spermatozoïdes anormaux, une diminution du nombre de spermatozoïdes épididymaires, 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 découvertes pour les humains est inconnue.

Etude de toxicité chez les jeunes animaux

Une étude a évalué la neurotoxicité de l'artéméther oral chez de jeunes rats. La mortalité, les signes cliniques et la réduction des paramètres de poids corporel se sont produits particulièrement chez les jeunes rats. Malgré la toxicité systémique observée, l'artéméther n'a eu aucun effet sur aucun des tests fonctionnels effectués et il n'y a eu 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 avait aucune différence de sensibilité entre les rats légèrement plus âgés et les rats adultes. Des études cliniques ont établi l'innocuité de l'artéméther et de la luméfantrine chez les patients pesant 5 kg 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, des doses supérieures aux 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 à partir des valeurs libres calculées). Cmax) ont été observés. Les tests hERG in vitro ont montré une marge de sécurité > 100 pour l'artéméther et la dihydroartémisinine. La CI 50 hERG était de 8,1 µM pour la luméfantrine et de 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 être exclu chez l'homme. Pour les effets chez l'homme, voir les sections 4.3, 4.4 et 5.1.

6. Données pharmaceutiques

6.1 Liste des excipients

Lactose, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de silicium colloïdal, Bronopol, talc purifié, stéarate de magnésium, méthylparabène de sodium, propylparabène de sodium, glycolate d'amidon sodique, couleur jaune coucher de soleil, eau purifiée *, alcool isopropylique *, chlorure de méthylène *

6.2 Incompatibilités:

Aucun connu

6.3 Durée de conservation:

36 mois à compter de la date de fabrication



6.4 Précautions particulières de stockage

Conserver à une température inférieure à 30°C, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

Garder hors de la portée des enfants

6.5 Nature et contenu du contenant :

Un blister Alu-Pvc de 2X6 comprimés chacun est emballé dans une boîte en carton avec la notice.

6.6 Special precautions for disposal and handling

pas d'exigences particulières

7. Nom du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché:

ALICE PHARMA PVT. LTD.

Adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché:

BOUTIQUE N°1, TOUR YASHWANT
SANPADA, SECTEUR - 1
NAVI MUMBAI,
DIST-THANE - 400704
Taluka : SANPADA.
Quartier : THANE

Fabricant Nom de l'entreprise:

ALICE PHARMA PVT. LTD.

Adresse de l'entreprise du fabricant:

201, Navneet Darshan, 16/2 Old Palasia,
Indore – 452 001 (député)
Chez -275 Secteur « F »
Route de Sanwar, Indore (MP)

8. Numéro d'autorisation de mise sur le marché

AMM N°7170/08

9. Date de première autorisation/renouvellement d'autorisation

30/09/2018

10. Date de révision du texte

DEC 2023

