

	RENA EXPORTS PRIVATE LIMITED
	PALUCURE DT 80/480 (Artemether 80 mg & Lumefantrine 480 mg Dispersible Tablets)
Module-1	ADMINISTRATIVE INFORMATION

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. NOM DU PRODUIT

PALUCURE DT 80/480

[Artéméther 80 mg & Luméfantrine 480 mg Comprimés dispersible]

2. Composition qualitative et quantitative

Chaque comprimé dispersible contient

Artéméther80 mg

Luméfantrine USP.... 480 mg

Colour: Tartrazine

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. forme pharmaceutique

Comprimés dispersibles

Comprimés dispersibles non enrobés de couleur jaune, allongés, biconvexes, sécables sur une face

4. Données cliniques

4.1 Indications Thérapeutiques

Artemether & Lumefantrine est indiqué pour le traitement du paludisme aigu non compliqué dû au *Plasmodium falciparum* chez les adultes et les enfants

Il convient de tenir compte des directives officielles concernant l'utilisation appropriée des agents antipaludiques.

	RENA EXPORTS PRIVATE LIMITED
	PALUCURE DT 80/480 (Artemether 80 mg & Lumefantrine 480 mg Dispersible Tablets)
Module-1	ADMINISTRATIVE INFORMATION

4.2 Posologie et mode d'administration

Pour usage oral

Les comprimés d'artémether et de luméfantrine 80/480 doivent être pris avec des boissons riches en matières grasses ou des boissons comme le lait. Les patients doivent être encouragés à reprendre une alimentation normale dès que la nourriture peut être tolérée car cela améliore l'absorption de l'artemther et de la luméfantrine. En cas de vomissements dans l'heure qui suit l'administration, une dose répétée doit être prise.

Poids en Kg	Nombre total de comprimés	Schéma posologique					
		Jour 1		Jour 2		Jour 3	
		0 h	8 h	20 h	32 h	44 h	56 h
35 kg et plus	6	1	1	1	1	1	1

Deuxième dose à prendre strictement 8 heures après la première dose. Mieux pris avec des aliments riches en matières grasses ou des boissons comme le lait.

Mode d'emploi:

Disperser le comprimé dans une cuillerée à soupe (15 ml) d'eau tiède avant administration

4.3 Contre-indications

Artemether & Lumefantrine est contre-indiqué dans :

- Patients présentant une hypersensibilité connue aux substances actives ou à l'un des excipients
- Patients atteints de paludisme grave.
- Patients prenant un médicament métabolisé par l'enzyme cytochrome CYP2D6 (par exemple métoprolol, imipramine, amitriptyline, clomipramine).
- Patients avec des antécédents familiaux de mort subite ou d'allongement congénital de l'intervalle QTc sur les électrocardiogrammes, ou avec toute autre maladie clinique connue pour allonger l'intervalle QTc.
- Patients prenant des médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc (proarythmiques). Ces médicaments comprennent :
 - Antiarythmiques des classes IA et III,
 - neuroleptiques, antidépresseurs,
 - certains antibiotiques dont certains agents des classes suivantes : macrolides, fluoroquinolones, antifongiques imidazolés et triazolés,
 - certains antihistaminiques non sédatifs (terfénadine, astémizole),
 - Cisapride.
 - Flécaïnide

	RENA EXPORTS PRIVATE LIMITED
	PALUCURE DT 80/480 (Artemether 80 mg & Lumefantrine 480 mg Dispersible Tablets)
Module-1	ADMINISTRATIVE INFORMATION

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Les comprimés dispersibles d'artéméther et de luméfántrine ne doivent pas être utilisés au cours du premier trimestre de la grossesse dans des situations où d'autres antipaludéens appropriés et efficaces sont disponibles.

Il n'a pas été évalué pour le traitement du paludisme grave, y compris les cas de paludisme cérébral ou d'autres manifestations graves telles que l'œdème pulmonaire ou l'insuffisance rénale.

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

Artemether & luméfántrine 80/480 comprimé ne doit pas être utilisé chez les patients prenant des médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc), car les effets peuvent être additifs et augmenter le risque d'arythmie cardiaque.

Interaction avec d'autres antipaludéens

Artemether & luméfántrine 80/480 comprimé ne doit pas être administré en même temps qu'un autre agent antipaludique. De plus, en raison de la propension de certains agents antipaludiques à allonger l'intervalle QTc, la prudence est recommandée lors de l'administration d'Artemether & luméfántrine 80/480 comprimé à des patients chez qui il peut encore y avoir des concentrations détectables de ces médicaments dans le plasma suite à des traitements antérieurs..

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

Chez les patients précédemment traités par halofantrine, Artemether & luméfántrine 80/480 comprimé doit être administré au moins un mois après la dernière dose d'halofantrine en raison de la longue demi-vie d'élimination de l'halofantrine et des effets additifs/synergiques potentiels sur l'intervalle QT.

Interaction avec les enzymes CYP450

Des études chez l'homme ont démontré que les artémisinines ont une certaine capacité à induire le CYP3A4 et le CYP2C19 et à inhiber le CYP2D6 et le CYP1A2. Bien que l'ampleur des changements

	RENA EXPORTS PRIVATE LIMITED
	PALUCURE DT 80/480 (Artemether 80 mg & Lumefantrine 480 mg Dispersible Tablets)
Module-1	ADMINISTRATIVE INFORMATION

ait été généralement faible, il est possible que ces effets modifient la réponse thérapeutique ou le profil d'innocuité des médicaments qui sont principalement métabolisés par ces enzymes.

La luméfantrine s'est avérée inhiber le CYP2D6 in vitro. Cela peut être d'une importance clinique particulière pour les composés à faible indice thérapeutique.

Interaction avec l'inhibiteur du CYP450 3A4

Ketoconazole: l'artéméther et la luméfantrine sont métabolisés principalement par l'enzyme cytochrome CYP3A4 et n'inhibent pas cette enzyme aux concentrations thérapeutiques. L'administration orale concomitante de kétoconazole et d'artéméther/luméfantrine a entraîné une légère augmentation (2 fois) de l'exposition à l'artéméther, au DHA et à la luméfantrine chez des sujets adultes sains. Cette augmentation de l'exposition à la combinaison antipaludique n'a pas été associée à une augmentation des effets secondaires ou à des modifications des paramètres électrocardiographiques. L'adaptation de la dose de Palucure DT 80/480 n'est pas considérée comme nécessaire lorsqu'il est administré en concomitance avec du kétoconazole ou d'autres antifongiques azolés, mais ces associations doivent être utilisées avec prudence.

Médicaments de traitement du VIH

Inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse du VIH (NTRI, p. ex. abacavir, emtricitabine, lamivudine, ténofovir [TDF ou TAF], zidovudine.)

La co-administration n'a pas été étudiée, mais sur la base du métabolisme et de la clairance, une interaction cliniquement significative est peu probable.

Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) du VIH :

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

Névirapine : la luméfantrine est principalement métabolisée par le CYP3A4. Lors de la co-administration avec l'artéméther/luméfantrine avec la névirapine, les ASC de l'artéméther et de la dihydroartémisinine ont diminué. Dans une étude croisée, l'exposition à la luméfantrine a été réduite de 20 % et la luméfantrine a réduit l'exposition à la névirapine de 46 %. Utiliser avec précaution.

	RENA EXPORTS PRIVATE LIMITED
	PALUCURE DT 80/480 (Artemether 80 mg & Lumefantrine 480 mg Dispersible Tablets)
Module-1	ADMINISTRATIVE INFORMATION

Rilpivirine: La co-administration n'a pas été étudiée mais sur la base du métabolisme et de la clairance, une interaction pharmacocinétique est peu probable. La rilpivirine doit être utilisée avec prudence lorsqu'elle est co-administrée avec un médicament présentant un risque potentiel d'allongement de l'intervalle QT.

Inhibiteurs de la protéase du VIH (IP)

Atazanavir : la co-administration peut augmenter les taux plasmatiques d'artémisinines et de luméfantine. Il a été démontré que la luméfantine et l'atazanavir prolongent l'intervalle QT.

Darunavir: La co-administration peut augmenter les concentrations plasmatiques d'artémisinines et de luméfantine.

Lopinavir/ritonavir: Les données d'études cliniques et de modèles de population suggèrent que la co-administration de lopinavir/ritonavir et d'artémether diminue l'exposition à la dihydroartémisinine (le métabolite biologiquement actif) d'environ 40 à 60 %. L'ASC de la luméfantine a été significativement augmentée de 2,3 fois et il y avait une tendance à l'augmentation de la C_{max} (1,4 fois). La signification clinique de ces effets opposés sur l'artémether et la luméfantine n'est pas claire. Il a été démontré que la luméfantine et le lopinavir prolongent l'intervalle QT.

Ritonavir: La co-administration peut augmenter les taux plasmatiques d'artémisinines et de luméfantine, car les deux sont métabolisés par le CYP3A4. La prudence est recommandée.

Inhibiteurs du transfert de brin de l'intégrase du VIH (INSTI)

Dolutegravir, Raltegravir: La co-administration n'a pas été étudiée mais sur la base des profils de métabolisme/élimination et de toxicité, il y a peu de potentiel d'interaction.

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

potentialisateur pharmacocinétique

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

Antiviraux contre l'hépatite B ou C

	RENA EXPORTS PRIVATE LIMITED
	PALUCURE DT 80/480 (Artemether 80 mg & Lumefantrine 480 mg Dispersible Tablets)
Module-1	ADMINISTRATIVE INFORMATION

La co-administration n'a pas été étudiée. Dans de nombreux cas, une interaction cliniquement significative semble peu probable. Consulter toutefois le résumé des caractéristiques produit du médicament recherché.

4.6 Grossesse et allaitement

L'artéméther & luméfantrine 80/480 comprimé n'est pas recommandé pendant le premier trimestre de la grossesse dans les situations où d'autres antipaludéens adaptés et efficaces sont disponibles. Cependant, il ne doit pas être refusé dans des situations mettant la vie en danger, lorsqu'aucun autre antipaludéen efficace n'est disponible. Au cours des deuxième et troisième trimestres, un traitement Artemether & luméfantrine 80/480 doit être envisagé si le bénéfice attendu pour la mère l'emporte sur le risque pour le fœtus.

Allaitement

Les données animales suggèrent une excrétion dans le lait maternel, mais aucune donnée n'est disponible chez l'homme. Les femmes prenant Artemether & luméfantrine 80/480 ne doivent pas allaiter pendant leur traitement. En raison de la longue demi-vie d'élimination de la luméfantrine (2 à 6 jours), il est recommandé de ne pas reprendre l'allaitement avant au moins une semaine après la dernière dose d'Artemether & luméfantrine 80/480 sauf si des bénéfices potentiels pour la mère et l'enfant l'emportent sur les risques du traitement Artemether & luméfantrine 80/480.

La fertilité

Il n'y a pas d'information sur les effets de l'Artemether & luméfantrine 80/480 sur la fertilité humaine

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

Les patients recevant Palucure DT 80/480 doivent être avertis que des étourdissements, de la fatigue ou une asthénie peuvent survenir, auquel cas leur capacité à conduire des véhicules ou à utiliser des machines peut être altérée.

4.8 Effets indésirables

L'innocuité de l'artéméther/luméfantrine a été évaluée chez les adultes, les adolescents et les enfants dans des essais cliniques avec plus de 3500 patients.

Les effets indésirables signalés dans les études cliniques et l'expérience après commercialisation sont énumérés ci-dessous en fonction de la classe de systèmes d'organes.

Les effets indésirables sont classés sous des rubriques de fréquence en utilisant la convention de fréquence MedDRA :

Très fréquent ($\geq 1/10$) Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)

Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) Rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) Très rare ($< 1/10\ 000$)

Inconnu (ne peut être estimé à partir des données disponibles).

	RENA EXPORTS PRIVATE LIMITED
	PALUCURE DT 80/480 (Artemether 80 mg & Lumefantrine 480 mg Dispersible Tablets)
Module-1	ADMINISTRATIVE INFORMATION

Tableau 1 : Fréquence des effets indésirables

	Adultes et adolescents de plus de 12 ans	Nourrissons et enfants de 12 ans et moins (estimations de l'incidence *)
Troubles cardiaques		
Palpitations	Très fréquent	Peu fréquent
QT prolongé à l'électrocardiogramme	Peu fréquent	rare
Troubles du système nerveux		
Mal de tête	Très fréquent	Fréquent
Vertiges	Très fréquent	Fréquent
Troubles de la marche	Peu fréquent	--
Ataxie, hypoesthésie	Peu fréquent	--
Mouvements cloniques	Fréquent	Peu fréquent
Somnolence	Peu fréquent	Peu fréquent
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Toux	Fréquent	Très fréquent
Troubles gastro-intestinaux		
Vomissement	Très fréquent	Très fréquent
Douleur abdominale	Très fréquent	Fréquent
Nausée	Très fréquent	Fréquent
Diminution de l'appétit	Très fréquent	Très fréquent
Diarrhée	Fréquent	Fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
Éruption cutanée	Fréquent	Fréquent
Prurit	Fréquent	Peu fréquent
Urticaire	Peu fréquent	Peu fréquent
Arthralgie	Très fréquent	Fréquent
Myalgie	Très fréquent	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Asthénie	Très fréquent	Fréquent
Fatigue	Très fréquent	Fréquent
Troubles du système immunitaire		
Hypersensibilité	Inconnu	Rare

	RENA EXPORTS PRIVATE LIMITED
	PALUCURE DT 80/480 (Artemether 80 mg & Lumefantrine 480 mg Dispersible Tablets)
Module-1	ADMINISTRATIVE INFORMATION

Troubles du système sanguin et lymphatique		
Anémie hémolytique retardée *	Inconnu	Inconnu
Affections hépatobiliaires		
Tests de la fonction hépatique anormaux	Peu fréquent	Fréquent
Troubles psychiatriques		
Les troubles du sommeil	Très fréquent	Peu fréquent

* Ces effets indésirables ont été rapportés au cours de l'expérience post-commercialisation. Étant donné que ces effets signalés spontanément proviennent d'une population de taille incertaine, il est difficile d'estimer leur fréquence.

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

	RENA EXPORTS PRIVATE LIMITED
	PALUCURE DT 80/480 (Artemether 80 mg & Lumefantrine 480 mg Dispersible Tablets)
Module-1	ADMINISTRATIVE INFORMATION

4.9 Surdosage

L'expérience de surdosage avec l'artéméther et la luméfantrine est limitée. En cas de suspicion de surdosage, un traitement symptomatique et de soutien doit être administré selon les besoins, qui doivent inclure la surveillance de l'ECG et des électrolytes sériques.

5. Propriétés pharmacologiques

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique : antipaludéens, schizontocide sanguin,
Code ATC : P01BF01.

Les comprimés dispersibles d'artéméther et de luméfantrine comprennent un ratio fixe de 1:6 parties d'artéméther et de luméfantrine, respectivement. Le site d'action antiparasitaire des deux composants est la vacuole alimentaire du parasite du paludisme, où on pense qu'ils interfèrent avec la conversion de l'hème, un intermédiaire toxique produit lors de la dégradation de l'hémoglobine, en hémozoïne non toxique, pigment du paludisme. On pense que la luméfantrine interfère avec le processus de polymérisation, tandis que l'artéméther génère des métabolites réactifs en raison de l'interaction entre son pont peroxyde et le fer hémunique. L'artéméther et la luméfantrine ont tous deux 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 avec des concentrations plasmatiques maximales atteintes environ 2 heures après l'administration. L'absorption de la luméfantrine, un composé hautement lipophile, commence après un temps de latence allant 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.

Distribution

L'artéméther et la luméfantrine sont tous deux fortement liés aux protéines sériques humaines in vitro (95,4 % et 99,7 %, respectivement). La dihydroartémisinine (DHA) est également liée aux protéines sériques humaines (47% à 76%). La liaison des protéines aux protéines plasmatiques humaines est linéaire.

Biotransformation/Métabolisme

L'artéméther est rapidement et largement métabolisé (métabolisme de premier passage important). Les microsomes hépatiques humains métabolisent l'artéméther en dihydroartémisinine, principal métabolite biologiquement actif (déméthylation), principalement par l'enzyme CYP3A4/5.

Élimination

	RENA EXPORTS PRIVATE LIMITED
	PALUCURE DT 80/480 (Artemether 80 mg & Lumefantrine 480 mg Dispersible Tablets)
Module-1	ADMINISTRATIVE INFORMATION

L'artéméthér et le DHA sont rapidement éliminés 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 dû au *Plasmodium falciparum*. Les caractéristiques démographiques telles que le sexe et le poids ne semblent pas avoir d'effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique de l'artéméthér et de la luméfantrine.

5.3 Données de sécurité précliniques

Toxicité générale

Les principaux changements observés dans les études de toxicité à doses répétées étaient associés à l'action pharmacologique attendue sur les érythrocytes, accompagnée d'une hématopoïèse secondaire réactive.

Fertilité

L'administration d'artéméthér-luméfantrine a entraîné une altération de la motilité des spermatozoïdes, des spermatozoïdes anormaux, une réduction du nombre de spermatozoïdes épидидymaires, une augmentation du poids des testicules et une embryotoxicité ; d'autres effets sur la reproduction (diminution des implants et des embryons viables, augmentation des pertes préimplantatoires) ont également été observés. La dose sans effet indésirable pour la fertilité était de 300 mg/kg/jour. La pertinence de cette découverte chez l'homme est inconnue.

6. Données pharmaceutiques

6.1 Liste des excipients

Amidon de maïs
Cellulose microcristalline
Hydrogénophosphate de calcium
Dioxyde de silicium colloïdal
Croscarmellose sodique
Glycolate d'amidon sodique
Couleur lac tartrazine
Poudre sèche Essence Cerise
Sucralose
Stéarate de magnésium
Talc purifié

	RENA EXPORTS PRIVATE LIMITED
	PALUCURE DT 80/480 (Artemether 80 mg & Lumefantrine 480 mg Dispersible Tablets)
Module-1	ADMINISTRATIVE INFORMATION

6.2 Incompatibilités

N'est pas applicable.

6.3 Durée de conservation

36 mois

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C. Protégez de la lumière et de l'humidité

6.5 Nature et contenu du récipient

Une boîte contient 1 plaquettes thermoformées Alu/Alu de 6 comprimés chacun accompagnés d'une notice

6.6 Précautions particulières d'élimination

Après un traitement réussi, les comprimés restants doivent être jetés ou retournés au pharmacien.

7. Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

M/s. Rena Exports Private Limited
411/412, Hub Town Viva, Near W.E.H.,
Shankarwadi, Jogeshwari (E),
Mumbai-400060
www.renaexports.com

Fabricant:

M/s. Synokem Pharmaceuticals Limited
Plot No.35-36, Sector-6A, Integrated Industrial Estate,
(SIDCUL) Ranipur(BHEL), Haridwar-249403, Uttarakhand (India).

8. Numéro(s) d'autorisation de mise sur le marché

- N'est pas applicable

9. Numéro(s) d'autorisation de mise sur le marché

- N'est pas applicable