

1.4.2 RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Laritem DT 20/120

Comprimés d'artéméthér 20 mg et Luméfantrine 120 mg Dispersible

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Laritem DT 20/120

Comprimés d'artéméthér 20 mg et Luméfantrine 120 mg Dispersible

Chaque comprimé dispersible contient:

Artéméthér Ph.Int 20mg

Luméfantrine Ph.Int 120mg

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Ce médicament est à usage pédiatrique uniquement.

Artéméthér et de luméfantrine dispersible comprimés est indiqué pour le traitement des enfants et des nourrissons atteints d'infections aiguës, sans complication due à *Plasmodium falciparum* ou des infections mixtes, y compris *P. falciparum*. Artéméthér et de luméfantrine dispersible Les comprimés peuvent être utilisés pour l'auto-administration, comme le traitement de réserve d'urgence en cas de suspicion d'infection paludéenne, quand aucun médecin ne peut être atteint dans les 24 heures ou le médicament ne sont pas disponibles localement.

Artéméthér et de luméfantrine dispersible comprimés est efficace contre les médicaments sensibles et résistantes aux médicaments *P. falciparum*, et il est donc également recommandé pour les infections de paludisme acquises dans les zones où les parasites peuvent être résistantes à d'autres antipaludéens. Il faut tenir compte des recommandations officielles et aux recommandations locales basées sur la prévalence de la résistance aux antipaludéens. Les directives officielles sont celles émises par l'OMS et par les autorités sanitaires.

1.4.2 RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

4.2 Posologie et mode d'administration

Artéméther et de luméfantrine dispersible Les comprimés ne sont pas recommandés pour les enfants de moins de poids corporel de 5 kg en raison d'un manque de données sur la sécurité et l'efficacité.

Les comprimés dispersibles pour l'administration orale. Le comprimé dispersible (s) à une dose doit être agitée dans une petite quantité d'eau (environ 10 ml par comprimé), de sorte que la substance active peut être mieux dispersés avant que la suspension est ivre. Remuer doucement et administrer immédiatement au patient. Versez un peu plus d'eau (environ 10 ml) dans le verre et donne immédiatement au patient. Nourriture ou des boissons (comme le lait) qui sont riches en matières grasses doivent être consommés après l'ingestion de la dose, même si les patients atteints de paludisme aigu sont souvent opposés à la nourriture. Les patients devraient être encouragés à reprendre une alimentation normale le plus tôt possible, car cela améliore l'absorption de l'artéméther et de luméfantrine.

En cas de vomissements dans l'heure d'administration, une dose de répétition doit être prise. Le comprimé dispersible est indiqué que pour les nourrissons et les enfants. Une formulation de comprimé séparée est disponible pour les adolescents et les adultes. Le traitement doit être administré au moment du diagnostic initial ou à l'apparition des symptômes. Dosage pour le traitement et le traitement de réserve d'urgence un calendrier de traitement standard de 3 jours, avec un total de 6 doses, est recommandée comme suit:

Posologie chez les nourrissons et les enfants ! 12 ans de ageweighing entre 5 kg et <35 kg

5 à <15 kg de poids corporel

Un comprimé dispersible de Artemether 20 mg et luméfantrine 120 mg au moment du diagnostic initial ou dès que les symptômes apparaissent, un comprimé dispersible de Artemether 20 mg et luméfantrine à nouveau 120 mg au bout de 8 heures, puis un comprimé dispersible de Artemether 20 mg et luméfantrine 120 mg deux fois par jour

1.4.2 RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

(le matin et le soir) sur chacun des deux jours suivants (durée totale se compose de 6 comprimés dispersibles).

15 à <25 kg de poids corporel

Deux comprimés dispersibles de l'artéméter 20 mg et luméfantrine 120 mg en une seule dose au moment du diagnostic initial ou dès que les symptômes apparaissent, deux comprimés dispersibles de l'artéméter 20 mg et luméfantrine 120 mg au bout de 8 heures, puis deux comprimés dispersibles deux fois par jour de l'artéméter et la luméfantrine 20 mg 120 mg (le matin et le soir) sur chacun des deux jours suivants (durée totale comprend 12 comprimés dispersibles de l'artéméter et la luméfantrine 20 mg 120 mg).

25 à <35 kg de poids corporel

Trois comprimés dispersibles de l'artéméter 20 mg et luméfantrine 120 mg en une seule dose au moment du diagnostic initial ou dès que les symptômes apparaissent, trois comprimés dispersibles de l'artéméter 20 mg et luméfantrine 120 mg de nouveau au bout de 8 heures, puis trois comprimés dispersibles de l'artéméter 20 mg et 120 mg luméfantrine deux fois par jour (le matin et le soir) sur chacun des deux jours suivants (durée totale se compose de 18 comprimés dispersibles).

Posologie chez les patients ayant une fonction rénale ou hépatique

Aucune étude spécifique n'a été réalisée chez ces patients. Aucune recommandation d'ajustement de dose spécifiques peuvent être faites pour ces patients (voir rubriques 4.3 et 4.4). La plupart des patients présente aiguë du paludisme avec un certain degré d'insuffisance hépatique. Dans les essais cliniques, le profil d'événements indésirables ne différait pas chez les patients atteints et ceux sans insuffisance hépatique (voir rubrique 4.4). De plus, des anomalies de base dans les tests de la fonction hépatique améliorée dans presque tous les patients après le traitement avec des comprimés artéméter et de luméfantrine.

Les nouvelles infections et recrudescences

Les données pour un nombre limité de patients montrent que les infections nouvelles et recrudescences peuvent être traités avec un deuxième cours d'artemether et de luméfantrine dispersible comprimés.

1.4.2 RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

4.3 CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients. une insuffisance hépatique ou rénale sévère (voir rubrique 4.4). Les patients atteints de paludisme grave selon la définition de l'OMS.

Premier trimestre de la grossesse dans des situations où d'autres antipaludéens appropriés et efficaces sont disponibles (voir également la section 4.6).

Les patients ayant des antécédents familiaux d'allongement congénital de l'intervalle QTc ou mort subite, ou avec tout autre état clinique connu pour allonger l'intervalle QTc, comme les patients ayant des antécédents de troubles du rythme cardiaque symptomatique, bradycardie cliniquement pertinente ou d'une maladie cardiaque grave.

Les patients qui prennent des médicaments qui prolongent l'intervalle theQTc, comme classe III antiarythmiques, Ia et les neuroleptiques, les antidépresseurs, certains antibiotiques (y compris certains agents dans les catégories suivantes:

les macrolides, les fluoroquinolones, les imidazoles et les triazoles), des agents antifongiques, certains antihistaminiques non sédatifs (terfénadine, astémizole et cisapride). Les patients présentant des troubles connus de l'équilibre électrolytique, par exemple hypokaliémie ou hypomagnésémie. Les patients qui prennent des médicaments métabolisés par le cytochrome CYP2D6 (par exemple: flécaïnide, métoprolol, imipramine, l'amitriptyline, cloimipramine).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

Artéméther et de luméfantrine comprimés ont pas été évalués pour la prophylaxie et ne sont donc pas indiqué pour cette utilisation.

Artéméther et de luméfantrine comprimés n'a pas été étudié dans le traitement du paludisme cérébral ou d'autres manifestations graves de paludisme grave, y compris un œdème pulmonaire ou d'insuffisance rénale.

Le paludisme grave

En plus du manque d'expérience clinique, l'utilisation des comprimés artéméther et de luméfantrine dans de tels cas est à déconseiller pour des raisons pharmacocinétiques

1.4.2 RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

(la biodisponibilité de l'artéméther et, en particulier, de la luméfantrine est incertaine chez les patients avec une parasitémie élevée et peu ou pas l'apport alimentaire) .

Artéméther et de luméfantrine comprimés n'a pas été évalué et n'est pas indiqué, le traitement du paludisme à *P. vivax*, *P. malariae* ou *P. ovale*, bien que certains patients dans les études cliniques ont co-infection par *P. falciparum* et *P. vivax* à comprimés baseline. Artemether et luméfantrine sont actifs contre les stades sanguins de *P. vivax*, mais pas contre hypnozoïtes (= forme dormante / état dormant dans des hépatocytes). Comme d'autres antipaludéens (par exemple halofantrine, quinine, quinidine), artéméther et

Luméfantrine Les comprimés peuvent prolonger l'intervalle QTc, même si aucun effet clinique indésirable imputable à l'allongement du QTc (par exemple syncopes, mort subite) a été signalé (voir rubrique 5.1).

Artéméther et de luméfantrine dispersible comprimés n'a pas été étudié pour l'efficacité et la sécurité chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère ou une insuffisance rénale, et par conséquent aucune recommandation ne peut être pour ces populations de patients.

Les patients qui restent opposés à la nourriture pendant le traitement doivent être étroitement surveillés. Le risque de récurrence de la maladie peut être plus. Si l'état du patient se détériore au cours du traitement avec l'artéméther et de luméfantrine

Les comprimés dispersibles, le traitement antipaludéen alternatif doit être démarré sans délai. Dans de tels cas, il est recommandé une surveillance ECG et des mesures devraient être prises pour corriger les perturbations de l'électrolyte. Après le traitement des infections mixtes dont *P. vivax*, le suivi du traitement doit être donnée afin d'éliminer les formes de exoérythrocytaires vivax.

La prudence est nécessaire si d'autres médicaments sont administrés en concomitance.

Les patients traités de façon concomitante avec d'autres antipaludéens

Les données sur la sécurité et l'efficacité sont limitées, et artéméther et de luméfantrine Les comprimés doivent donc pas être administré en même temps que d'autres antipaludéens à moins qu'il n'y a pas d'autre option de traitement. La longue demi-vie d'élimination de la luméfantrine doit être pris en compte lors de l'administration de la quinine chez les patients préalablement traités par artéméther et comprimés

1.4.2 RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

luméfantrine. L'ECG doit être étroitement surveillée dans ce cas, ainsi que lorsque les comprimés artéméther et de luméfantrine est administré après le traitement par quinine, en raison d'un additif possible prolongation de l'intervalle QTc qui a été observé chez les sujets sains.

Les patients traités précédemment avec d'autres antipaludéens

Les comprimés doivent artéméther et luméfantrine être administré après le traitement par la méfloquine, il est particulièrement important de veiller à ce que l'artéméther et de luméfantrine comprimés est pris avec des aliments que les niveaux de luméfantrine peuvent par ailleurs être insuffisante.

Chez les patients préalablement traités par halofantrine, comprimés artéméther et de luméfantrine doit être administrée au plus tôt un mois après la dernière dose de halofantrine (voir rubrique 4.5).

Les patients traités de façon concomitante avec d'autres médicaments

Artéméther et de luméfantrine dispersible Les comprimés ne doivent pas être administrés en concomitance avec des médicaments métabolisés par le CYP2D6 (voir rubrique 4.3)

De plus, la prudence est requise lors de la combinaison artéméther et de luméfantrine Les comprimés dispersibles avec des substrats, des inhibiteurs ou inducteurs du CYP3A4 comme les effets thérapeutiques de certains médicaments peuvent être modifiés (voir sections 4.5 et 5.2).

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

Les mécanismes des interactions pharmacologiques et pharmacocinétiques ne sont pas tous connus. L'artéméther et la luméfantrine sont des substrats de CYP3A4. L'administration de inducteurs ou inhibiteurs de CYP3A4 peut donc conduire à une augmentation ou une diminution de l'exposition à la luméfantrine et artéméther.

D'autres interactions avec isoenzymes du CYP450

Luméfantrine a été trouvée pour inhiber CYP2D6 in vitro. Cela pourrait être la pertinence clinique particulière pour les substances ayant un index thérapeutique étroit. L'administration concomitante de artéméther et de luméfantrine dispersible comprimés avec des médicaments métabolisés par cette isoenzyme (par exemple, les

1.4.2 RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

neuroleptiques et les antidépresseurs tricycliques) est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

L'induction d'enzymes CYP450

Alors que les études in vitro avec artéméther à des concentrations thérapeutiques n'a révélé aucune inhibition significative avec des enzymes CYP450, artéméther et dihydroartémisinine (DHA) ont été signalés à avoir un léger effet inducteur sur l'activité de l'isoenzyme CYP3A4. Bien que les changements ont été généralement faibles et ne sont pas susceptibles de poser des problèmes dans la population générale des patients, l'induction peut modifier les CYP3A4 effets thérapeutiques des médicaments qui sont principalement métabolisés par cette classe d'enzymes. Trois études d'interaction pharmacocinétique et pharmacodynamique spécifiques avec le kétoconazole (un puissant inhibiteur de la CYP3A4), la méfloquine et la quinine ont été menées chez des volontaires sains.

Interactions avec des médicaments antipaludéens

Les patients qui doivent recevoir artéméther et de luméfantrine dispersible Les comprimés peuvent avoir été préalablement traités avec d'autres antipaludéens. Les interactions avec la méfloquine et la quinine ont donc été étudiés chez des volontaires sains.

l'administration orale séquentielle de mefloquine avant artéméther et la luméfantrine Dispersible Tablets n'a eu aucun effet sur les concentrations plasmatiques de l'artéméther ou le rapport de l'artéméther / dihydroartémisinine (DHA), mais il y avait une réduction significative (approximativement 30 à 40%) de la concentration plasmatique (C_{max} et AUC) de la luméfantrine raison de la diminution d'absorption maximum, éventuellement secondaire à une diminution induite par la méfloquine dans la production de bile. Les patients doivent être informés en particulier pour compenser cette diminution de la biodisponibilité en mangeant quelque chose lors de la prise artéméther et de luméfantrine dispersible comprimés. En règle générale, par conséquent, l'administration combinée d'artemether et de luméfantrine dispersible Les comprimés et la méfloquine doit être évité. Dans une étude d'interaction médicamenteuse chez des sujets sains, l'administration de comprimés artéméther et de luméfantrine seuls 14 sujets n'a eu aucun effet sur l'intervalle QTc, en perfusion intraveineuse de quinine seule dans 14 autres sujets a provoqué un allongement

1.4.2 RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

transitoire de l'intervalle QTc, qui était compatible avec la cardiotoxicité connue de quinine. Cet effet a été légèrement, mais significativement plus grande lorsque la quinine a été perfusé après comprimés artéméther et de luméfantrine dans 14 sujets supplémentaires. L'administration préalable de comprimés artéméther et de luméfantrine semble donc augmenter le risque de QTc prolongation associée à l'administration intraveineuse de quinine.

l'administration intraveineuse concomitante de quinine (10 mg / kg de poids corporel) avec des comprimés artéméther et la luméfantrine n'a eu aucun effet sur les concentrations plasmatiques de luméfantrine ou quinine. Les concentrations plasmatiques de l'artéméther et de DHA semblent être plus faible. Dans une étude clinique (réalisée en Thaïlande), artéméther et de luméfantrine comprimés a été remis à des patients adultes qui n'avaient pas répondu à la méfloquine ou la quinine. 121 patients ont reçu l'artéméther et la luméfantrine Comprimés sans aucun traitement antipaludéen précédente, alors que dans 34 et 9 patients, respectivement, les taux sanguins de quinine ou la méfloquine étaient mesurables au début de l'étude. Ces patients ont montré la sécurité et les profils pharmacocinétiques pour comprimés artéméther et de luméfantrine similaires à ceux des patients qui n'avaient pas des niveaux détectables d'autres antipaludéens.

Interaction avec un inhibiteur de CYP450 3A4 (kétoconazole)

Les deux artéméther et la luméfantrine sont métabolisés principalement par le CYP3A4, et à des concentrations thérapeutiques ne pas inhiber cette enzyme. Chez les sujets adultes en bonne santé, l'administration orale concomitante de kétoconazole avec artéméther et de luméfantrine

Les comprimés conduit à une augmentation modeste (2-fold!) De l'exposition: artéméther (+ 130% de l'ASC et de + 116% à C), DHA (+ 51% et + 37%, respectivement), et la luméfantrine (+ 61% et + 28%, max respectivement). Cette augmentation de l'exposition à la combinaison antipaludéen n'a pas été associée à des effets indésirables accrus ou des changements de paramètres électrocardiographiques. Sur la base de cette étude, l'ajustement de la dose d'artemether et de luméfantrine dispersible Les comprimés ne sont pas jugé nécessaire chez P. falciparum patients du

1.4.2 RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

paludisme donné kétoconazole ou d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4 de façon concomitante.

Interaction avec des médicaments antirétroviraux

Il n'y a pas eu d'études formelles d'interactions entre les comprimés artéméther et de luméfantrine et les médicaments antirétroviraux.

La prudence est requise lors de l'utilisation artéméther et la luméfantrine Dispersible comprimés de façon concomitante avec des inhibiteurs de protéase antirétroviraux, en particulier des combinaisons fixes de ceux-ci, en raison de motifs variables d'inhibition, l'induction ou la compétition pour CYP3A4 avec de tels médicaments (voir la section 4.4 et 5.2)

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'y a pas eu d'études cliniques contrôlées de la sécurité d'artemether et de luméfantrine dispersible comprimés pendant la grossesse. Les données provenant d'études animales suggèrent que l'artéméther et de luméfantrine dispersible Les comprimés peuvent causer des malformations congénitales graves lorsqu'il est administré au cours du premier trimestre de la grossesse (voir rubriques 4.3 et 5.3).

Chez les animaux, les études de toxicité sur la reproduction avec l'artéméther ont mis en évidence des pertes après implantation et tératogénicité. D'autres dérivés de l'artémisinine ont en outre démontré un potentiel tératogène, avec un risque accru au début de la gestation (voir rubrique 5.3). Artéméther et de luméfantrine dispersible comprimés est contre-indiqué au cours du premier trimestre de la grossesse si d'autres antipaludéens efficaces sont disponibles. Toutefois, il ne devrait pas être retenu dans des situations menaçant la vie où aucune autre antipaludéens efficaces sont disponibles (voir rubrique 4.3).

Au cours de la deuxième et troisième trimestres, le traitement ne doit être administré si absolument nécessaire.

Les femmes susceptibles de procréer

Artéméther et de luméfantrine dispersible comprimés est contre-indiqué au cours de la première

1.4.2 RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

trimestre de la grossesse, et les femmes ne devraient donc pas concevoir tout en subissant

le traitement du paludisme avec artéméther et de luméfantrine dispersible comprimés. Cela comprend les femmes qui voyagent, pour qui artéméther et de luméfantrine dispersible comprimés a été prescrit comme le traitement de réserve d'urgence du paludisme, si un tel traitement est nécessaire. Les femmes en âge de procréer sous traitement avec artéméther et de luméfantrine dispersible comprimés, y compris le traitement de réserve d'urgence au cours de Voyage, devraient être invités à pratiquer la contraception jusqu'au début de la prochaine

menstruation après la fin du traitement.

Lactation

Les données animales suggèrent que l'artéméther et de luméfantrine dispersible comprimés passe dans le lait maternel, mais aucune donnée disponible chez l'homme. Les femmes qui allaitent ne devraient pas prendre artéméther et de luméfantrine dispersible comprimés. En raison de la longue demi-vie d'élimination de la luméfantrine (4-6 jours), il est recommandé que l'allaitement ne devrait pas reprendre avant le jour 28 à moins que les avantages potentiels pour la mère et l'enfant l'emportent sur les risques du traitement par artéméther et de luméfantrine DispersibleTablets.

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

Artéméther et de luméfantrine dispersible comprimés a une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. doivent être avertis que des vertiges, la fatigue ou asthénie peuvent se produire, dans ce cas, leur capacité à conduire ou à utiliser des machines peuvent être altérées Les patients recevant artéméther et de luméfantrine dispersible comprimés.

4.8 Effets indésirables

La plupart des événements rapportés étaient d'intensité légère à modérée et de courte durée à modérée. Ils étaient probablement plus liées au paludisme sous-jacente et / ou à une réponse inadéquate au traitement plutôt que de artéméther et le traitement des comprimés luméfantrine, bien qu'une relation de cause à effet avec les comprimés

1.4.2 RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

artéméther et de luméfantrine ne peut être exclue dans certains des cas signalés. Dans d'autres rapports, d'autres facteurs (par exemple traitement concomitant par des médicaments, des infections simultanées) ont été présumés être la cause plus probable des événements, ou les informations disponibles étaient trop maigres pour permettre des conclusions

à tirer. Les fréquences sont définies comme très fréquent (# 1/10), commun (# 1/100, <1/10) rare (n ° 1/1000, <1/100) rare (# 1/10 000 à <1/1000), très rare (<1 / 10.000), inconnu (ne peut être estimée à partir des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

TABLEAU 1: EFFETS INDÉSIRABLES RAPPORTÉS CHEZ LES PATIENTS

Affections du système immunitaire	
Rare	Réactions d'hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très commun	Perte d'appétit (10,8%)
Troubles psychiatriques	
Rare	Perturbations de sommeil
Affections du système nerveux	
Commun	Mal de tête
Commun	Vertiges
Rare	Somnolence
Affections cardiaques	
Commun	l'intervalle QT prolongé dans rocardiogram élu (Y compris les prolongements QTc> 60 msec et / ou des intervalles QTc absolus> 500 msec)
Rare	palpitations
Respiratoires, thoraciques et médiastinales désordre	
Très commun	Toux (23,5%)
Problèmes gastro-intestinaux	

1.4.2 RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

Très commun	Vomissements (17,5%)
Commun	Douleur abdominale
Commun	La diarrhée
Commun	La nausée
Affections hépatobiliaires	
Commun	Les valeurs de la fonction hépatique élevés
Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés	
Commun	Téméraire
Rare	prurit
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif	
Commun	Arthralgie, myalgie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Commun	Asthénie, fatigue

Dans cette analyse de sécurité mis en commun, les sautes d'humeur ont été signalés dans moins de 1,2% des enfants traités par artéméther et comprimés luméfantine, mais ils ne sont pas considérés comme liés à la drogue par les enquêteurs. Les effets indésirables trouvés dans les régimes non recommandés non inclus dans cette analyse de sécurité mis en commun sont: paresthésie (1,2% des adolescents et des adultes, aucun cas chez les enfants); contractions musculaires involontaires (1,3% des enfants); troubles de la personnalité non spécifiques qui ont été rapportés chez 1,1% des enfants de moins de 5 ans qui ont été traités avec des comprimés artéméther et de luméfantine au cours des études cliniques. Cette incidence est 2-3 fois plus faible que celle observée chez les enfants du même âge qui ont été traités avec les antipaludéens de référence utilisés dans ces études (méfloquine / artésunate, quinine ou sulfadoxine / pyriméthamine). Il y avait peu fréquents des effets indésirables suivants chez l'adulte, mais pas chez les nourrissons ou les enfants: hypoesthésie, ataxie, démarche anormale.

1.4.2 RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

4.9 OVERDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté. En cas de surdosage est suspecté, un traitement symptomatique doit être initié en fonction du tableau clinique. L'ECG et des électrolytes (par exemple, le potassium) doivent être surveillés.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique: artémisinine et ses dérivés, ATCcode: P01BE52. L'artéméter et la luméfantrine Dispersible Tablets contient une combinaison fixe de artéméter et la luméfantrine, dans le rapport de 1: 6, qui agit comme un agent antipaludéen contre les schizontes. L'artéméter est un dérivé acétal chirale semi-synthétique de l'artémisinine isolé à partir de la plante *Artemisia annua*. Luméfantrine est un mélange racémique d'un dérivé fluoré synthétique. Comme d'autres antipaludiques (quinine, la méfloquine, halofantrine), la luméfantrine appartient à la famille aryl-amino-alcool. Le site d'action anti-parasitaire des deux composants est la vacuole alimentaire du parasite du paludisme. On pense que la luméfantrine interférer avec le processus de polymérisation qui provoque la conversion de l'hème, un produit intermédiaire toxique au cours de dégradation de l'hémoglobine, à la hémozoïne non toxique, pigment de la malaria. Artéméter, d'autre part, peut générer des métabolites réactifs toxiques, à la suite de l'interaction entre son pont endoperoxyde et le fer de l'hème. Les deux artéméter et de luméfantrine ont une action secondaire impliquant l'inhibition de l'acide nucléique et la synthèse des protéines. À ce jour, les données in vitro et in vivo montrent que l'artéméter et de luméfantrine comprimés n'a pas induit une résistance. L'efficacité de la combinaison de la luméfantrine et artéméter dans artéméter et

Luméfantrine comprimés est supérieure à celle de l'une substance seule. Dans un double aveugle, étude comparative chez les adultes en Chine (n = 157), le taux de guérison pour comprimés- artéméter et de luméfantrine donné 4 doses sur une période de 28 jours - était de 94%; il était de 90% pour la monothérapie de luméfantrine et 46% pour la monothérapie par l'artéméter (sur la base de l'intention de traiter la population-[ITT]). Pour la population évaluables, les taux de guérison de

1.4.2 RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

28 jours ont été de 100% pour artéméther et de luméfantrine dispersible comprimés, contre 92% en monothérapie luméfantrine et 55% en monothérapie artéméther. Dans la population résidente des zones où des souches multi-résistantes aux médicaments de paludisme à *Plasmodium falciparum* sont communs, 28 jours taux de guérison avec le régime de six doses (donné plus de 60 ou 96 heures) étaient de 81% et 90% pour les comprimés artéméther et de luméfantrine par rapport à 94%

et 96% pour la méfloquine / artésunate (sur la base de la population ITT). Pour la population évaluable, les taux de guérison de 28 jours ont été de 97% et 95% pour DispersibleTablets artéméther et de luméfantrine et 100% pour la méfloquine / artésunate. Dans 319 patients adultes chez lesquels gamétocytes étaient présents, le temps moyen de la clairance de gamétocytes avec des comprimés artéméther et de luméfantrine était de 96 heures. L'artéméther et la luméfantrine comprimés ont montré la clairance de gamétocytes plus rapide que tout autre comparateur sauf méfloquine / artésunate. Artéméther et de luméfantrine comprimés est actif contre les stades sanguins de vivax, mais pas contre hypnozoïtes. Un profil d'efficacité et d'innocuité similaire a été montré chez les patients adultes non immunisés vivant dans les régions exemptes de paludisme, mais avec le paludisme lors de voyages dans les régions endémiques. Dans une étude ouverte chez les adultes (n = 165), le taux de guérison de 28 jours pour les comprimés artéméther et la luméfantrine indiquées dans le schéma 6 de la dose était de 96% (119/124) dans la population évaluable et 74,1% (120/162) dans la population ITT. La différence entre les taux de guérison population évaluable et ITT était due à 38 patients qui ont été exclus de la population évaluable pour les raisons suivantes: 33 patients ont été perdus de vue, dont 19 avait pas d'évaluation et 14 avaient la clairance parasitaire au jour 7 (mais état d'efficacité inconnue au jour 28); 5 patients ont pris des médicaments concomitants qui ne sont pas autorisés par le protocole. Tous ces patients ont été considérés comme des échecs de traitement dans l'analyse ITT.

Les données d'efficacité chez les nourrissons et les enfants

Dans une étude multicentrique randomisée, en aveugle des chercheurs, en Afrique subsaharienne comparant l'efficacité de 6 dose artéméther et la luméfantrine comprimés dispersibles et (broyé) artéméther et comprimés luméfantrine administrée en fonction du poids corporel chez 899 enfants âgés de 12 ans ou plus jeunes avec entre 5 kg et le

1.4.2 RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

poids corporel 35 kg, le taux de guérison parasitologique de 28 jours (corrigé par PCR) a été de 97,8% et 98,5%, respectivement, dans la population d'analyse primaire et 95% et 96,2%, respectivement, dans la population ITT.

Le taux de guérison parasitologique 28 jours moyenne (polymérase réaction en chaîne [PCR] -corrected) était de 93,9% dans la population ITT et 96,7% dans la population évaluable dans une étude clinique multicentrique ouverte, menée en Afrique en 310 enfants, pesant entre 5 kg et 25 kg, qui ont reçu une dose de 6 artéméter et la luméfántrine régime Dispersible Tablets qui varie en fonction du poids corporel. Les enfants des pays non endémiques ne sont pas inclus dans les essais cliniques. prolongation de l'intervalle QT / QTc L'administration du régime de six dose de comprimés artéméter et la luméfántrine a été associée à un allongement de l'intervalle QTcF dans une étude parallèle chez les adultes en bonne santé qui ont inclus des groupes de contrôle placebo et moxifloxacine (n = 42 par groupe). Le changement moyen de la ligne de base à 68, 72, 96 et 108 heures après la première dose étaient 7,45, 7,29, 6,12 et 6,84

millisecondes, respectivement. Le changement de QTcF de base était de zéro à 156 et 168 heures après la première dose. Aucun sujet a eu une augmentation de base > 30 millisecondes, ni une valeur absolue > 500 millisecondes. Par comparaison avec le groupe placebo, la commande moxifloxacine a été associée à une prolongation aQTcF pendant 12 heures après la dose unique, avec le changement maximum 1 heure après la dose d'un montant de 14,1 millisecondes. QTcB prolongation > 500 millisecondes a été signalé chez un patient (0,1%) dans des essais cliniques chez les enfants. Aucun patient n'a présenté un intervalle QTcF > 500 millisecondes. Dans les études cliniques chez les adultes, la prolongation QTcB > 500 millisecondes a été rapportée chez 0,9% des patients et QTcF > 500 millisecondes prolongation a été rapportée chez 0,3% des patients. Il n'y a eu aucun rapport d'effets indésirables cliniques attribuables à QTc (par exemple syncopes, mort subite).

5.2 Pharmacokinetic propriétés

Caractérisation pharmacocinétique de comprimés artéméter et la luméfántrine est limitée par l'absence d'une formulation intraveineuse, et la très grande variabilité inter

1.4.2 RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

et intra-sujet d'ions de rat ine artéméther et lumefant r plasma concent et les paramètres pharmacocinétiques dérivés (AUC, C max).

Absorption

L'artéméther est absorbé relativement rapidement, avec des concentrations plasmatiques de pointe atteint env. 2 heures après l'administration. L'absorption de la luméfantrine, un composé hautement lipophile, commence après un temps de latence de 2 heures au maximum, avec la concentration plasmatique maximale d'environ 6 à 8 heures après l'administration. Alimentaire améliore l'absorption des deux artéméther et de luméfantrine: Chez des volontaires sains ayant reçu un repas riche en matières grasses, la biodisponibilité relative de l'artéméther a augmenté plus de deux fois, et celle de luméfantrine seize fois par rapport aux conditions jeûné. Alimentaire a également été montré pour augmenter l'absorption de la luméfantrine chez les patients atteints de paludisme, bien que dans une moindre mesure (environ deux fois), très probablement en raison de la faible teneur en gras des aliments ingérés par les patients gravement malades. les données d'interaction alimentaire indiquent que l'absorption de la luméfantrine dans des conditions à jeun est très pauvre (probablement moins de 10% de la dose). Les patients doivent donc être fortement encouragés à prendre le médicament avec un régime alimentaire normal, dès que la nourriture peut être tolérée. En bonne santé (adultes) volontaires, l'exposition systémique à l'artéméther, son métabolite dihydroartémisinine (DHA) et luméfantrine était similaire avec dispersible et comprimés écrasés (voir tableau 2).

Tableau 2: paramètres pharmacocinétiques suite à une dose unique (4 comprimés) - contenant 80 mg d'artéméther / luméfantrine 480 mg - soit administrée sous forme de comprimés dispersibles ou écrasés

Paramètres	Les comprimés dispersibles	comprimés écrasés
	artéméther (N = 54)	(N = 50)
C _{max} (Ng / ml)	73,3 ± 39,5	67,4 ± 35,5

1.4.2 RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

$t_{\max}$ (heures)	2,02 [0,50 à 4,02]	2,05 [0,52 à 4,07]
AUC (ng x h / ml)	263 ± 142	229 ± 136
DHA		
	(N = 54)	(n = 50)
$C_{\max}$ (Ng / ml)	48,6 ± 23,2	48,8 ± 26,0
$t_{\max}$ (heures)	2.98 [0.75-5.98]	2,54 [0,75 à 4,07]
AUC (ng x h / ml)	171 ± 59,5	160 ± 68,0
Luméfantrine		
	(N = 55)	(n = 52)
$C_{\max}$ (µg / ml)	10,2 ± 3,08	10,0 ± 2,57
$t_{\max}$ (heures)	8,00 [4,98 à 24,02]	8,00 [4,98 à 24,02]
AUC (µgxhours / ml)	295 ± 107	280 ± 93,2

Le tableau montre moyenne ± écart type pour $C_{\max}$ et l'ASC, les valeurs médianes et [min-max] gammes max derniers pour $t_{\max}$

Distribution

L'artéméther et la luméfantrine sont tous deux fortement lié aux protéines sériques humaines in vitro (95,4% et 99,7%, respectivement). DHA est également liée à des protéines de sérum humain (47% -76%). Protéine de liaison à la protéine de plasma humain est linéaire.

biotransformation

L'artéméther est rapidement et largement métabolisé (métabolisme de premier passage important). Les données in vitro montrent que les microsomes hépatiques humains métabolisent artéméther à la principale metaboliteDHA (de déméthylation) biologiquement actif, principalement par le biais de CYP3A4 / 5. La pharmacocinétique de thismetabolite ont également été décrits chez l'homme in vivo. Le rapport de l'artéméther / DHA AUC est de 1,2 après une dose unique de 0,3 et après

1.4.2 RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

la dernière de 6 doses administrées pendant 3 jours. Artéméthér et DHA ont été rapportés d'avoir un léger effet inducteur sur l'activité du CYP3A4 qui ne devrait pas poser un problème dans la population générale des patients. Les concentrations plasmatiques de l'artéméthér a nettement diminué lors de l'administration répétée d'artemether et de luméfantrine comprimés, alors que les taux du métabolite actif (DHA) ont augmenté, mais pas à un degré statistiquement significatif. Cela confirme qu'il y avait induction de l'enzyme responsable du métabolisme de l'artéméthér. Les données cliniques de l'induction est consistantwith les données in vitro dans la section 4.5. In vitro, la luméfantrine est N-debutylated, principalement par le CYP3A4 dans les microsomes hépatiques humains. In vivo chez les animaux (chiens et rats), glucuronidation de luméfantrine a lieu directement et après biotransformation oxydative. Chez l'homme, l'exposition systémique au métabolite desbutyllumefantrine - qui a un effet anti-parasitaire 5 à 8 fois in vitro supérieure à celle de la luméfantrine - est élevée à moins de 1% de l'exposition au composé parent. In vitro, les concentrations plasmatiques thérapeutiques de luméfantrine inhibent de façon significative l'activité de CYP2D6 (voir les sections 4.4, 4.5 et 4.3).

Élimination

L'artéméthér et DHA sont rapidement éliminées du plasma avec une demi-vie d'environ 2 heures. Luméfantrine est éliminé très lentement, avec une demi-vie de 2-3 jours chez des volontaires sains et 4-6 jours chez les patients atteints de paludisme à falciparum.

Les caractéristiques démographiques telles que le sexe et le poids semblent avoir aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique ofArtemether et LumefantrineTablets. Aucune donnée disponible sur l'excrétion urinaire de l'artéméthér et de luméfantrine chez l'homme. Chez les rats et les chiens, artéméthér sans changement n'a pas été détecté dans les selles et l'urine en raison de son métabolisme de premier passage rapide et élevé, mais de nombreux métabolites (identifiés en partie) ont été détectées dans les selles, la bile et les urines. Luméfantrine est éliminé dans la bile chez les rats et les chiens, avec l'excrétion principalement dans les matières fécales. Métabolites (glucuronides de luméfantrine et du métabolite desbutyl) ont été éliminés dans la bile après administration orale chez le rat et le chien. La plupart de la dose a été retrouvée dans les fèces sous forme de médicament mère (y compris des

1.4.2 RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

pièces de médicaments non absorbés et composants de médicaments libérés de glucuronides).

Pharmacocinétique chez les populations particulières de patients

Aucune étude pharmacocinétique spécifique n'a été réalisée chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale. L'exposition systémique à l'artéméther, DHA et luméfantrine chez les enfants du paludisme (# 5 à <35 kg de poids corporel) dosé en mg / kg en poids corporel est comparable à celle mesurée chez les patients atteints de paludisme adultes sur la posologie recommandée.

Mutagénicité

Il n'y a eu aucun rapport de mutagénicité in vitro et des essais in vivo avec un artéméther luméfantrine composé de 1 partie artéméther: 6 parties luméfantrine. Dans le test du micronoyau, myélotoxicité a été observée à tous les niveaux de dose (500, 1000 et 2000 mg / kg), mais la reprise a été rapporté presque complète 48 heures après l'administration.

carcinogénicité

En raison de la courte période de traitement, études de cancérogénicité avec l'artéméther luméfantrine ne sont pas effectuées.

Toxicité pour la reproduction

Des études de toxicité de la reproduction chez le rat reçu des doses orales de l'artéméther: combinaison luméfantrine a montré une toxicité maternelle et une augmentation des pertes après l'implantation à des doses # 50 mg / kg (cor répondre à environ 7 mg / kg artéméther). L'artéméther: luméfantrine n'a pas été embryotoxique chez le rat à une dose de 25 mg / kg (correspondant à environ 3,6 mg / kg artéméther). Après administration orale de l'artéméther: luméfantrine chez le lapin, une toxicité maternelle et l'augmentation de la perte de post-implantation ont été observés à une dose de 175 mg / kg (correspondant à 25 mg / kg artéméther), tandis que le niveau le plus bas de la dose de 105 mg / kg (correspondant à 15 mg / kg artéméther) est exempt d'effets induits par le traitement. Artémisinine sont connus pour être embryotoxique chez les animaux. Des études de toxicité reproductive avec les dérivés de l'artémisinine ont montré une perte accrue et la tératogénicité post-implantation (une faible incidence de malformations cardiaques et squelettiques) chez le rat à une dose de 6 mg / kg artesunate et 19,4 mg / kg d'artéméther. Chez le rat, a été établi

1.4.2 RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

comme la dose non toxique de 3 mg / kg artéméther. Chez les lapins, l'artéméther a produit une toxicité maternelle et une augmentation des pertes après l'implantation à une dose de 30 mg / kg, mais pas de toxicité maternelle, embryotoxicité ou fetotoxicité à des doses allant jusqu'à 25 mg / kg. L'artésunate dérivé de l'artémisinine a produit une faible incidence de malformations cardiaques et squelettiques chez le lapin à 5 mg / kg, la dose la plus faible utilisée. La dose embryotoxique artéméther, 20 mg / kg / jour chez le rat, on obtient artéméther et DHA expositions similaires à ceux des humains.

pharmacologie cardiovasculaire

Dans les études de toxicité chez les chiens, il y avait des signes de QTc à des doses supérieures aux doses thérapeutiques utilisées chez l'homme (# 600 mg / kg / jour). Dans un essai in vitro de manière stable les canaux HERG exprimées dans une lignée cellulaire HEK293, la luméfántrine et le métabolite principal desbutyl-luméfántrine a montré un potentiel d'inhibition sur l'un des canaux ioniques responsables de la repolarisation cardiaque. Cependant, cette puissance est inférieure à celle des autres médicaments antipaludiques testés. A partir des valeurs IC estimés, l'ordre de puissance de 50 HERG bloc courant était de: halofantrine (IC = 0,04 micromolaire)> chloroquine (2,5 50 micromolaire)> mefloquine (2,6 micromolaire)> desbutyl-luméfántrine (5,5 micromolaire)> luméfántrine (8,1 micromolaire). Une étude chez les adultes en bonne santé montre que l'intervalle QTcF peut être prolongé par dosage standard comprimés artéméther et de luméfántrine (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.1).

5.3 Données de sécurité précliniques

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients:

- Cellulose microcristalline BP
- Croscarmellose de sodium BP
- Silice colloïdale anhydre BP
- Hypromellose BP

1.4.2 RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

- Polysorbate 80 BP
- de saccharine sodique USP
- Crospovidone BP
- Saveur de cerise IHT
- Permaseal 11035-31
- Stéarate de magnésium BP
- Eau purifiée BP

6.2 Incompatibilités

Aucun

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver au-dessous de 30 ° C dans un endroit sec

GARDER HORS DE PORTÉE DES ENFANTS

6.5 Nature et contenu de l'emballage

1. PVC / PCTFE / PVC-Alu blister de 6 comprimés dans une boîte d'exposition imprimée avec une notice.

6.6 Special Précautions pour l'élimination

Aucun.

1.4.2 RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

IPCA Laboratories Ltd.

Regd. Office: 48, Kandivli Industrial Estate,
Mumbai 400 067,
India.