

PRODUCT SPC

Product Name: TERCO ENFANT (Artemether 40 mg and Lumefantrine 240 mg Powder for Oral Suspension)

Summary Product Characteristics

1. Name of the medicinal product

TERCO ENFANT 40/240

2. Qualitative and quantitative composition

Each 30 ml contains when reconstituted:

Artemether.....40 mg

Lumefantrine USP.....240 mg

Excipients.....Q.S.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. Pharmaceutical form

Oral Suspension.

4. Clinical particulars

4.1 Therapeutic Indications :

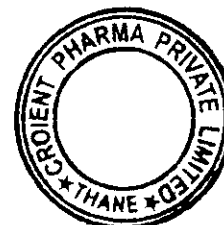
Artemether & Lumefantrine are Indicated for the treatment of Plasmodium falciparum malaria cases resistant to both chloroquine third sulphadoxine pyrimethamine combination.

4.2 Posology and method of administration:

Artemether 40 mg and Lumefantrine 240 mg Powder for Oral Suspension is to be administered orally.

Artemether & Lumefantrine oral suspension has especially been designed for its use in children. The dose depends on the severity of the case and the clinical situation of the patient.

Weight in kg	Dose (mL)		
	1st Day	2nd Day	3rd Day
5 kg	7	7	7
7.5 kg	10	10	10
10 kg	14	14	14
15 kg	20	20	20



PRODUCT SPC

Product Name: TERCO ENFANT (Artemether 40 mg and Lumefantrine 240 mg Powder for Oral Suspension)

Note: A full course of therapy of 3 days is essential in order to avoid recrudescence. Vomiting within 1 hour requires repeating the dose.

Method of administration

For oral use.

4.3 Contraindications

Artemether 40 mg and Lumefantrine 240 mg Powder for Oral Suspension is contraindicated for use in the following:

Hypersensitivity to Artemether and Lumefantrine. There are no strict contraindications for the use of Artemether in children.

4.4 Special warnings and precautions for use

Hypersensitivity to Artemether and Lumefantrine. There are no strict contraindications for the use of Artemether in children.

Nevertheless, no correlation has been found between QTc interval prolongation and plasma concentrations of Lumefantrine caution is advised to patients who are taking drugs that are known to prolong the QT interval, such as certain antibiotics (macrolides, fluoroquinolones, imidazole) or who are predisposed to cardiac arrhythmias.

It is advisable not to use drugs during pregnancy but in view of the high risk of malaria during pregnancy for mother and foetus, the responsible physician may consider it essential, as in the case of cerebral malaria, to treat a pregnant woman. Artemisinin derivatives like Artemether are the fastest acting schizontocides and rapid clearance of parasites is essential.

Since Artemether & Lumefantrine has been designed for its use in children, it is unlikely that this problem arises.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

The mechanisms of the pharmacological and pharmacokinetic interactions are not all known. Artemether and lumefantrine are substrates of CYP3A4. Administration of inducers or inhibitors of CYP3A4 may therefore lead to an increase or a reduction in exposure to lumefantrine and artemether.



PRODUCT SPC

Product Name: TERCO ENFANT (Artemether 40 mg and Lumefantrine 240 mg Powder for Oral Suspension)

Further interactions with CYP450 isoenzymes

Lumefantrine was found to inhibit CYP2D6 in vitro. This might be of particular clinical relevance for substances with a narrow therapeutic index. Co-administration of Artemether & Lumefantrine Powder for oral suspension with drugs known to be metabolized by this isoenzyme (e.g. neuroleptics and tricyclic antidepressants) is contraindicated.

Induction of CYP450 enzymes

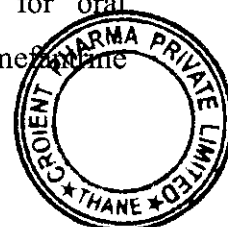
Whereas in vitro studies with artemether at therapeutic concentrations revealed no significant inhibition with CYP450 enzymes, artemether and dihydroartemisinin (DHA) were reported to have a mild inducing effect on CYP3A4 activity. Although the changes have generally been slight and are unlikely to pose any problems in the general patient population, CYP3A4 induction might alter the therapeutic effects of drugs that are predominantly metabolized by this enzyme class.

Three specific pharmacokinetic and pharmacodynamic interaction studies with ketoconazole (a potent inhibitor of CYP3A4), mefloquine and quinine have been carried out in healthy volunteers.

Interactions with antimalarial drugs

Patients who are to receive Artemether & Lumefantrine Powder for oral suspension may previously have been treated with other antimalarials. Interactions with mefloquine and quinine were therefore studied in healthy volunteers. Sequential oral administration of mefloquine prior to Artemether & Lumefantrine Powder for oral suspension had no effect on plasma concentrations of artemether or the artemether/dihydroartemisinin (DHA) ratio, but there was a significant (approximately 30–40%) reduction in plasma levels (C_{max} and AUC) of lumefantrine due to lower absorption, possibly secondary to a mefloquine-induced decrease in bile production.

Patients should be particularly advised to compensate for this decrease in bioavailability by eating something when taking Artemether & Lumefantrine Powder for oral suspension. As a rule, therefore, combined administration of Artemether & Lumefantrine Powder for oral suspension and mefloquine should be avoided.



PRODUCT SPC

Product Name: TERCO ENFANT (Artemether 40 mg and Lumefantrine 240 mg Powder for Oral Suspension)

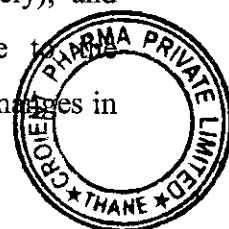
In a drug interaction study in healthy subjects, administration of Artemether & Lumefantrine Powder for oral suspension alone to 14 subjects had no effect on the QTc interval, while i.v. infusion of quinine alone in 14 other subjects caused a transient prolongation of the QTc interval, which was consistent with the known cardiotoxicity of quinine. This effect was slightly, but significantly, greater when quinine was infused after Artemether & Lumefantrine Powder for oral suspension in 14 additional subjects. Prior administration of Artemether & Lumefantrine Powder for oral suspension thus appears to increase the risk of QTc-prolongation associated with intravenous administration of quinine.

Concurrent intravenous administration of quinine (10 mg/kg body weight) with Artemether & Lumefantrine Powder for oral suspension had no effect on plasma concentrations of lumefantrine or quinine. Plasma concentrations of artemether and DHA appear to be lower.

In a clinical study (carried out in Thailand), Artemether & Lumefantrine Powder for oral suspension was given to some adult patients who had not responded to mefloquine or quinine. 121 patients received Artemether & Lumefantrine Powder for oral suspension without any previous antimalarial treatment, whereas in 34 and 9 patients, respectively, blood levels of quinine or mefloquine were measurable at the start of the study. These patients showed safety and pharmacokinetic profiles for Artemether & Lumefantrine Powder for oral suspension similar to those in patients who had no detectable levels of other antimalarials.

Interaction with a CYP450 3A4 inhibitor (ketoconazole)

Both artemether and lumefantrine are metabolized predominantly by CYP3A4, and at therapeutic concentrations do not inhibit this enzyme. In healthy adult subjects, concomitant oral administration of ketoconazole with Artemether & Lumefantrine Powder for oral suspension leads to a modest increase (≤ 2 -fold) in exposure: artemether (+130% in AUC and +116% in Cmax), DHA (+51% and +37%, respectively), and lumefantrine (+61% and +28%, respectively). This increase in exposure to the antimalarial combination was not associated with increased adverse effects or changes in



PRODUCT SPC

Product Name: TERCO ENFANT (Artemether 40 mg and Lumefantrine 240 mg Powder for Oral Suspension)

electrocardiographic parameters. Based on this study, dose adjustment of Artemether & Lumefantrine Powder for oral suspension is not considered necessary in *P. falciparum* malaria patients given ketoconazole or other potent CYP3A4 inhibitors concomitantly.

Interaction with antiretroviral drugs

There have been no formal studies of interactions between Artemether & Lumefantrine Powder for oral suspension and antiretroviral drugs. Caution is required when using Artemether & Lumefantrine Powder for oral suspension concomitantly with protease inhibitor antiretroviral drugs, especially fixed combinations thereof, due to variable patterns of inhibition, induction or competition for CYP3A4 with such drugs.

4.6 Pregnancy and Lactation:

It is advisable not to use drugs during pregnancy but in view of the high risk of malaria during pregnancy for mother and fetus, the responsible physician may consider it essential, as in the case of cerebral malaria, to treat pregnant women. Artemether is the fastest acting schizontocide and rapid clearance of parasites is essential. Since Artemether & Lumefantrine has been designed for its use in children it is unlikely that this problem arises.

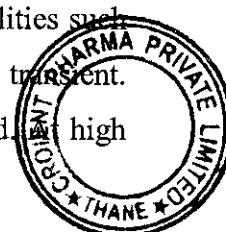
Artemether & Lumefantrine should not be taken during breast-feeding. Due to the long elimination half-life of Lumefantrine, it is recommended that breast-feeding should not start until at least one week after stopping an Artemether/Lumefantrine combination treatment.

4.7 Effects on the ability to drive and use machines

Patients receiving Artemether & Lumefantrine should be warned that dizziness or fatigue/asthenia may occur in which case they should not drive or use machines.

4.8 Undesirable effects:

With Artemether virtually no side effects have been seen. Laboratory abnormalities such as slight rise in transaminases and a decrease in reticulocyte count are rare and transient. A lowering of sinus frequency without causing ECG changes has been noticed. **high**



PRODUCT SPC

Product Name: TERCO ENFANT (Artemether 40 mg and Lumefantrine 240 mg Powder for Oral Suspension)

doses transient abdominal pain, tinnitus and diarrhea have been described but a casual relationship is unclear.

Some antimalarials such as Halofantrine and Quinine can influence the ECG pattern. Attention should be made to patient previously treated with those antimalarials. A reasonable period should be taken into account before starting treatment with Lumefantrine combinations. For such patients, mono therapy with Artemisinin derivatives is recommended.

Sometimes rash, trouble sleeping, nausea, vomiting, diarrhea, coughing may occur. They need medical attention when persisting.

4.9 Overdose:

There is no experience with overdosage with artemether. There is no specific antidote known for the artemisinin derivatives.

5. Pharmacological Particulars:

5.1 Pharmacodynamic properties

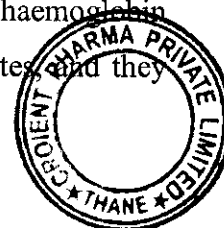
Pharmacotherapeutic group: antimalarials, blood schizontocide, ATC code: P01BF01

This medicine contains two active ingredients, artemether and lumefantrine, both of which are antimalarial medicines.

Malaria is caused by a protozoal parasite called Plasmodium, which is carried by mosquitoes. During a bite from an infected mosquito, the parasite passes into the body. Once inside, it lives and reproduces, resulting in the disease known as malaria.

The malaria parasites have various stages in their lifecycle within the body. After entering the bloodstream during a bite from an infected mosquito they are carried to the liver, where they reproduce. They are then released back into the bloodstream where they infect red blood cells.

In the red blood cells, the malaria parasites digest haemoglobin, the red protein within red blood cells that is responsible for carrying oxygen. When this happens, the haemoglobin is divided into two parts; hemoglobin. Haem is toxic to the malaria parasites, and they



PRODUCT SPC

Product Name: TERCO ENFANT (Artemether 40 mg and Lumefantrine 240 mg Powder for Oral Suspension)

protect themselves from it by producing a substance that converts the toxic haem into a compound called haemozoin, which is not toxic to the parasites.

Artemether and lumefantrine work by interfering with the ability of the malaria parasites to convert haem into haemozoin. This causes the levels of the toxic haem to rise, which kills the blood stages of the malaria parasites and stops the infection from continuing.

This medicine is given as a three-day course of treatment, which minimises the length of time that the parasites are exposed to the active ingredients. This reduces the chances of the parasites becoming resistant to the medicine - something that is an increasing problem with antimalarial drugs.

5.2 Pharmacokinetic properties

Pharmacokinetic characterisation of Artemether & Lumefantrine is limited by the lack of an intravenous formulation, and the very high inter-and intrasubject variability of artemether and lumefantrine plasma concentrations and derived pharmacokinetic parameters (AUC, C_{max}).

Absorption

Artemether is absorbed fairly rapidly 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 concentration about 6-8 hours after dosing. Food enhances the absorption of both artemether and lumefantrine: in healthy volunteers the relative bioavailability of artemether was increased more than two-fold, and that of lumefantrine sixteen-fold compared with fasted conditions when Artemether & Lumefantrine was taken after a high-fat meal.

Food has also been shown to increase the absorption of lumefantrine in patients with malaria, although to a lesser extent (approximately two-fold), most probably due to the lower fat content of the food ingested by acutely ill patients. The food interaction data indicate that absorption of lumefantrine under fasted conditions is very poor (assuming 100 % absorption after a high-fat meal, the amount absorbed under fasted conditions



PRODUCT SPC

Product Name: TERCO ENFANT (Artemether 40 mg and Lumefantrine 240 mg Powder for Oral Suspension)

would be <10 % of the dose). Patients should therefore be encouraged to take the medication with a normal diet as soon as food can be tolerated.

Distribution

Artemether and lumefantrine are both highly bound to human serum proteins *in vitro* (95.4 % and 99.9 %, respectively). Dihydroartemisinin is also bound to human serum proteins (47-76%).

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. This metabolite has also been detected in humans *in vivo*. The artemether/dihydroartemisinin AUC ratio is 1.2 after a single dose and 0.3 after 6 doses given over 3 days. *In-vivo* data indicate that artemisinins have some capacity to induce cytochrome isoenzymes CYP2C19 and CYP3A4. Dihydroartemisinin is further converted to inactive metabolites.

Lumefantrine is N-debutylated, mainly by CYP3A4, in human liver microsomes. *In vivo* in animals (dogs and rats), glucuronidation of lumefantrine takes place directly and after oxidative biotransformation. In humans, the kinetic profile of the metabolite desbutyl-lumefantrine, for which the in-vitro antiparasitic effect is 5 to 8 fold higher than lumefantrine, has not been documented. *In vitro*, lumefantrine significantly inhibits the activity of CYP2D6 at therapeutic plasma concentrations.

Elimination

Artemether and dihydroartemisinin are rapidly cleared from plasma with an elimination half-life of about 2 hours. Lumefantrine is eliminated very slowly with a terminal half-life of 2 - 3 days in healthy volunteers and 4 - 6 days in patients with falciparum malaria.



PRODUCT SPC

Product Name: TERCO ENFANT (Artemether 40 mg and Lumefantrine 240 mg Powder for Oral Suspension)

Demographic characteristics such as sex and weight appear to have no clinically relevant effects on the pharmacokinetics of Artemether & Lumefantrine.

No urinary excretion data are available for humans. In rats and dogs unchanged artemether has not been detected in faeces and urine due to its rapid and high-first-pass metabolism, but several metabolites (unidentified) have been detected in both faeces and urine. Lumefantrine is eliminated via the bile in rats and dogs, with excretion primarily in the faeces. After oral dosing in rats and dogs qualitative and quantitative recovery of metabolites in bile and faeces was relatively low, most of the dose being recovered as parent drug.

5.3 Pre-clinical Safety:

General toxicity

The main changes observed in repeat-dose toxicity studies were associated with the expected pharmacological action on erythrocytes, accompanied by responsive secondary haematopoiesis.

Mutagenicity

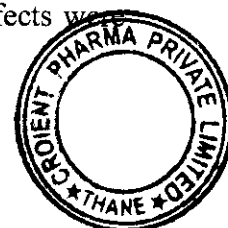
No evidence of mutagenicity was detected in *in vitro* or *in vivo* tests with an artemether: lumefantrine combination (consisting of 1 part artemether:6 parts lumefantrine). In the micronucleus test myelotoxicity was seen at all dose levels (500, 1,000 and 2,000 mg/kg), but recovery was almost complete 48 hours after dosing.

Carcinogenicity

Carcinogenicity studies with the artemether: lumefantrine combination was not conducted.

Reproductive toxicity studies

Reproductive toxicity studies performed with the artemether: lumefantrine combination caused maternal toxicity and increased post-implantation loss in rats and rabbits at doses ≥ 50 mg/kg/day (corresponding to approximately 7 mg/kg/day artemether) and 175 mg/kg/day (corresponding to 25 mg/kg/day artemether) respectively. These effects were not observed at lower doses.



PRODUCT SPC

Product Name: TERCO ENFANT (Artemether 40 mg and Lumefantrine 240 mg Powder for Oral Suspension)

Lumefantrine alone caused no sign of reproductive or development toxicity at doses up to 1,000 mg/kg/day in rats and rabbits.

Embryotoxicity has been observed in rat and rabbit reproductive toxicity studies conducted with artemether, a derivative of artemisinin. Artemisinins (e.g. artesunate) are known to be embryotoxic.

Artemether caused increases in post-implantation loss and teratogenicity (characterised as a low incidence of cardiovascular and skeletal malformations) in rats at 19.4 mg/kg, and in rabbits at 30 mg/kg. Maternal toxicity was also observed in rabbits at 30 mg/kg/day. No other adverse effects were observed at lower doses in rabbits. The no observed effect dose was 3 mg/kg/day in rats and 25 mg/kg/day in rabbits.

The embryotoxic artemether dose, 20 mg/kg/day in the rat, yields artemether and dihydroartemisinin exposures similar to those achieved in humans.

Artesunate, a structurally related compound, also caused increases in post-implantation loss and teratogenicity (low incidence of cardiovascular and skeletal malformations) in rats at 6 mg/kg and in the lowest dose tested in the rabbits, 5 mg/kg/day.

Cardiovascular Pharmacology

In toxicity studies in dogs at doses ≥ 600 mg/kg/day only, there was some evidence of prolongation of the QTc interval, at higher doses than intended for use in man. In an *in vitro* assay of HERG channels stably expressed in HEK293 cells, lumefantrine and the main metabolite desbutyl-lumefantrine showed some inhibitory potential in one of the currents responsible for cardiac repolarization. The potency was lower than the other antimalarial drugs tested. From the estimated IC_{50} values, the order of potency of HERG current block was halofantrine ($IC_{50} = 0.04 \mu M$) > chloroquine ($2.5 \mu M$) > mefloquine ($2.6 \mu M$) > desbutyl-lumefantrine ($5.5 \mu M$) > lumefantrine ($8.1 \mu M$). Clinical studies show, that prolongation of QTcF can occur with standard dosing.

6. Pharmaceutical particulars

6.1 List of excipients

Carmellose Sodium

Sucrose

Sodium methyl



PRODUCT SPC

Product Name: TERCO ENFANT (Artemether 40 mg and Lumefantrine 240 mg Powder for Oral Suspension)

Hydroxy Benzoate
Sodium propyl
Hydroxy Benzoate
Anhydrous Citric Acid
Saccharine Sodium
Colloidal Anhydrous Silica

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

36 months.

6.4 Special precautions for storage

Store in cool, dry place, at a temperature not exceeding 30°C. Protect from light.

6.5 Nature and contents of container

30 ml white colour HDPE bottle packed in a carton along with leaflet and small spoon.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7.0 MANUFACTURED BY:

ZANEKA HEALTHCARE LTD.

BHEL Ancillary Estate,

Ranipur, Haridwar-249403 (UK), India.

8.0 MARKETING BY:

CROIENT PHARMA PVT. LTD.

2, Srushti Society, Kolbad Road,

Thane west,

Maharashtra, India



SPC FRENCH

RCP PRODUIT

Nom du produit : TERCO ENFANT (Artéméther 40 mg et Luméfantrine 240 mg poudre pour suspension buvable)

Résumé des caractéristiques du produit

1. Nom du médicament

TERCO ENFANT 40 /240

2. Composition Qualitative et Quantitative

Chaque 30 ml contient une fois reconstitué :

Artéméther40 mg

Luméfantrine USP.....240 mg

Excipients.....QS

Pour la liste complète des excipients , voir rubrique 6.1 .

3. Forme Pharmaceutique

Suspension orale .

4. Données cliniques

4.1 Indications thérapeutiques :

L'artéméther et la luméfantrine sont indiqués pour le traitement des cas de paludisme à Plasmodium falciparum résistant à la fois à la chloroquine et à la sulfadoxine combinaison de pyriméthamine.

4.2 Posologie et mode d'administration :

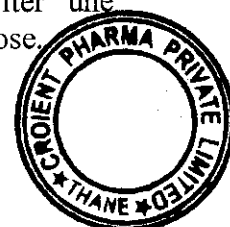
L'artéméther 40 mg et la poudre de luméfantrine 240 mg pour suspension buvable doivent être administrés par voie orale.

Artemether & Lumefantrine a été spécialement conçue pour son utilisation chez l'enfant.

La dose dépend de la gravité du cas et de la situation clinique du patient.

Poids en kg	Dosage (ml)		
	1er jour	2ème jour	3ème jour
5 kg	7	7	7
7,5 kg	dix	dix	dix
10kg	14	14	14
15 kg	20	20	20

Remarque : Une cure complète de 3 jours est indispensable pour éviter une recrudescence. Les vomissements dans l'heure qui suit nécessitent de répéter la dose.



RCP PRODUIT

Nom du produit : TERCO ENFANT (Artéméther 40 mg et Luméfantrine 240 mg poudre pour suspension buvable)

Mode d'administration

Pour usage oral.

4.3 Contre-indications

L'artéméther 40 mg et la poudre de luméfantrine 240 mg pour suspension buvable sont contre-indiqués dans les cas suivants :

Hypersensibilité à l'artéméther et à la luméfantrine . Il n'y a pas de contre-indications strictes à l'utilisation de l'artéméther chez les enfants.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Hypersensibilité à l'artéméther et à la luméfantrine . Il n'y a pas de contre-indications strictes à l'utilisation de l'artéméther chez les enfants.

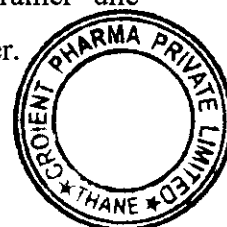
Néanmoins, aucune corrélation n'a été trouvée entre l'allongement de l'intervalle QTc et les concentrations plasmatiques de luméfantrine . La prudence est recommandée aux patients qui prennent des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT, tels que certains antibiotiques (macrolides , fluoroquinolones , imidazole) ou qui sont prédisposés aux arythmies cardiaques.

Il est déconseillé d'utiliser des médicaments pendant la grossesse mais compte tenu du risque élevé de paludisme pendant la grossesse pour la mère et le fœtus, le médecin responsable peut juger indispensable, comme dans le cas d'un neuropaludisme, de traiter une femme enceinte. Les dérivés de l'artémisinine comme l'artéméther sont les schizontocides à action la plus rapide et une élimination rapide des parasites est essentielle.

Depuis Artemether & Lumefantrine a été conçu pour son utilisation chez les enfants, il est peu probable que ce problème survienne.

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 du CYP3A4. L'administration d'inducteurs ou d'inhibiteurs du CYP3A4 peut donc entraîner une augmentation ou une réduction de l'exposition à la luméfantrine et à l'artéméther.



RCP PRODUIT

Nom du produit : TERCO ENFANT (Artéméther 40 mg et Luméfantrine 240 mg poudre pour suspension buvable)

Autres interactions avec les isoenzymes CYP450

La luméfantrine s'est avérée inhiber le CYP2D6 in vitro. Cela pourrait être particulièrement pertinent sur le plan clinique pour les substances ayant un index thérapeutique étroit. L'administration concomitante de poudre d'artéméther et de luméfantrine pour suspension buvable avec des médicaments connus pour être métabolisés par cette isoenzyme (par exemple, neuroleptiques et antidépresseurs tricycliques) est contre-indiquée.

Induction des enzymes CYP450

Alors que les études in vitro avec l'artéméther à des concentrations thérapeutiques n'ont révélé aucune inhibition significative avec les enzymes du CYP450, l'artéméther et la dihydroartémisinine (DHA) auraient un léger effet inducteur sur l'activité du CYP3A4. Bien que les changements soient généralement légers et ne posent probablement aucun problème dans la population générale de patients, l'induction du CYP3A4 pourrait modifier les effets thérapeutiques des médicaments qui sont principalement métabolisés par cette classe d'enzymes.

Trois études spécifiques d'interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques avec le kétoconazole (un puissant inhibiteur du CYP3A4), la méfloquine et la quinine ont été réalisées chez des volontaires sains.

Interactions avec les médicaments antipaludiques

Les patients qui doivent recevoir de la poudre d'artéméther et de luméfantrine pour suspension buvable peuvent avoir déjà été traités avec d'autres antipaludiques. Les interactions avec la méfloquine et la quinine ont donc été étudiées chez des volontaires sains. L'administration orale séquentielle de méfloquine avant la poudre d'artéméther et de luméfantrine pour suspension buvable n'a eu aucun effet sur les concentrations plasmatiques d'artéméther ou sur le rapport artéméther/dihydroartémisinine (DHA), mais il y a eu une réduction significative (environ 30 à 40 %) des taux plasmatiques (C_{max} et AUC) de la luméfantrine en raison d'une absorption plus faible, éventuellement secondaire à une diminution de la production de bile induite par la méfloquine.



RCP PRODUIT

**Nom du produit : TERCO ENFANT (Artéméther 40 mg et Luméfantrine 240 mg
poudre pour suspension buvable)**

Il doit être particulièrement conseillé aux patients de compenser cette diminution de la biodisponibilité en mangeant quelque chose lorsqu'ils prennent de l'Artéméther et de la Luméfantrine en poudre pour suspension buvable. En règle générale, l'administration combinée d'artéméther et de luméfantrine en poudre pour suspension buvable et de méfloquine doit donc être évitée.

Dans une étude d'interaction médicamenteuse chez des sujets sains, l'administration d'artéméther et de luméfantrine en poudre pour suspension buvable seule à 14 sujets n'a eu aucun effet sur l'intervalle QTc, tandis que par voie intraveineuse, la perfusion de quinine seule chez 14 autres sujets a provoqué un allongement transitoire de l'intervalle QTc, ce qui était cohérent avec la cardiotoxicité connue de la quinine. Cet effet était légèrement, mais significativement, plus important lorsque la quinine était perfusée après la poudre d'artéméther et de luméfantrine pour suspension buvable chez 14 sujets supplémentaires. L'administration antérieure de poudre d'artéméther et de luméfantrine pour suspension buvable semble donc augmenter le risque d'allongement de l'intervalle QTc associé à l'administration intraveineuse de quinine.

L'administration intraveineuse concomitante de quinine (10 mg/kg de poids corporel) avec de la poudre d'artéméther et de luméfantrine pour suspension buvable n'a eu aucun effet sur les concentrations plasmatiques de luméfantrine ou de quinine. Les concentrations plasmatiques d'artéméther et de DHA semblent être plus faibles.

Dans une étude clinique (réalisée en Thaïlande), la poudre d'artéméther et de luméfantrine pour suspension buvable a été administrée à certains patients adultes qui n'avaient pas répondu à la méfloquine ou à la quinine. 121 patients ont reçu de la poudre d'artéméther et de luméfantrine pour suspension buvable sans aucun traitement antipaludique préalable, alors que chez 34 et 9 patients respectivement, les taux sanguins de quinine ou de méfloquine étaient mesurables au début de l'étude. Ces patients ont montré des profils d'innocuité et de pharmacocinétique pour la poudre d'artéméther et de luméfantrine pour suspension buvable similaires à ceux des patients qui ne présentaient aucun niveau détectable d'autres antipaludiques.



RCP PRODUIT

Nom du produit : TERCO ENFANT (Artéméther 40 mg et Luméfantrine 240 mg poudre pour suspension buvable)

Interaction avec un inhibiteur du CYP450 3A4 (kétoconazole)

L'artéméther et la luméfantrine sont métabolisés principalement par le CYP3A4 et, aux concentrations thérapeutiques, n'inhibent pas cette enzyme. Chez le sujet adulte sain, l'administration orale concomitante de kétoconazole avec Artéméther & Luméfantrine Poudre pour suspension buvable entraîne une légère augmentation (≤ 2 fois) de l'exposition : artéméther (+130 % en ASC et +116 % en Cmax), DHA (+ 51% et +37% respectivement) et luméfantrine (+61% et +28% respectivement). Cette augmentation de l'exposition à l'association antipaludique n'a pas été associée à une augmentation des effets indésirables ou à des modifications des paramètres électrocardiographiques. Sur la base de cette étude, un ajustement posologique de la poudre d'artéméther et de luméfantrine pour suspension buvable n'est pas considéré comme nécessaire chez les patients atteints de paludisme à *P. falciparum* recevant simultanément du kétoconazole ou d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4.

Interaction avec les médicaments antirétroviraux

Aucune étude formelle n'a été menée sur les interactions entre la poudre d'artéméther et de luméfantrine pour suspension buvable et les médicaments antirétroviraux. La prudence est requise lors de l'utilisation concomitante d'artéméther et de luméfantrine en poudre pour suspension buvable avec des médicaments antirétroviraux inhibiteurs de protéase, en particulier des associations fixes de ceux-ci, en raison des schémas variables d'inhibition, d'induction ou de compétition du CYP3A4 avec ces médicaments.

4.6 Grossesse et allaitement :

Il est déconseillé d'utiliser des médicaments pendant la grossesse mais compte tenu du risque élevé de paludisme pendant la grossesse pour la mère et le fœtus, le médecin responsable peut juger indispensable, comme dans le cas du paludisme cérébral, de traiter les femmes enceintes. L'artéméther est le schizontocide à action la plus rapide et une élimination rapide des parasites est essentielle. Depuis Artemether & La luméfantrine a été conçue pour être utilisée chez les enfants, il est peu probable que ce problème survienne.



RCP PRODUIT

Nom du produit : TERCO ENFANT (Artéméther 40 mg et Luméfantrine 240 mg poudre pour suspension buvable)

L'artéméther et la luméfantrine ne doivent pas être pris pendant l'allaitement. En raison de la longue demi-vie d'élimination de la luméfantrine , il est recommandé de ne débiter l'allaitement qu'au moins une semaine après l'arrêt d'un traitement combiné artéméther / luméfantrine .

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

Les patients recevant de l'artéméther et de la luméfantrine doivent être avertis que des étourdissements ou de la fatigue/asthénie peuvent survenir, auquel cas ils ne doivent pas conduire ni utiliser de machines.

4.8 Effets indésirables :

Avec Artemether, pratiquement aucun effet secondaire n'a été observé. Les anomalies biologiques telles qu'une légère élévation des transaminases et une diminution du nombre de réticulocytes sont rares et transitoires. Une diminution de la fréquence sinusale sans provoquer de modifications de l'ECG a été constatée. À fortes doses, des douleurs abdominales transitoires, des acouphènes et des diarrhées ont été décrits, mais une relation causale n'est pas claire.

Certains antipaludéens tels que l'halofantrine et la quinine peuvent influencer le schéma ECG. Une attention particulière doit être portée aux patients précédemment traités avec ces antipaludéens . Un délai raisonnable doit être pris en compte avant de commencer un traitement par les associations de luméfantrine . Pour ces patients, une monothérapie avec des dérivés de l'artémisinine est recommandée.

Parfois, des éruptions cutanées, des troubles du sommeil, des nausées, des vomissements, de la diarrhée et de la toux peuvent survenir. Ils ont besoin de soins médicaux lorsqu'ils persistent.

4.9 Surdosage :

Il n'y a aucune expérience de surdosage avec l'artéméther . Il n'existe pas d'antidote spécifique connu pour les dérivés de l'artémisinine .



RCP PRODUIT

**Nom du produit : TERCO ENFANT (Artéméther 40 mg et Luméfantrine 240 mg
poudre pour suspension buvable)**

5. Particularités pharmacologiques :

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

pharmaco-thérapeutique : antipaludéens , schizontocide sanguin , code ATC : P01BF01

Ce médicament contient deux principes actifs, l'artéméther et la luméfantrine , qui sont tous deux des médicaments antipaludiques .

Le paludisme est causé par un parasite protozoaire appelé Plasmodium, qui est transporté par les moustiques. Lors d'une piqûre de moustique infecté, le parasite passe dans l'organisme. Une fois à l'intérieur, il vit et se reproduit, entraînant la maladie connue sous le nom de paludisme.

Les parasites du paludisme ont différentes étapes de leur cycle de vie dans le corps. Après être entrés dans la circulation sanguine lors d'une piqûre d'un moustique infecté, ils sont transportés vers le foie, où ils se reproduisent. Ils sont ensuite relâchés dans la circulation sanguine où ils infectent les globules rouges.

Dans les globules rouges, les parasites du paludisme digèrent l'hémoglobine , la protéine rouge des globules rouges qui est responsable du transport de l'oxygène. Lorsque cela se produit, l' hémoglobine est divisée en deux parties ; hémoglobine. L'hème est toxique pour les parasites du paludisme, et ils s'en protègent en produisant une substance qui convertit l' hème toxique en un composé appelé hémozoïne , qui n'est pas toxique pour les parasites.

L'artéméther et la luméfantrine agissent en interférant avec la capacité des parasites du paludisme à convertir l'hème en hémozoïne . Cela provoque une augmentation des niveaux de l' hème toxique , qui tue les stades sanguins des parasites du paludisme et empêche l'infection de se poursuivre.

Ce médicament est administré en cure de trois jours, ce qui minimise la durée d'exposition des parasites aux principes actifs. Cela réduit les chances que les parasites deviennent résistants au médicament - ce qui est un problème croissant avec les médicaments antipaludiques .



RCP PRODUIT

Nom du produit : TERCO ENFANT (Artéméther 40 mg et Luméfantrine 240 mg poudre pour suspension buvable)

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La caractérisation pharmacocinétique de l'artéméther et de la luméfantrine est limitée par l'absence de formulation intraveineuse et par la très grande variabilité inter et intra-individuelle des concentrations plasmatiques d'artéméther et de luméfantrine et des paramètres pharmacocinétiques dérivés (AUC, C_{max}).

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 délai 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 : 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 de jeûne lorsque 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 deux fois), très probablement en raison de la 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 inférieure à 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* (95,4 % et 99,9 %, respectivement). La dihydroartémisinine est également liée aux protéines sériques humaines (47-76%).



RCP PRODUIT

Nom du produit : TERCO El FANT (Artéméther 40 mg et Luméfantrine 240 mg poudre pour suspension buvable)

Métabolisme

L'artéméther est rapidement et largement métabolisé (métabolisme de premier passage substantiel) à la fois *in vitro* et chez l'homme. Microsomes hépatiques humains métaboliser l'artéméther au principal métabolite biologiquement actif, la dihydroartémisinine (déméthylation), principalement via l' isoenzyme CYP3A4/5. Ce métabolite a également été détecté chez l'homme *in vivo* . Le rapport ASC artéméther / dihydroartémisinine est de 1,2 après une dose unique et de 0,3 après 6 doses administrées sur 3 jours. Les données *in vivo* indiquent que les artémisinines ont une certaine capacité à induire le cytochrome isoenzymes CYP2C19 et CYP3A4. La dihydroartémisinine est ensuite convertie en métabolites inactifs.

La luméfantrine est N- débutylée , principalement par le CYP3A4, dans les microsomes hépatiques humains . *In vivo* chez l'animal (chien et rat), la glucuronidation de la luméfantrine a lieu directement et après biotransformation oxydative. Chez l'homme, le profil cinétique du métabolite desbutyl-luméfantrine , pour lequel l'effet antiparasitaire *in vitro* est 5 à 8 fois supérieur à la luméfantrine , n'a pas été documenté. *In vitro*, la luméfantrine inhibe significativement l'activité du CYP2D6 aux concentrations plasmatiques thérapeutiques.

Élimination

L'artéméther et la dihydroartémisinine 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 à falciparum . Les caractéristiques démographiques telles que le sexe et le poids semblent n'avoir aucun effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique de l'artéméther et de la luméfantrine .

Aucune donnée sur l'excrétion urinaire n'est disponible pour l'homme. Chez le rat et le chien, l'artéméther inchangé n'a pas été détecté dans les fèces et l'urine en raison de son métabolisme de premier passage rapide et élevé, mais plusieurs métabolites (non identifiés) ont été détectés dans les fèces et l'urine. La luméfantrine est éliminée par le



RCP PRODUIT

Nom du produit : TERCO ENFANT (Artéméther 40 mg et Luméfantrine 240 mg poudre pour suspension buvable)

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 mère.

5.3 Sécurité préclinique :

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 .

Mutagénicité

Aucune preuve de mutagénicité n'a été détectée dans les tests *in vitro* ou *in vivo* avec une association artéméther : luméfantrine (constituée de 1 partie d'artéméther pour 6 parties de luméfantrine). Dans le test du micronoyau, une myélotoxicité a été observée à toutes les doses (500, 1 000 et 2 000 mg/kg), mais la récupération était presque complète 48 heures après l'administration.

Cancérogénicité

Aucune étude de cancérogénicité avec l' association artéméther : luméfantrine n'a été menée.

Études de toxicité pour la reproduction

Études de toxicité pour la reproduction réalisées avec l' artéméther : l'association luméfantrine a entraîné une toxicité maternelle et une augmentation des pertes post-implantation chez le rat et le lapin à des doses ≥ 50 mg/kg/jour (correspondant à environ 7 mg/kg/jour d'artéméther) et 175 mg/kg/jour (correspondant à 25 mg/kg/jour d'artéméther) respectivement. Ces effets n'ont pas été observés à des doses plus faibles.

La luméfantrine seule n'a causé aucun signe de toxicité pour la reproduction ou le développement à des doses allant jusqu'à 1 000 mg/kg/jour chez le rat et le lapin.

Une embryotoxicité a été observée dans des études de toxicité pour la reproduction chez le rat et le lapin menées avec l'artéméther , un dérivé de l'artémisinine . Les artémisines (par exemple l'artésunate) sont connues pour être embryotoxiques .



RCP PRODUIT

Nom du produit : TERCO ENFANT (Artéméther 40 mg et Luméfantrine 240 mg poudre pour suspension buvable)

L'artéméther a provoqué une augmentation de la perte post-implantation et de la tératogénicité (caractérisée par une faible incidence de malformations cardiovasculaires et squelettiques) chez le rat à 19,4 mg/kg et chez le lapin à 30 mg/kg. Une toxicité maternelle a également été observée chez les lapins à 30 mg/kg/jour. Aucun autre effet indésirable n'a été observé à des doses plus faibles chez le lapin. La dose sans effet observé était de 3 mg/kg/jour chez le rat et de 25 mg/kg/jour chez le lapin.

L' embryotoxique la dose d'artéméther , 20 mg/kg/jour chez le rat, donne des expositions à l'artéméther et à la dihydroartémisinine similaires à celles obtenues chez l'homme.

L'artésunate , un composé structurellement apparenté, a également provoqué une augmentation de la perte post-implantation et de la tératogénicité (faible incidence de malformations cardiovasculaires et squelettiques) chez le rat à 6 mg/kg et à la dose la plus faible testée chez le lapin, 5 mg/kg/jour.

Pharmacologie cardiovasculaire

Dans les études de toxicité chez le chien à des doses ≥ 600 mg/kg/jour uniquement, il y a eu des signes d'allongement de l' intervalle QTc , à des doses plus élevées que celles prévues pour l'utilisation chez l'homme. Dans un essai *in vitro* des canaux HERG exprimés de manière stable dans les cellules HEK293, la luméfantrine et le principal métabolite desbutyl-luméfantrine ont montré un certain potentiel inhibiteur dans l'un des courants responsables de la repolarisation cardiaque . La puissance était inférieure à celle des autres médicaments antipaludiques testés. À partir des valeurs estimées de CI_{50} , l'ordre de puissance du bloc de courant HERG était halofantrine ($CI_{50} = 0,04 \mu M$) > chloroquine (2,5 μM) > méfloquine 2,6 μM) > desbutyl-luméfantrine (5,5 μM) > luméfantrine (8,1 μM). Des études cliniques montrent qu'un allongement de QTcF peut survenir avec une posologie standard .



RCP PRODUIT

**Nom du produit : TERCO ENFANT (Artéméther 40 mg et Luméfantrine 240 mg
poudre pour suspension buvable)**

6. Données pharmaceutiques

6.1 Liste des excipients

Carmellose sodique
Saccharose
Méthyle de sodium
Hydroxybenzoate _
propyle sodique
Hydroxybenzoate _
Acide citrique anhydre
Saccharine sodique
Silice colloïdale anhydre

6.2 Incompatibilités

N'est pas applicable.

6.3 Durée de conservation

36 mois.

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver dans un endroit frais et sec, à une température ne dépassant pas 30°C. Protéger de la lumière .

6.5 Nature et contenu du récipient

Flacon PEHD de couleur blanche de 30 ml emballé dans un carton avec notice et petite cuillère .

6.6 Précautions particulières d'élimination et autres manipulations

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux exigences locales.

7.0 FABRIQUÉ PAR :

ZANEKA HEALTHCARE LTD.

Bhel Ancillary Estate,
Ranipur, Haridwar-249403 (UK), India.

8.0 MARKETED BY:

CROIENT PHARMA PVT. LTD.

2, Srushti Society, Kolbad Road,
Thane west,
Maharashtra, India

