9667

COMBIART

Artemether/Lumefantrine Tablets

20/120mg

Each uncoated tablet contains:
Artemether 20mg, Lumefantrine 120mg

Excipients:
Microcrystalline Cellulose BP/Ph.Eur
Hypromellose 2910 USP
Croscarmellose Sodium (AC-DI-SOL, FMC) BP/Ph.Eur/USNF
Colloidal Silicon Dioxide USNF
Polysorbate 80 BP/Ph.Eur/USNF
Magnesium Stearate (Vegetable) (Ferro) USNF/Ph.Eur
Purified Water BP/Ph.Eur
Isopropyl Alcohol BP/Ph.Eur

DESCRIPTION
Artemether is a derivative from artemisinin, a sesquiterpene lactone isolated from the plant Artemether annua. Lumefantrine is a synthetic racemic fluorine mixture.

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

The anti-malarial activity of the combination of artemether and lumefantrine is greater than that of either substance alone. In a double-blind comparative study in China (n=157), the 28-day cure rate of Artemether and lumifantrine when given at 4 doses was 94% compared with 90% for lumefantrine and 46% for artemether based on intent-to-treat (ITT) population, when given as monotherapy. For the evaluable population, 28-day cure rates were 100% for Artemether and lumifantrine, compared with 92 % for lumefantrine and 55% for artemether when given as monotherapy.

In areas where multi-drug-resistant strains of *P. falciparum* malaria are common and in the resident population, 28-day cure rates with the 6-dose regimen (given over 60-96 h) were 81% and 90% for Artemether and lumifantrine versus 94% and 96% for mefloquine/artesunate, based on the ITT population. For the evaluable population, 28-day cure rates were 97% and 95% for Artemether and lumifantrine and 100% for mefloquine/artesunate.

In an open, multicenter clinical study conducted in Africa in 310 children weighing 5kg - 25kg and receiving a 6-dose Artemether and lumifantrine according to their body weight range, the mean 28- day parasitological cure rate (PCR corrected) was 93.9% for the ITT population and 96.7% for the evaluable population. In non- immune patients living in malaria free regions but with malaria acquired when traveling in endemic regions, a similar efficacy and safety profile was shown.

In an open study (n=165) in adults the 28-day cure rate for Artemether and lumifantrine given as the 6-dose regimen was 96% (119/124) for the evaluable and 74.1% (120/162) for the ITT population. The main difference between the evaluable and ITT cure rates was owing to 38 patients who were excluded from the evaluable population for the following reasons: 33 patients were lost to follow up (19 of whom were not evaluated at Day 7 and 14 of whom had had parasitic clearance at Day 7 but their efficacy status at Day 28 was unknown) and 5 patients took concomitant medications that were not permitted by the protocol. All these patients were considered as treatment failures in the ITT analysis.

Patients of European origin were not included in the trial with 6-dose regime. However the safety and efficacy of the 4 dose regimen were similar in European and Thai patients, similar safety and efficacy would be expected for the 6-dose regime in both populations.

In 319 patients in whom gametocytes were present, the median time to gametocyte clearance was 96h. The Artemether and lumifantrine was associated with more rapid gametocyte clearance than any comparator other than mefloquine/artesunate.

Artemether and lumifantrine is active against blood stages of *Plasmodium vivax*, but is not active against hypnozoites. Therefore, sequential treatment with primaquine may be used to achieve hypnozoite eradication.

PHARMACOKINETICS:
Pharmacokinetic characterization of Artemether and lumifantrine is limited by the lack of an intravenous formulation, and the very high inter-and intra subject 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 and lumefantrine was taken after a high-fat meal.

Food effect:
Food 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 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 99.7%, respectively). Dihydroartemisinin is also bound to human serum proteins (47-76%).protein binding to human plasma protein is linear.

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 iso-enzyme 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 iso-enzymes 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 systemic exposure to the metabolite desbutyl-lumefantrine, for which the in vitro antiparasitic effect is 5 to 8 fold higher than lumefantrine, was less than 1% of the exposure to the parent drug. Desbutyl-lumefantrine data is not available specifically for an African population. 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. Demographic characteristics such as sex and weight appear to have no clinically relevant effects on the pharmacokinetics of Artemether and lumifantrine. 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 (un identified) 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.

Pharmacokinetics in special patient populations
No specific pharmacokinetic studies have been performed either in patients with hepatic or renal insufficiency, or in children or elderly patients.

INDICATIONS AND USAGE
Artemether and lumefantrine is indicated for the treatment, including standby emergency treatment, of adults, children and infants with acute, uncomplicated infections due to *P. falciparum* or mixed infections including *P. falciparum*. Because Artemether and lumefantrine is effective against both drug-sensitive and drug-resistant *P. falciparum* it is also recommended for malaria infections acquired in areas where the parasites may be resistant to other anti-malarials.

Stand by emergency treatment:
Prescribers are advised to issue Artemether and lumefantrine for self administration to the tourist and business travelers considered to be non immune traveling remote or isolate location far from the medical services.

Consideration should be given to official guidance regarding the appropriate use of anti-malarial agents.

CONTRAINDICATIONS
- Patients with known hypersensitivity to the active substances or to any of the excipients.
- Patients with severe malaria according to WHO definition.
- In the first trimester of pregnancy (see warning and precaution)
- Patients who are taking any drug which is metabolized by the cytochrome enzyme
- CYP2D6 (e.g. flecainide, metoprolol, imipramine, amitryptyline, clomipramine).
- Patients with a family history of sudden death or of congenital prolongation of the QTc interval on electrocardiograms, or with any other clinical condition known to prolong the QTc interval.
- Patients with a history of symptomatic cardiac arrhythmia or with clinically relevant bradycardia or with congestive cardiac failure accompanied by reduced left ventricle ejection fraction.
- Patients with disturbances of electrolyte balance e.g. hypokalemia or hypomagnesemia
- Patients taking drugs that are known to prolong the Qtc interval. These drugs include:
  - Antiarrhythmics of classes IA and III
  - Neuroleptics, antidepressive agents
  - Certain antibiotics including some agents of the following classes: fluoroquinolones, macrolides, imidazole and triazole antifungal agents
  - Certain non-sedating antihistamines (terfenadine, astemizole)
  - Cisapride

WARNINGS AND PRECAUTIONS
Artemether and lumifantrine must not be used in the first trimester of pregnancy in situations where other suitable and effective anti-malarials are available.

Artemether and lumifantrine has not been evaluated for the treatment of severe malaria, including cases of cerebral malaria or other severe manifestations such as pulmonary oedema or renal failure.

Artemether and lumifantrine has not been studied in patients with severe renal or hepatic insufficiency and there for no recommendations can be made for these groups of patients.

Artemether and lumifantrine is not indicated for, and has not been evaluated in, the treatment of malaria due to *P. vivax, P. malariae or P. ovale*, although some patients in clinical studies had co-infection with *P. falciparum and P. vivax* at baseline. Artemether and lumifantrine is active against blood stages of *Plasmodium vivax*, but is not active against hypnozoites. Therefore, sequential treatment with primaquine may be used to achieve hypnozoite eradication.

Due to limited data on safety and efficacy, Artemether and lumifantrine should not be given concurrently with any other anti-malarial agent unless there is no other treatment option.

If a patient deteriorates whilst taking Artemether and lumifantrine, alternative treatment for malaria should be started without delay. In such cases, monitoring of the ECG is recommended and steps should be taken to correct any electrolyte disturbances.

The long elimination half-life of lumefantrine must be taken into account when administering quinine in patients previously treated with Artemether and lumifantrine.

If quinine is given after Artemether and lumifantrine, close monitoring of the ECG is advised.

If Artemether and lumifantrine is given after mefloquine, close monitoring of food intake is advised.

In patients previously treated with halofantrine, Artemether and lumifantrine should not be administered earlier than one month after the last halofantrine dose.

Artemether and lumifantrine is not indicated and has not been evaluated for prophylaxis.

Halofantrine, quinine and quinidine are known to cause QT interval prolongation.

Asymptomatic prolongation of QTc intervals by >30 ms, with an actual QTc >450 ms in males and >470 ms in females, was observed in approximately 5% of patients treated with various dose regimens of Artemether and lumifantrine in clinical trials. It is possible that these changes were disease related.

In clinical trials in young children asymptomatic prolongation of QTc intervals >30 msec was observed in 35% of children weighing 5-10 kg, 34.1% of children weighing 10-15 kg and 23% of children weighing 15-25 kg.

Caution is recommended when combining Artemether and lumifantrine with drugs exhibiting variable patterns of inhibition, induction or competition for CYP3A4

Patients who remain averse to food during treatment should be closely monitored as the risk of recrudescence may be greater.

DRUG INTERACTION:
The likelihood of Artemether and lumifantrine interaction with other drug is minimal in views of its short duration of administration and wide therapeutic index; three specific pharmacokinetic and pharmacodynamic drug-drug interaction studies with ketaconazole, mefloquine and quinine have been conducted in healthy volunteers.

Interaction with anti malarial:
A drug interaction study with Artemether and lumifantrine in man involved administration of a 6-dose regimen over 60 hours in healthy volunteers which was commenced at 12 hours after completion of a 3 dose regimen of mefloquine or placebo. Plasma mefloquine concentrations from the time of addition of Artemether and lumifantrine were not affected compared with a group which received mefloquine followed by placebo.

Pre-treatment with mefloquine had no effect on plasma concentrations of artemether or the artemether/dihydroartemisinin ratio but there was a significant reduction in plasma levels of lumefantrine, possibly due to lower absorption secondary to a mefloquine-induced decrease in bile production. Patients should be encouraged to eat at dosing times to compensate for the decrease in bioavailability.

A drug interaction study in healthy male volunteers showed that the plasma concentrations of lumefantrine and quinine were not affected when i.v. quinine (10 mg/kg BW over 2 h) was given sequentially 2 h after the last (sixth) dose of Artemether and lumifantrine (so as to produce concurrent plasma peak levels of lumefantrine and quinine). Plasma concentrations of artemether and dihydroartemisinin (DHA) appeared to be lower. In this study, administration of Artemether and lumifantrine to 14 subjects had no effect on QTc interval. Infusion of quinine alone in 14 other subjects caused a transient prolongation of QTc interval, which was consistent with the known cardio toxicity of quinine. This effect was slightly, but significantly, greater when quinine was infused after Artemether and lumifantrine in 14 additional subjects. It would thus appear that the inherent risk of QTc-prolongation associated with i.v. quinine was enhanced by prior administration of Artemether and lumifantrine.

Interaction with CYP450 3A4 inhibitors (ketoconazole)
Dose adjustment of Artemether and lumifantrine is considered unnecessary in falciparum malaria patients when administered in association with ketoconazole or other potent CYP3A4 inhibitors.

Interaction with CYP450 enzymes
Whereas in vitro studies with artemether at therapeutic concentrations revealed no significant interactions with cytochrome P450 enzymes, the artemisinins have some capacity to induce the production of the cytochrome enzyme CYP2C19, and perhaps also CYP3A4. It is possible that iso-enzyme induction could alter the therapeutic effects of drugs that are predominantly metabolised by these enzymes.

Lumefantrine was found to inhibit CYP2D6 in vitro. This may be of particular clinical relevance for compounds with a low therapeutic index. Co-administration of Artemether and lumifantrine with drugs that are metabolised by this iso-enzyme is contraindicated. In vitro studies indicated that lumefantrine metabolism is inhibited by halofantrine and quinine.

Interaction with protease inhibitor anti-retroviral drugs
Due to variable patterns of inhibition, induction or competition for CYP3A4 with protease inhibitor anti-retroviral drugs, use of such drugs, especially combinations of them, concomitantly with Artemether and lumifantrine, requires clinical surveillance and monitoring of clinical response/undesirable effects.

Other interactions
Administration of Artemether and lumifantrine is contra-indicated in patients taking drugs that are known to prolong the QT interval.

In patients previously treated with halofantrine, Artemether and lumifantrine should be dosed at least one month after the last halofantrine dose.

Due to the limited data on safety and efficacy, Artemether and lumifantrine should not be given concurrently with any other anti-malarial agent.

In addition, due to the propensity of some anti-malarial agents to prolong the QT interval, caution is advised when administering Artemether and lumifantrine to patients in whom there may still be detectable concentrations of these drugs in the plasma following prior treatments.

Pregnancy and lactation
Pregnancy
There is insufficient data from the use of artemether and lumefantrine in pregnant women.

Artemether and lumifantrine treatment must not be used during the first trimester of pregnancy in situations where other suitable and effective anti-malarials are available. However, it should not be withheld in life-threatening situations, where no other effective anti-malarials are available. During the second and third trimester, treatment should only be considered if the expected benefit to the mother outweighs the risk to the foetus.

Lactation
Women taking Artemether and lumifantrine should not breast-feed during their treatment. Due to the long elimination half-life of lumefantrine (4 to 6 days), it is recommended that breast feeding should not resume until at least one week after the last dose of Artemether and lumifantrine unless potential benefits to the mother and child outweigh the risks of Artemether and lumifantrine treatment.

Effects on ability to drive and use machines
Patients receiving Artemether and lumifantrine should be warned that dizziness or fatigue/asthenia may occur in which case they should not drive or use machines.

ADVERSE REACTIONS
The frequency of adverse events reported during clinical trial with Artemether and lumifantrine was similar to or lower than that of other anti-malarial drugs used as comparators.

Artemether and lumifantrine was generally well tolerated by children and adults, with most sdverse events being of mild to moderate severity and duration. Many of the reported events are likely to be related to the underlying malaria and/or to an unsatisfactory response to the treatment rather than to Artemether and lumifantrine. For other reports other alternative factors were identified as the more likely cause of the events (e.g. concomitant drugs, concomitant infection) or the information provided was too scarce to draw any conclusion.

The casual relationship with the use of Artemether and lumifantrine could not be excluded for the following adverse events.

Adverse reactions are ranked under headings of frequency, the most frequent first, using the following convention: Very common (1/10); common (1/100, <1/10); uncommon (1/1,000, <1/100); rare (1/10,000, <1/1,000); very rare (<1/10,000), including isolated reports.

Immune system disorders
Very rare: Hypersensitivity

Nervous system disorders
Very common: Headache, dizziness
Common: Sleep disorder, paraesthesia
Uncommon: Somnolence, involuntary muscle contractions, hypoaesthesia, abnormal gait, ataxia

Cardiac disorders
Common: Palpitation

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Common: Cough

Gastrointestinal disorders
Very common: Abdominal pain, anorexia
Common: Diarrhoea, vomiting, nausea

Skin and subcutaneous tissue disorders
Common: Pruritus, rash

Musculoskeletal and connective tissue disorders
Common: Arthralgia, myalgia

General disorders and administration site conditions
Common: Asthenia, fatigue

Asymptomatic QTc prolongation was reported in adults, children and infants but no causal relation with Artemether and lumifantrine could be confirmed.

DOSAGE AND ADMINISTRATION
Tablets for oral administration
Artemether and lumifantrine dose should be taken with food (high fat) or with milk.the food improves the absorption of the Artemether and lumifantrine.

In case of vomiting with in 1h of administration the dose should be repeated.

For adults and children weighing 35 kg and above
Three days treatment schedule with a total of 6 doses is recommended as follows: 4 tablets as a single dose at the time of initial diagnosis, again 4 tablets after 8 hours and then 4 tablets twice daily (morning and evening) on each of the following 2 days (total comprises 24 tablets).

For infants and children weighing 5 to less than 35 kg,
For administration to small children and infants, the tablets/s may be crushed.

A six-dose regimen is recommended with 1 to 3 tablets per dose, depending on bodyweight. With very small children.

5 to less than 15 kg bodyweight: The first dose of 1 tablet given at the time of initial diagnosis, 1 tablet again after 8 hours then 1 tablet twice daily (morning and evening) on each of the following 2 days (total comprises 6 tablets).

15 to less than 25 kg bodyweight: The first dose of 2 tablets given at the time of initial diagnosis, 2 tablets again after 8 hours then 2 tablets twice daily (morning and evening) on each of the following 2 days (total comprises 12 tablets).

25 to less than 35 kg bodyweight: The first dose of 3 tablets given at the time of initial diagnosis, 3 tablets again after 8 hours then 3 tablet twice daily (morning and evening) on each of the following 2 days (total comprises 18 tablets).

Elderly
Although no studies have been carried out in the elderly, no special precautions or dosage adjustments are considered necessary in such patients.

Stand by emergency treatment
The same six-dose regimen should be instituted at the onset of symptoms, with 1-4 tablets per dose, depending on bodyweight, being administered over the course of three days.

Dosage in patients with renal or hepatic impairment
No specific studies have been carried out in these groups of patients and no specific dose adjustment recommendations can be made for these patients. Most patients with acute malaria present with some degree of related hepatic impairment. The adverse event profile did not differ in patients with and those without hepatic impairment. Moreover, baseline abnormalities in liver function tests improved in nearly all patients after treatment with Artemether and lumifantrine.

New and recrudescent infections in adults, children and infants
Data for a limited number of patients show that new and recrudescent infections can be treated with a second course of Artemether and lumifantrine.

STORAGE: Store below 30°C. Protect from light and moisture. Keep out of reach of children.

PRESENTATION: 6 tablets in a blister. 1/2/3/4 such blister in a carton.

LIST I - Prescription only

Strides

Manufactured by:
Strides Pharma Science Ltd.
36/7, Suragajakkanahalli, Indlavadi Cross,
Anekal Taluk, Bangalore - 562 106, INDIA.

9667

9667

COMBIART

Artemether/Lumefantrine Comprimés

20/120mg

Chaque comprimé non enrobé contient:
Artemether 20mg, Lumefantrine 120mg

Excipients:
Cellulose Microcristalline BP/Ph.Eur
Hypromellose 2910 USP
Croscarmellose de Sodium (AC-DI-SOL, FMC) BP/Ph.Eur/USNF
Dioxyde de Silice Colloïdale USNF
Polysorbate 80 BP/Ph.Eur/USNF
Stéarate de Magnésium (Vegetable) (Ferro) USNF/Ph.Eur
Eau purifié BP/Ph.Eur
Alcool Isopropylé BP/Ph.Eur

DESCRIPTION
L'artéméther est un dérivé de l'artémisinine, une lactone sesquiterpène isolée de la plante Artéméther annua. La luméfantrine est un mélange synthétique de fluor racémique.

PHARMACOLOGIE CLINIQUE
Effets pharmacodynamiques
Cette combinaison de dose fixe contient la proportion fixe de 1:6 parties d'artéméther et de luméfantrine, respectivement. Le site d'action antiparasite des deux composantes est la vacuole digestive du parasite paludéen où elles sont connues pour s'interférer avec la conversion d'hème, un intermédiaire toxique produit pendant la dissociation de l'hémoglobine, en hémozoïne non toxique, le pigment de la malaria. La luméfantrine est connue pour s'interférer avec processus de polymérisation, pendant que l'artéméther produit des métabolites réactifs suite à l'interaction entre son pont de péroxyde et d'hème ferrique. Tant l'artéméther que la luméfantrine ont une action secondaire impliquant l'inhibition de la synthèse d'acide nucléique et de protéine dans le parasite paludéen.

L'activité antipaludique de la combinaison artéméther et luméfantrine est plus grande que celle de l'une ou l'autre substance seule. Dans une étude comparative à double insu en Chine (n=157), le taux de cure de 28 jours d'artéméther et de luméfantrine lorsqu'administrés à 4 doses était de 94% comparés avec 90% pour la luméfantrine et 46 % pour l'artéméther sur la base de la population du projet thérapeutique (ITT), lorsqu'administrés comme monothérapie. Pour la population évaluable, les taux de cure de 28 jours étaient de 100% pour l'artéméther et la luméfantrine, comparés avec 92% pour la luméfantrine et 55% pour l'artéméther lorsqu'administrés comme monothérapie.

Dans les secteurs où les souches multirésistantes aux antibiotiques de la malaria de *P. falciparum* sont communes et dans la population résidente, les taux de cure de 28 jours avec le régime à 6 doses (administrées pendant 60-96 h) étaient de 81% et 90% pour l'artéméther et la luméfantrine contre 94% et 96% pour la méfloquine/artésunate, basés sur la population du projet thérapeutique (ITT). Pour la population évaluable, les taux de cure de 28 jours étaient de 97% et 95% pour l'artéméther et la luméfantrine et de 100 % pour la méfloquine/artésunate.

Dans un essai clinique multicentrique ouvert conduit en Afrique sur 310 enfants pesant 5kg - 25kg et recevant l'artéméther et la luméfantrine en 6 doses selon leur gamme de poids corporel, le taux de cure parasitologique de 28 jours en moyenne (PCR corrigé) était de 93.9% pour la population d'ITT et de 96.7% pour la population évaluable. Chez les patients non immunisés vivant dans les régions dépourvues de malaria mais avec la malaria acquise lorsqu'ils voyagent dans des régions endémiques, une efficacité similaire et un profil de sécurité ont été démontrés.

Dans un essai ouvert (n=165) chez des adultes, le taux de cure de 28 jours pour l'artéméther et la luméfantrine administrés comme régime à 6 doses était de 96% (119/124) pour la population évaluable et de 74.1% (120/162) pour l'ITT. La différence principale entre les taux de cure de la population évaluable et d'ITT était due à 38 patients qui ont été exclus de la population évaluable pour les raisons suivantes: 33 patients ont été perdus pour le suivi (19 d'entre eux n'ont pas été évalués aux Jour 7 et 14 d'entre eux avaient eu la clairance parasitaire au Jour 7 mais leur statut d'efficacité au Jour 28 était inconnu) et 5 patients ont pris des médications concomitantes qui n'étaient pas permises par le protocole. Tous ces patients étaient considérés avoir échoué le traitement dans l'analyse d'ITT. Les patients d'origine européenne n'ont pas été inclus dans l'essai du régime à 6 doses. Cependant la sécurité et l'efficacité du régime à 4 doses étaient similaires chez des patients européens et thaïs, une sécurité et efficacité similaires serait attendues pour le régime à 6 doses chez les deux populations. Pour 319 patients chez lesquels les gamétocytes étaient présents, le temps moyen de clairance gamétocyte était de 96 heures. L'artéméther et la luméfantrine ont été associés à une clairance plus rapide de gamétocyte que n'importe quel comparateur autre que la méfloquine/artésunate. L'artéméther et la luméfantrine sont actifs face aux étapes sanguines de *Plasmodium vivax*, mais ne sont pas actifs contre les hypnozoïtes. Par conséquent, le traitement séquentiel avec la primaquine peut être utilisé pour parvenir à l'éradication de l'hypnozoïte.

PHARMACOCINÉTIQUE:
La caractérisation pharmacocinétique de l'artéméther et de la luméfantrine est limitée par le manque d'une formulation intraveineuse et par la variabilité très élevée inter et intra sujet de l'artéméther et des concentrations de plasma de la luméfantrine et des paramètres pharmacocinétiques dérivés (AUC, C_{max}).

Absorption
L'artéméther est absorbé assez rapidement avec des concentrations de plasma maximales obtenues environ 2 heures après le dosage. L'absorption de luméfantrine, un composé hautement lipophilique, commence après un temps de retard de près de 2 heures, avec une concentration de plasma maximale d'environ 6-8 heures après dosage. L'alimentation augmente l'absorption tant de l'artéméther que de la luméfantrine: chez les volontaires sains, la biodisponibilité relative de l'artéméther a été plus que doublée et celle de la luméfantrine à augmenté plus de seize fois comparée aux conditions de jeûne lorsque l'artéméther et la luméfantrine ont été pris après un repas riche en matières grasses.

Effet des aliments:
L'alimentation augmente l'absorption de luméfantrine chez les patients avec la malaria, bien qu'à un degré moindre (approximativement le double), dû le plus probablement à la teneur en matières grasses inférieure des aliments ingérés par les patients gravement malades. Les données d'interaction alimentaires indiquent que l'absorption de luméfantrine dans des conditions de jeûne est très faible (en supposant 100% d'absorption après un repas riche en matières grasses que la somme absorbée dans des conditions de jeûne serait < 10% de la dose). Les patients devraient donc être encouragés à prendre les médicaments avec un régime normal aussitôt que les aliments peuvent être tolérés.

Distribution
L'artéméther et la luméfantrine sont tous les deux fortement liés aux protéines du sérum humain in vitro (95.4% et 99.7%, respectivement). Le dihydroartémisinine est aussi lié aux protéines du sérum humain (47-76%). La protéine liée au plasma humain est linéaire.

Métabolisme
L'artéméther est rapidement et largement métabolisé (métabolisme substantiel de premier passage hépatique) tant in vitro chez l'homme. Les microsomes du foie métabolisent l'artéméther au métabolite principal biologiquement actif, le dihydroartémisinine (déméthylation), principalement à travers l'isoenzyme CYP3A4/5. Ce métabolite a aussi été détecté chez l'homme in vivo. Le ratio d'AUC de l'artéméther/dihydroartémisinine est 1.2 après une dose unique et 0.3 après 6 doses administrées pendant 3 jours. Les données in vivo indiquent que les artémisinines ont une certaine capacité pour inciter les isoenzymes du cytochrome CYP2C19 et CYP3A4. Le dihydroartémisinine est de nouveau converti en métabolites inactifs.

La luméfantrine est N-débutylée, principalement par CYP3A4, dans les microsomes du foie humain. In vivo chez les animaux (chiens et rats), la glucuronidation de la luméfantrine a lieu directement et après biotransformation oxydative. Chez l'homme, l'exposition systémique au métabolite desbutyl-luméfantrine, pour lequel l'effet antiparasitaire in vitro est 5 à 8 fois plus élevé que la luméfantrine, était moins de 1% de l'exposition à la drogue mère. Les données sur la débutyle-luméfantrine ne sont pas disponibles spécifiquement pour une population africaine. In vitro, la luméfantrine inhibe significativement l'activité du CYP2D6 aux concentrations thérapeutiques du plasma.

Élimination
L'artéméther et le dihydroartémisinine sont rapidement purifiés 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 4-6 jours chez les patients avec la malaria falciparum. Les caractéristiques démographiques comme le sexe et le poids semblent n'avoir pas des effets cliniquement appropriés sur la pharmacocinétique de l'artéméther et de la luméfantrine. Aucune donnée sur l'excrétion urinaire n'est disponible pour l'homme. Chez les rats et les chiens l'artéméther inchangé n'a pas été détecté dans les excréments et dans l'urine en raison de son métabolisme rapide et de premier passage élevé, mais plusieurs métabolites (non identifiés) ont été détectés tant dans les excréments que dans l'urine. La luméfantrine est éliminée via la bile chez les rats et les chiens, avec excrétion principalement dans les excréments. Après le dosage oral chez les rats et les chiens, la récupération qualitative et quantitative de métabolites dans la bile et dans les excréments était relativement faible, la plus grande partie de la dose étant récupérée en tant que drogue mère.

Pharmacocinétique parmi les populations spéciales de patients
Aucun essai pharmacocinétique spécifique n'a été effectué chez les patients avec insuffisance hépatique ou rénale ou chez les enfants ou les patients âgés.

INDICATIONS ET UTILISATION
L'artéméther et la luméfantrine sont indiquées pour le traitement, y compris l'intervention pour traitement médical d'urgence des adultes, des enfants et des nouveau-nés avec des infections aiguës, peu compliquées en raison du *P. falciparum* ou des infections mixtes incluant le *P. falciparum*. Parce que l'artéméther et la luméfantrine sont efficaces tant contre un médicament sensible qu'au médicament résistant au *P. falciparum*, ils sont aussi recommandés pour des infections de malaria acquise dans des secteurs où les parasites peuvent être résistants à d'autres antipaludéens.

Intervention de traitement médical d'urgence:
Il est conseillé aux prescripteurs de mettre l'artéméther et la luméfantrine à la disposition des voyageurs touristiques et commerciaux pour auto-administration lorsqu'ils sont considérés être non immunisés en voyageant aux endroits éloignés ou isolés des services médicaux.

Une considération devrait être accordée aux directives officielles concernant l'utilisation appropriée d'agents antipaludéens.

CONTRE-INDICATIONS
- Patients avec hypersensibilité connue aux substances actives ou à n'importe lequel des excipients.
- Patients souffrant de malaria grave conformément à la définition de l'OMS.
- Pendant le premier trimestre de grossesse (voir avertissement et précaution).
- Patients qui prennent des médicaments qui sont métabolisés par l'enzyme de cytochrome CYP2D6 (ex. flécaïnide, métoprolol, imipramine, amitryptyline, clomipramine).
- Patients avec une histoire familiale de mort subite ou de prolongation congénitale de l'intervalle QTc sur les électrocardiogrammes, ou avec une autre condition clinique connue pour prolonger l'intervalle Qtc.
- Patients avec une histoire d'arythmie cardiaque symptomatique ou avec bradycardie cliniquement approprié ou avec insuffisance cardiaque congestive accompagnée par une fraction réduite d'éjection du ventricule gauche.
- Les patients avec des perturbations d'équilibre de l'électrolyte, par exemple l'hypokaliémie ou l'hypomagnésémie .
- Patients qui prennent des médicaments connus pour prolonger l'intervalle QTc. Ces médicaments comprennent:
  - Antiarrhythmiques des classe IA et III
  - Neuroleptiques, antidépresseurs
  - Certains antibiotiques incluant certains agents des classes suivantes: fluoroquinolones, macrolides, imidazole et les agents antimycotiques de triazole.
  - Certains antihistaminiques non-sédatifs (terfénadine, astémizole)
  - Cisapride

AVERTISSEMENTS ET PRÉCAUTIONS
L'artéméther et la luméfantrine ne doivent pas être utilisés pendant le premier trimestre de la grossesse dans des situations où d'autres antipaludéens appropriés et efficaces sont disponibles. L'artéméther et la luméfantrine n'ont pas été évalués pour le traitement de la malaria sévère, y compris les cas de malaria cérébrale ou autres manifestations sévères comme l'œdème pulmonaire ou l'insuffisance rénale.

L'artéméther et la luméfantrine n'ont pas été étudiés chez les patients avec insuffisance rénale ou hépatique sévère et par conséquent aucune recommandation ne peut être faite pour ces groupes de patients.

L'artéméther et la luméfantrine ne sont pas indiqués pour le traitement de la malaria due aux *P. vivax, P. malariae or P. ovale* ni évalués pour ce traitement, même si certains patients dans les essais cliniques ont une co-infection avec le *P. falciparum et P. vivax* à la ligne de base. L'artéméther et la luméfantrine sont actifs face aux étapes sanguines du *Plasmodium vivax*, mais ne sont pas actifs contre les hypnozoïtes. Par conséquent, un traitement séquentiel avec la primaquine peut être utilisé pour parvenir à l'éradication de l'hypnozoïte.

Due aux données limitées sur la sécurité et l'efficacité, l'artéméther et la luméfantrine ne devraient pas être administrés ensemble avec tout autre agent antipaludéen sauf s'il n'y a aucune autre option de traitement.

Si l'état d'un patient se détériore pendant qu'il prend l'artéméther et la luméfantrine, le traitement alternatif pour la malaria devrait commencer sans retard. Dans ce cas, il est recommandé de contrôler l'électrocardiogramme (ECG) et des mesures devraient être prises pour corriger toutes les perturbations d'électrolyte.

La longue demi-vie d'élimination de luméfantrine doit être prise en compte en administrant la quinine chez les patients précédemment traité avec l'artéméther et la luméfantrine.

Si la quinine est administrée après l'artéméther et la luméfantrine, un contrôle sérieux de l'ECG est conseillé.

Si l'artéméther et la luméfantrine sont administrés après la méfloquine, il est conseillé de contrôler de près la consommation en aliments.

Chez les patients qui ont été antérieurement traités avec l'halofantrine, l'artéméther et la luméfantrine ne devraient pas être administrés qu'un mois au moins après la dernière dose d'halofantrine.

L'artéméther et la luméfantrine ne sont pas indiqués et n'ont pas été évalués pour la prophylaxie.

L'halofantrine, la quinine et la quinidine sont connues pour causer la prolongation de l'intervalle QT.

La prolongation asymptomatique d'intervalles QTC par > 30 ms, avec QTC > 450 ms réel chez les mâles et > 470 ms chez les femelles, a été observée à 5% approximativement chez les patients traités avec différents régimes de dose d'artéméther et de luméfantrine dans des essais cliniques. Il est possible que ces changements soient liés à la maladie.

Dans des essais cliniques chez les jeunes, la prolongation asymptomatique d'intervalles QTC > 30 msec a été observée à 35% des enfants pesant 5-10 kg, 34.1% des enfants pesant 10-15 kg et 23% des enfants pesant 15-25 kg.

La prudence est recommandée en combinant l'artéméther et la luméfantrine avec des médicaments exhibant des modèles variables d'inhibition, induction ou compétition pour le CYP3A4

Les patients qui s'opposent à toute alimentation pendant le traitement devraient être contrôlés de près vu que le risque de recrudescence peut être plus grand.

INTERACTION MÉDICAMENTEUSE:
La probabilité d'interaction de l'artéméther et de la luméfantrine avec d'autres médicaments est minimale en considération de sa courte durée d'administration et de l'indice thérapeutique considérable; trois études d'interaction médicamenteuse pharmacocinétiques et pharmacodynamique spécifiques avec le kétaconazole, la méfloquine et la quinine ont été conduites chez des volontaires sains.

Interaction avec les antipaludéens:
Une étude d'interaction médicamenteuse avec l'artéméther et la luméfantrine chez l'homme a impliqué l'administration d'un régime à 6 doses pendant plus de 60 heures à des volontaires sains qui a commencé 12 heures après la fin d'un régime de 3 doses de méfloquine ou placebo. Les concentrations de méfloquine du plasma à partir du moment de l'addition d'artéméther et de luméfantrine n'ont pas été affectées en comparaison au groupe qui a reçu la méfloquine suivi du placebo.

Le prétraitement avec la méfloquine n'avait aucun effet sur les concentrations de plasma d'artéméther ou sur la proportion artéméther/dihydroartémisinine, mais il y avait une réduction significative des niveaux de plasma de luméfantrine, probablement dû à l'absorption secondaire plus basse à une diminution de méfloquine induite dans la production de bile. Les patients devraient être encouragés à manger au dosage au moment des doses pour compenser la diminution dans la biodisponibilité.

Une étude d'interaction médicamenteuse chez les volontaires sains mâles a montré que les concentrations de plasma de luméfantrine et de quinine n'ont pas été affectées quand on a administré la quinine i.v. (10 mg/kg BW après 2 h) séquentiellement 2 h après la dernière (sixième) dose d'artéméther et de luméfantrine (afin de produire des niveaux élevés de plasma simultanés de luméfantrine et de quinine). Les concentrations de plasma d'artéméther et de dihydroartémisinine (DHA) ont semblé être plus basses. Dans cette étude, l'administration d'artéméther et de luméfantrine à 14 sujets n'avait aucun effet sur l'intervalle QTC. L'infusion de quinine seule chez 14 autres sujets a causé une prolongation passagère d'intervalle QTC, qui était compatible avec la cardio-toxicité connue de la quinine. Cet effet était légèrement, mais significativement, plus grand lorsque la quinine a été infusée après l'artéméther et la luméfantrine chez 14 sujets supplémentaires. Il semblerait donc que le risque inhérent à la prolongation de QTc associée à la quinine i.v. a été augmenté par l'administration antérieure d'artéméther et de luméfantrine.

Interaction avec les inhibiteurs de CYP450 3A4 (kétaconazole)
L'ajustement de la dose d'artéméther et de luméfantrine est considéré inutile chez les patients atteints de malaria falciparum lorsqu'administré en association avec le kétaconazole ou d'autres inhibiteurs de CYP3A4 puissants.

Interaction avec les enzymes de CYP450
Considérant que les études in vitro avec l'artéméther aux concentrations thérapeutiques n'a révélé aucune interaction significative avec les enzymes du cytochrome P450, les artémisinines ont une certaine capacité pour inciter la production de l'enzyme CYP2C19 de cytochrome et peut-être aussi le CYP3A4. Il est possible que l'induction de l'isoenzyme puisse changer les effets thérapeutiques des médicaments qui sont principalement métabolisés par ces enzymes.

La luméfantrine a été trouvée inhiber le CYP2D6 in vitro. Cela peut être d'une pertinence clinique particulière pour les composés avec un faible indice thérapeutique. La co-administration d'artéméther et de luméfantrine avec les médicaments qui sont métabolisés par cette isoenzyme est contre-indiquée. Les essais in vitro ont indiqué que le métabolisme de la luméfantrine est inhibé par l'halofantrine et la quinine.

Interaction avec les médicaments antirétroviraux inhibiteurs de la protéase
En raison des modèles variables d'inhibition, induction ou compétition pour le CYP3A4 avec les médicaments anti-rétroviraux inhibiteurs de la protéase, l'utilisation de tels médicaments, particulièrement les combinaisons entre eux, simultanément avec l'artéméther et la luméfantrine, exigent la surveillance clinique et le contrôle des effets de réponse clinique/effets indésirables.

Autres interactions
L'administration d'artéméther et de luméfantrine est contre-indiquée chez les patients prenant les médicaments connus pour prolonger l'intervalle QT.

Chez les patients antérieurement traités avec l'halofantrine, l'artéméther et la luméfantrine devraient être dosés au moins un mois après la dernière dose d'halofantrine.

En raison des données limitées sur la sécurité et l'efficacité, l'artéméther et la luméfantrine ne devraient pas être administrés ensemble avec un autre agent antipaludique.

De plus, en raison de la propension de certains agents antipaludiques pour prolonger l'intervalle QT, il est conseillé d'user de prudence en administrant l'artéméther et la luméfantrine aux patients chez lesquels il peut toujours y avoir des concentrations détectables de ces médicaments dans le plasma après des traitements antérieurs.

Grossesse et allaitement
Grossesse
Il n'y a pas suffisamment de données sur l'utilisation d'artéméther et de luméfantrine chez les femmes enceintes.

Le traitement d'artéméther et de luméfantrine ne doit pas être utilisé pendant le premier trimestre de grossesse dans les situations où d'autres antipaludiques appropriés et efficaces dont disponibles.

Cependant, il ne devrait pas être refusé dans des situations mortelles, où aucun autre antipaludique efficace n'est disponible. Pendant le deuxième et troisième trimestre, on devrait seulement considérer le traitement si le bénéfice attendu pour la mère dépasse le risque du fœtus.

Allaitement
Les femmes prenant l'artéméther et la luméfantrine ne devraient pas allaiter pendant leur traitement. En raison de la longue demi-vie d'élimination de la luméfantrine (4 à 6 jours), il est recommandé que l'allaitement ne doit pas reprendre jusqu'à au moins une semaine après la dernière dose d'artéméther et de luméfantrine à moins que des bénéfices potentiels pour la mère et l'enfant ne dépassent les risques du traitement d'artéméther et de luméfantrine.

Effets sur la capacité de conduire et d'utiliser des machines
Les patients recevant l'artéméther et la luméfantrine devraient être avertis que le vertige ou la fatigue/asthénie peuvent survenir dans le cas où ils ne devraient pas conduire ou utiliser des machines.

RÉACTIONS DÉFAVORABLES
La fréquence d'événements défavorables rapportés pendant l'essai clinique avec l'artéméther et la luméfantrine était similaire ou plus basse que celle d'autres médicaments antipaludiques utilisés comme comparateurs.

L'artéméther et la luméfantrine étaient généralement bien tolérés par les enfants et les adultes, avec la plupart des événements adverses étant de gravité et durée bénignes à modérées. Beaucoup d'événements rapportés vont probablement être rapprochés de la malaria sous-jacente et/ou d'une réponse insatisfaisante au traitement plutôt qu'à l'artéméther et la luméfantrine. Pour d'autres rapports, d'autres facteurs alternatifs ont été identifiés comme la cause la plus probable des événements (par exemple, les médicaments concomitants, l'infection concomitante) ou les informations fournies étaient trop rares pour tirer une conclusion.

La relation informelle avec l'utilisation d'artéméther et de luméfantrine ne pouvait pas être exclue pour les événements défavorables suivants:

Les réactions défavorables sont classées sous les titres de fréquence, le plus fréquent en premier, utilisant la convention suivante: Très commun (1/10); commun (1/100, < 1/10); non commun (1/1,000, < 1/100); rare (1/10,000, < 1/1,000); très rare (< 1/10,000), y compris les rapports isolés.

Troubles du système immunitaire
Très rarement: Hypersensitivité

Troubles du système nerveux
Très commun: Mal de tête, vertige
Commun: Trouble du sommeil, paresthésie.
Non commun: Somnolence, contractions involontaires de muscle, hypoesthésie, démarche anormale, ataxie

Troubles cardiaques
Commun: Palpitation

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux
Commun: Toux

Troubles gastro-intestinaux
Très commun: Douleur abdominale, anorexie
Commun: Diarrhée, vomissements, nausée

Troubles tissulaires cutanés et sous-cutanés
Commun: Prurits, éruption

Troubles du tissu musculosquelettique et du tissu conjonctif
Commun: Arthralgie, myalgie

Troubles généraux et conditions de site d'administration
Commun: Asthénie, fatigue

La prolongation de QTc asymptomatique a été rapportée chez les adultes, les enfants et les nouveau-nés mais aucune relation causale avec l'artéméther et la luméfantrine ne pouvait être confirmée.

DOSAGE ET ADMINISTRATION
Comprimés pour administration orale
La dose d'artéméther et de luméfantrine devrait être prise avec des aliments (de haute teneur en matières grasses) ou avec du lait. Les aliments améliorent l'absorption de l'artéméther et de la luméfantrine.

En cas des vomissements, après une heure d'administration la dose devrait être répétée.

Pour adultes et enfants pesant 35 kg et plus
Il est recommandé un traitement de trois jours avec un total de 6 doses comme suit: 4 comprimés comme une dose unique au moment du diagnostic initial, de nouveau 4 comprimés après 8 heures et ensuite 4 comprimés deux fois par jour (le matin et le soir) pendant les 2 jours suivants (le total est de 24 comprimés).

Pour nouveau-nés et enfants pesant entre 5 et 35 kg
Pour l'administration aux jeunes enfants et aux nouveau-nés, les comprimés peuvent être écrasés.

Il est recommandé un régime à six doses avec 1 à 3 comprimés par dose, selon le poids du corps. Avec les jeunes enfants :

de 5kg à moins de 15 kg de poids du corps: la première dose est de 1 comprimé administré au moment du diagnostic initial, 1 comprimé de nouveau après 8 heures, ensuite 1 comprimé deux fois par jour (le matin et le soir) pendant les 2 jours suivants (le total est de 6 comprimés)

de 15kg à moins de 25 kg de poids du corps: la première dose est de 2 comprimés administrés au moment du diagnostic initial, 2 comprimés de nouveau après 8 heures, ensuite 2 comprimés deux fois par jour (le matin et le soir) pendant les 2 jours suivants (le total est de 12 comprimés)

de 25 à moins de 35 kg de poids du corps: la première dose est de 3 comprimés administrés au moment du diagnostic initial, 3 comprimés de nouveau après 8 heures, ensuite 3 comprimés deux fois par jour (le matin et le soir) pendant les 2 jours suivants (le total est de 18 comprimés)

Vieillard

Bien qu'aucune étude n'ait été effectuée chez les personnes âgées, aucune précaution spéciale ou rajustements de dosage n'est nécessaire chez de tels patients.

Intervention de traitement médical d'urgence
Le même régime à six doses devrait être institué au début de symptômes, avec 1-4 comprimés par dose, selon le poids du corps, étant administrés pour une durée de trois jours.

Dosage chez les patients avec déficience hépatique ou rénale
Aucune étude spécifique n'a été effectuée dans ces groupes de patients et aucune recommandation d'ajustement de dose spécifique ne peut être faite pour ces patients. La plupart des patients avec la malaria aiguë présentent un certain degré de déficience hépatique liée. Le profil d'événement défavorable n'a pas différé chez les patients souffrant ou non de déficience hépatique. De plus, les anomalies de la ligne de base dans les tests de fonctionnent du foie se sont améliorées chez presque tous les patients après le traitement avec l'artéméther et la luméfantrine.

Infections nouvelles et recrudescentes chez les adultes, les enfants et les nouveau-nés
Les données pour un nombre limité de patients montrent que les nouvelles et recrudescentes infections peuvent être traitées avec une seconde cure d'artéméther et de luméfantrine.

INSTRUCTIONS DE CONSERVATIONS: A conserver en dessous de 30°C et à l'abri de la lumière et de l'humidité. Ne pas mettre à la portée des enfants.

PRÉSENTATION: Boite de 6 comprimés. 1/2/3/4 plaquette de 6 comprimés dans une boite.

LISTE I - UNIQUEMENT SUR ORDONNANCE

Fabriqué par:
Strides Pharma Science Ltd.
36/7, Suragajakkanahalli, Indlavadi Cross,
Anekal Taluk, Bangalore - 562 106, INDE.

1046275

8996

8996

8996