8108

COMBIART SUSPENSION

Artemether & Lumefantrine

15mg & 90mg / 5ml

COMPOSITION:
Each 5 ml of reconstituted suspension contains:
Artemether 15 mg
Lumefantrine 90 mg

List of Excipients
Stearic acid
Polyethylene glycol 400
Microcrystalline cellulose PH 102
Capsil orange flavour
Pearlitol
Xanthan gum
Acesulfame Potassium
Sodium carboxy methyl cellulose
Aerosil
Anhydrous citric acid
Sunset yellow supra
Sugar

Properties: Artemether is the most active derivative of the artemisinins, a new class of antimalarial drugs derived from artemisinin. The later compound is derived from the Artemisia annua and artemether is prepared semi synthetically. Lumefantrine is asynthetic aryl amino alcohol similar to mefloquine and halo fantrine.

PHARMACOLOGICAL PROPERTIES:
Pharmacodynamics:
Pharmacotherapeutic Group: Antimalarials, ATC code: P01BF01
Both components of Combiart oral suspension have their own action site in the malarial parasite. The presences of the endoperoxide bridge in the artemether (generating singlet oxygen and free radicals: those are very toxic to the plasmodia) appears to be very essential for the antimalarial activity. Morphological changes of the parasite membrane are induced by artemether have been described being the result of free radical action. Lumefantrine interferes more in the polymerization processes. Other in vitro tests suggest that both cause a marked diminution of nucleic acid synthesis. Inhibition of protein synthesis as the basic mechanism of action is suggested in studies which showed morphological changes in ribosomes as well as in the endoplasmic reticulum. Although artemether acts essentially as a blood schizonticide Combiart oral suspension did clear gametocytes in comparative clinical trails

Pharmacokinetics: Orally administered artemether is rapidly absorbed reaching therapeutic levels with in 60 — 90 minutes. artemether is metabolized in the liver to the de methylated derivative dihydroartemisinin (DHA). The elimination is rapid , with a T1/2 of 2- 4 hours. Dihydroartemisinin, a being potent antimalarial itself, has a T1/2 of about 2- 4 hours. the degree of binding to plasma proteins varied markedly accordingly to the species studied. the binding of artemether with plasma protein in man is about 50 %. Radioactivity distribution of artemether was found to be equal between plasma and cells. The absorption of Lumefantrine is highly influenced by lipid and food intake (from 10% by fasten to 100%at normal diet) therefore parents should be encouraged to give the medication with some fatty food as soon it can be tolerated. Lumefantrine is n- debutylated in human liver microsomes. This metabolite has 5 to 8 fold higher antiparasitic effects than Lumefantrine. Lumefantreine is highly protein bound (95%). The elimination half life in malaria attaint patients will be 4 to 6 days. Lumefantrine and its metabolites are found in faeces and in bile.
Breast feeding: data on excretion in breast milk are not available in humans.

INDICATIONS: Combiart oral suspension is indicated for the treatment of malaria in children, caused by all forms of plasmodium including severe malaria caused by multiple drug resistant strains of plasmodium falciparam.

PHARMACEUTICAL PRECAUTIONS AND CONTRAINDICATIONS: Combiart oral suspension is contraindicated in individuals hypersensitive to artemether and Lumefantrine. Therefore, there are no strict contraindications for the use of artemether in children. Nevertheless, no correlation has been found between the QTc interval prolongation and plasma concentration of Lumefantrine. Caution is advised to patients who are taking drugs that are known to prolong the QT interval, such as certain antibiotics (macrolides, floroquinolones, imidazoles)or who are predisposed to cardiac arrhythmias. It is advisable not to use drugs during pregnancy for mother and fetus , the responsible physician may consider It essential as in the case of cerebral malaria ,to treat a pregnant woman. Artemisinin derivatives like artemether are fastest acting schizonticides and rapid clearance of parasites is essential. Since Combiart oral suspension has been designed for its use in children it s unlikely that this problem arises. Combiart oral suspension 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.
DRUG INTERACTIONS: Specific negative drug interactions are not seen. Artemether potentialises the antimalarial activity of other Antimalarials. As grape fruit juice retards the metabolism of some antimalarials , it should be better not to drink grape fruit juice while taking Combiart oral suspension.

PREGNANCY AND LACTATION

Not applicable because Combiart oral suspension is for Paediatric use only.

SIDE 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. Alowering of sinus frequency with out causing ECG changes has been noticed. At high doses transient abdominal pain , tinnitus, and diarrhea have been described but a causal relation ship is unclear. Some antimalarials as halofantrine and quinine can influence the ECG pattern. Attention should be made to patients previously treated with those antimalarials. a reasonable period should be taken in account before to start a treatment before treatment with lumifantrine combinations. For those patients physicians will be prescribed artemisinin derivatives in mono therapy in cause of severe paludism. Sometimes it could be possible that the following common side effects may occur as trouble of sleeping , nausea , vomiting , diarrhea, coughing. They need medical effect medical attention when persisting.

DOSAGE AND ADMINISTRATION:

*two divided doses per day

BODY WEIGHT	NUMBER OF MILLILITRES		
	Day 1*	Day 2*	Day 3*
5 kg	7ml	7ml	7ml
7.5 kg	10ml	10ml	10ml
10 kg	14ml	14ml	14ml
15 kg	20ml	20ml	20ml

DIRECTIONS FOR RECONSTITUTION: Slowly add boiled and cooled water up to the black mark on the bottle and shake well. Add water if necessary to adjust the volume up to the mark. Use the reconstituted suspension within 5 days. Shake the reconstituted suspension before use.

OVER DOSAGE:
In case of overdose, emergency symptomatic treatment in a specialised facility is required, which should include ECG and kaliemia monitoring.

RESISTANCE AND RECRUDESANCE: Resistance of plasmodium to artemether has not been observed. It is also unlikely to occur in view of specific mechanism of action which is very cytotoxic for plasmodia (opening of a peroxide bridge). An apparent resistance is some times seen but is mainly due to multiple broods of plasmodia developing at different times in the same patient. in controlled studies recrudescence does not exceed 10%. In case of recrudescence (renal or apparent) a new complete treatment for three days is advisable

STORAGE: Store below 30°C, and away from light.
Keep all medicines away from Children.

Once reconstituted, store below 25°C and use within 5 days.

Unless otherwise directed by the Physician.

Shake well before taking each dose.

DO NOT FREEZE

DISPENSING CATEGORY: Prescription medicine

PRESENTATION: A carton with 100 ml Clear Pet Bottle 60 ml Marked. List I

A Product of :
Strides
Strides Pharma Science Limited
Strides House, Bilekahalli, Bannerghatta Road,
Bangalore – 560076, Karnataka, India.

1038854

MP/STR/FA/COM SUS/PIL-20/A

8108

COMBIART SUSPENSION

Artémether & Luméfantrine

15mg & 90mg / 5ml

COMPOSITION:
Chaque 5 ml de suspension reconstituée contient:
Artéméther …….. 15 mg
Luméfantrine …….. 90 mg

Liste des excipients
Acide stéarique
Polyéthylène glycol 400
Cellulose microcristalline PH 102
Arôme d'orange
Mannitol (Pearlitol)
Gomme de xanthine
Acésulfame potassique
Carboxy méthylcellulose sodique
Aérosil
Acide citrique anhydre
jaune orangé S
Sucre

Propriétés: Artéméther est le dérivé le plus actif des artemisinins, une nouvelle classe des médicaments antipaludiques dérivés de l'artémisinine. Le dernier composé est dérivé d'artémisia annua et l'artémether est préparée synthétiquement. Luméfantrine est une aryl amino-alcool synthétique similaire au méfloquine et halofantrine.

PROPRIÉTÉSPHARMACOLOGIQUES:
Classe pharmaco-thérapeutique: antipaludiques
Code ATC: P01BF01
Pharmacodynamie:
Les deux composants de Combiart ont leur propre site d'action dans le parasite malarique. Les présences du pont d'endopéroxyde dans l'artéméther (produisant de l'oxygène de singulet et des radicaux libres : qui sont très toxiques aux plasmodiums) semble être très essentiels pour l'activité antipaludique. Des changements morphologiques de la membrane de parasite sont induits par l'artémether ont été décrits en étant que le résultat de l'action de radical libre. Luméfantrine interfère davantage dans les processus de polymérisation. Autres essais in vitro suggèrent que tous les deux causent une diminution marquée de la synthèse d'acide nucléique. L'inhibition de la synthèse de protéine comme mécanisme de base d'action est suggérée dans les études qui ont montré les changements morphologiques des ribosomes aussi bien que dans le réticulum endoplasmique. Bien que l'artémether agisse essentiellement comme un schizonticide de sang, dans les études cliniques comparatives Combiart dégagé des gamétocytes.
Pharmacocinétique:
L'artémether oralement administré est rapidement absorbé atteignant les niveaux thérapeutiques entre 60 - 90 minutes. Artémether est métabolisées dans le foie au dihydroartemisinine active deméthylé (DHA). L'élimination est rapide, avec un t ½ de 2 - 4 heures. Dihydroartemisinine, étant qu'un antipaludique efficace lui-même, a un T½ d'environ 2 - 4 heures. Le degré de liaison aux protéines plasmatique a changé nettement en conséquence aux espèces étudiées. La liaison de l'artémether avec la protéine plasmatique chez l'homme est environ 50 %. La distribution de radioactive artémether est avérée égale entre le plasma et des cellules. L'absorption du luméfantrine est fortement influencée par le lipide et la présence de nourriture (de 10% à une prise à jeun comparativement à 100% après un repas riche en lipides) donc les parents devraient être encouragés à donner le médicament avec la nourriture grasse dés que les aliments peuvent être tolérés. Luméfantrine est N – debutylée dans les microsomes de foie humains. Ce métabolite a des effets antiparasitaires 5 à 8 fois supérieurs à celui de luméfantrine. Luméfantrine est fortement lié aux protéines (95%). Demi vie d'élimination chez les patients d'atteint de paludisme sera de 4 à 6 jours .Luméfantrine et ses métabolites sont trouvés dans les fèces et bile.
Allaitement : Les données sur l'excrétion dans le lait ne sont pas disponibles chez l'homme.

INDICATIONS: La suspension orale Combiart est indiquée pour le traitement du paludisme, provoqué par toute forme de plasmodium chez les enfants y compris le paludisme grave provoquée par des souches de Plasmodium falciparum multiples résistants aux médicaments.

PRÉCAUTIONS ET CONTRE-INDICATIONS:
Le Combiart est contre-indiqué chez les individus hypersensibles à l'artémether et au luméfantrine. Par conséquent, il n'y a aucune contre-indication stricte pour l'usage de l'artémether chez les enfants. Néanmoins, aucune corrélation n'a été trouvée entre la prolongation d'intervalle de QTc et la concentration dans le plasma du luméfantrIne. La caution est conseillée aux patients qui prennent les médicaments qui sont connues pour prolonger l'intervalle de QTc, telles que certains antibiotiques (macrolides, fluoroquinolones, imidazoles) ou qui sont prédisposés aux arythmies cardiaques. Il est recommandé de ne pas utiliser des médicaments pendant la grossesse à cause de la mère et le fœtus, le médecin responsable peut le considérer essentiel, comme dans le cas de la malaria cérébrale, pour traiter une femme enceinte. Les dérivés d'Artémisinine comme l'artémether sont les schizonticides temporaires les plus rapides et le dégagement rapide des parasites est essentiel. Combiart ne devrait pas être pris pendant l'allaitement. En raison de la longue demi vie d'élimination du luméfantrine, on lui recommande que l'allaitement au sein ne devrait pas commencer jusqu'à à moindre une semaine après arrêt d'un traitement de combinaison d'artémether et de luméfantrine.

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES: Des interactions négatives spécifiques de médicament / médicament n'ont pas été vues. L'artéméther potentialise l'activité antipaludique des autres antipaludiques. Comme le jus de pamplemousse retarde le métabolisme de quelques antimalariques, il devrait être meilleur de ne pas boire du jus de pamplemousse tout en prenant le Combiart.

GROSSESSE ET ALLAITEMENT: Non applicable parce que le Combiart suspension orale est exclusivement pour usage pédiatrique.

EFFETS SECONDAIRES: Avec l'artémether pratiquement aucun effet secondaire n'a été vu. Les anomalies de laboratoire telles qu'une légère augmentation en transaminases et une diminution de compte de réticulocyte sont rares et transitoire. Une diminution de la fréquence de sinus sans causer des changements d'ECG a été notée. Aux doses élevées douleur abdominale transitoire, l'acouphène, et la diarrhée ont été décrits mais le lien de cause n'est pas clair. Quelques antipaludiques comme halofantrine et quinine peuvent influencer le modèle d'ECG. L'attention devrait être faite aux patients précédemment traités avec cet anti malariques. Un délai raisonnable devrait être pris en compte avant de commencer un traitement avec des combinaisons d'luméfantrine. Pour ces patients, les médecins prescriront des dérivés de l'artémisinine en mono-thérapie en raison du paludisme sévère. Parfois, il pourrait être possible que les effets secondaires communs suivants se produisent comme les troubles du sommeil, des nausées, des vomissements, de la diarrhée, de la toux. Ils ont besoin d'attention médicale lorsqu'ils persistent.

DOSAGE ET ADMINISTRATION:

*deux doses divisées par jour

POIDS CORPOREL	NOMBRE DE MILLILITRES		
	Jour 1*	Jour 2*	Jour 3*
5 kg	7ml	7ml	7ml
7,5 kg	10ml	10ml	10ml
10 kg	14ml	14ml	14ml
15 kg	20ml	20ml	20ml

DIRECTIVES POUR LA PREPARATION: Ajouter lentement de l'eau bouillie et refroidie ou de l'eau minérale jusqu'à la marque noir sur la bouteille et agitez bien. Ajouter de l'eau si nécessaire pour ajuster le volume à la marque. Utilisez la suspension reconstituée dans les 5 jours. Agiter la suspension reconstituée avant utilisation.

SURDOSAGE: En cas de surdosage, un traitement symptomatique d'urgence dans une formation sanitaire spécialisée est requis, ce qui doit inclure la surveillance d'ECG et Kaliemia

RÉSISTANCE ET RECRUDESANCE:
La résistance du plasmodium à l'artéméther n'a pas été observée. Il est peu probable que cela se produise en raison d'un mécanisme d'action spécifique qui est très cytotoxique pour les plasmodiums (clivage de la liaison endopéroxyde). Une résistance apparente est parfois observée, mais elle est principalement due à la multiplicité des nichées de plasmodiums qui se développent à différents moments chez le même patient. Dans les études contrôlées, la recrudescence ne dépasse pas 10%. En cas de recrudescence (rénale ou apparente), un nouveau traitement complet pendant trois jours est recommandé.

CONSERVATION: Conservez en dessous de 30°C, à l'abri de la lumière.
Gardez tous les médicaments hors de portée des enfants.

Une fois reconstitué, conservez en dessous de 25°C, et utilisez dans les 5 jours.

Sauf indication contraire du médecin.

Bien agiter avant de prendre chaque dose

NE PAS CONGELER

CATÉGORIE DE DISTRIBUTION: Médecine de prescription.

PRÉSENTATION: Un carton avec 100 ml Bouteille d'eau claire 60 ml marqué. Liste I

Un produit de:
Strides
Strides Pharma Science Limited
Strides House, Bilekahalli, Bannerghatta Road,
Bangalore – 560076, Karnataka, Inde.

8109