

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT (RCP)

1. Dénomination du médicament:

1.1. Nom du produit:

PALSITHER FORTE (Comprimés d'Artéméther et Luméfantrine 40/240)

2. Composition qualitative et quantitative :

Chaque comprimé non enrobé contient:

Artéméther 40 mg

Luméfantrine 240 mg

Excipients q.s.

Pour une liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. Forme pharmaceutique:

Comprimé

4. LES DONNÉES CLINIQUES :

4.1. INDICATIONS THERAPEUTIQUES :

Palsither est indiqué pour le traitement du paludisme causé par toutes les formes de Plasmodium, y compris le paludisme sévère causé par de multiples souches résistantes aux médicaments de *P. falciparum*.

4.2. POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION :

Voie orale. Comme prescrit par votre médecin.

Poids corporel en Kg	Total de comprimés	Schéma posologique					
		Jour-1		Jour -2		Jour -3	
		0 Heure	8 Heures	24 Heures	36 Heures	48 Heures	60 Heures
5 – 14	3	½	½	½	½	½	½
15 – 24	6	1	1	1	1	1	1
25 – 34	9	1½	1½	1½	1½	1½	1½
35 and dessus (ADULTES)	12	2	2	2	2	2	2

Deuxième dose à prendre strictement après 8 heures de la première dose.

A prendre au cours d'un repas riche.

En cas de vomissements dans l'heure suivant la prise de médicaments, répéter la dose. Prenez la dose exactement comme recommandé, sinon l'infection peut revenir.

Médicaments sur ordonnance seulement.

4.3. CONTRE-INDICATION :

Palsither est contre-indiqué pour :

- Les patients présentant une hypersensibilité connue aux substances actives ou à l'un des excipients.
- Les patients atteints de paludisme grave
- Les patients prenant un médicament qui est métabolisé par l'enzyme de cytochrome CYP2D6 (par exemple, le métoprolol, l'imipramine, amitriptyline, clomipramine).
- Les patients avec des antécédents familiaux de mort subite ou d'un allongement congénital de l'intervalle QTc sur l'électrocardiogramme, ou avec tout autre état clinique connu pour allonger l'intervalle QTc.
- Les patients prenant des médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc (proarythmique).

Ces médicaments comprennent:

Les antiarythmiques des classes IA et III, les neuroleptiques, les antidépresseurs, certains antibiotiques, y compris certains agents des catégories suivantes: les macrolides, les fluoroquinolones, imidazole et triazole agents antifongiques, certains antihistaminiques non sédatifs (terfénadine, astémizole), le cisapride, la flecaïnide.

- Les patients ayant des antécédents d'arythmies cardiaques symptomatiques ou avec une bradycardie cliniquement significative ou une insuffisance cardiaque congestive, accompagnés par une réduction de la fraction d'éjection du ventricule gauche.

- Les patients atteints de troubles de l'équilibre électrolytique, par exemple l'hypokaliémie ou une hypomagnésémie.

- Les patients prenant des médicaments qui sont des inducteurs puissants du CYP3A4 comme la rifampicine, la carbamazépine, la phénytoïne, le millepertuis (*Hypericum perforatum*).

4.4. MISES EN GARDE SPECIALES ET PRECAUTIONS D'EMPLOI :

Palsither ne doit pas être utilisé pendant le premier trimestre de la grossesse dans des situations où d'autres antipaludiques adaptés et efficaces sont disponibles. Palsither n'a pas été évalué pour le traitement du paludisme grave, y compris les cas de paludisme cérébral ou d'autres manifestations graves telles que l'œdème pulmonaire ou d'insuffisance rénale. En raison de données limitées sur la sécurité et l'efficacité, Palsither ne doit pas être administré en même temps que tout autre agent antipaludéen à moins qu'il n'y ait pas d'autre option de traitement.

Si l'état d'un patient se détériore tout en prenant Palsither, une alternative de traitement pour le paludisme devrait être lancée sans délai. Dans de tels cas, la surveillance de l'ECG est recommandée et des mesures devraient être prises pour corriger les troubles électrolytiques. La demi-vie d'élimination de la luméfantrine doit être prise en compte lors de l'administration de la quinine chez les patients précédemment traités avec Palsither.

Si la quinine est administrée après Palsither, il est conseillé de surveiller étroitement l'ECG

Si Palsither est donné après la méfloquine, une surveillance étroite de la prise alimentaire est conseillée.

Chez les patients précédemment traités par l'halofantrine, Palsither ne doit pas être administré avant un délai d'un mois suivant la dernière dose de l'halofantrine. Palsither n'est pas indiqué et n'a pas été évalué pour la prévention. Palsither doit être utilisé avec prudence chez les patients sous ART car une diminution des concentrations d'artéméter, de DHA et/ou de luméfantrine peut entraîner une diminution de l'efficacité antipaludique de Palsither. Comme d'autres antipaludéens (par exemple l'halofantrine, la quinine et la quinidine) Palsither a le potentiel de provoquer l'allongement de QT.

La prudence est recommandée lors de l'association de Palsither avec des médicaments présentant des modèles variables d'inhibition, une induction modérée ou la concurrence du CYP3A4. Les effets thérapeutiques de certains médicaments pourraient être modifiés. Les médicaments qui ont un effet d'inhibition / induction du CYP3A4 mixte, en particulier des médicaments antirétroviraux tels que les inhibiteurs de la protéase du VIH et les inhibiteurs de la transcriptase inverse non nucléosidiques doivent être utilisés avec prudence chez les patients prenant Palsither. La prudence est recommandée lors de l'association de Palsither avec les contraceptifs hormonaux. Palsither peut réduire l'efficacité des contraceptifs hormonaux. Par conséquent, les patients utilisant des contraceptifs hormonaux, oraux, un dispositif transdermique, ou d'autres systémiques devraient être invités à utiliser une méthode non hormonale supplémentaire de contraception pour environ un mois.

Les patients qui restent hostiles à la nourriture pendant le traitement doivent être étroitement surveillés car le risque de recrudescence peut être plus important. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, une augmentation cliniquement significative de l'exposition à l'artéméter et la luméfantrine et / ou de leurs métabolites ne peut pas être exclu. Par conséquent il faut être prudent pour la posologie chez les patients avec une insuffisance hépatique sévère.

Insuffisance rénale

Aucune étude spécifique n'a été réalisée dans ce groupe de patients. Il n'y a pas d'excrétion rénale significative de la luméfantrine, l'artéméter et la dihydroartémisinine dans les études menées chez des volontaires sains et l'expérience clinique est limitée. Aucun ajustement de la dose pour l'utilisation de Palsither chez les patients atteints d'insuffisance rénale est recommandé. La prudence est recommandée lors de l'administration de Palsither en cas d'insuffisance rénale sévère. Chez ces patients le suivi de l'ECG et le potassium sanguin est conseillé.

Insuffisance hépatique

Aucune étude spécifique n'a été réalisée dans ce groupe de patients. Aucun ajustement de la dose est recommandé pour les patients avec une insuffisance hépatique légère à modérée.

La prudence est recommandée lors de l'administration de Palsither en cas d'insuffisance hépatique sévère. Chez ces patients le suivi de l'ECG et du potassium sanguin est conseillé.

Personnes âgées

Il n'y a pas d'informations suggérant que la posologie chez les patients de plus de 65 ans devrait être différente de celle chez les jeunes adultes.

Nouvelles infections

Les données pour un nombre limité de patients dans une zone d'endémie palustre montrent que les nouvelles infections peuvent être traitées avec un deuxième traitement de Palsither. En l'absence de données de l'étude de carcinogénicité, et en raison du manque d'expérience clinique, plus de deux traitements de Palsither ne peuvent pas être recommandés.

4.5. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES ET AUTRES FORMES D'INTERACTIONS :

Interaction avec des médicaments qui sont connus pour allonger l'intervalle QTc :

Palsither est contre-indiqué avec l'utilisation concomitante de médicaments (ils peuvent causer la prolongation de l' intervalle QTc et des torsades de pointes) tels que: des antiarythmiques de classe IA et III, les neuroleptiques et les antidépresseurs, certains antibiotiques, y compris certains agents des catégories suivantes: les macrolides, les fluoroquinolones , imidazole, triazole et agents antifongiques, certains antihistaminiques non sédatifs (terfénadine, astémizole), le cisapride, la flecaïnide.

Interaction avec des médicaments métabolisés par le CYP2D6 :

La luméfantrine inhibe le CYP2D6 in vitro. Cela peut être particulièrement de pertinence clinique pour les composés avec un index thérapeutique faible. La co-administration de Palsither avec des médicaments qui sont métabolisés par cette isoenzyme est contre-indiquée (par exemple les neuroleptiques, métoprolol, et les antidépresseurs tricycliques tels que l'imipramine, l'amitriptyline, la clomipramine).

Interaction avec les inducteurs puissants du CYP3A4 comme la rifampicine :

L'administration orale de la rifampicine (600 mg par jour), un puissant inducteur du CYP3A4, avec Palsither comprimés (posologie de 6 comprimés pendant 3 jours) chez six adultes co-infectés avec le VIH-1 et la tuberculose sans le paludisme ont entraîné une diminution

significative d'exposition à l'artéméther (89%), DHA (85%) et de la luméfantrine (68%) par rapport aux valeurs d'exposition après le Palsither tout seul. L'utilisation concomitante de puissants inducteurs du CYP3A4 comme la rifampicine, la carbamazépine, la phénytoïne, le millepertuis est contre-indiqué avec Palsither.

Les inducteurs ne doivent pas être administrés au moins un mois après l'administration de Palsither, à moins que le prescripteur de Palsither le juge critique.

Interaction avec les inhibiteurs du CYP3A4 :

L'artéméther et la luméfantrine sont métabolisés principalement par l'enzyme de CYP3A4 du cytochrome, mais n'inhibent pas cette enzyme à des concentrations thérapeutiques.

Kétoconazole :

L'administration orale concomitante de kétoconazole et de Palsither a conduit à une augmentation modeste (≤ 2 fois) de l'artéméther, DHA, et l'exposition de luméfantrine chez les sujets adultes en bonne santé. Cette augmentation de l'exposition à la combinaison antipaludique n'était pas associée à une augmentation des effets secondaires ou à des changements de paramètres électrocardiographiques. Sur la base de cette étude, l'ajustement de la dose de Palsither est considéré comme inutile chez les patients atteints de paludisme à *P. falciparum* lorsqu'il est administré en association avec le kétoconazole ou d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4.

Palsither doit être utilisé avec prudence avec des médicaments qui inhibent le CYP3A4 et est contre-indiqué avec des médicaments qui sont en outre connus pour allonger l'intervalle QTc, en raison de potentiel d'augmentation des concentrations de luméfantrine qui pourraient conduire à l'allongement du QT.

Jus de pamplemousse :

L'administration de l'artéméther avec du jus de pamplemousse chez des sujets adultes sains a entraîné une augmentation d'environ deux fois l'exposition systémique à la molécule mère. Le jus de pamplemousse doit être utilisé avec prudence pendant le traitement avec Palsither.

L'interaction avec les médicaments anti-rétroviraux tels que les inhibiteurs de protéase et d'inhibiteurs de la transcriptase inverse non nucléosidiques :

L'artéméther et la luméfantrine sont métabolisés par le CYP3A4. Les médicaments anti-rétroviraux (ARTs), tels que les inhibiteurs de la protéase et les inhibiteurs de la transcriptase inverse non nucléosidiques, sont connus pour avoir des motifs variables d'inhibition, induction ou la concurrence pour le CYP3A4.

Palsither doit être utilisé avec prudence chez les patients sur les ARTs comme l'artéméther diminué, DHA, et / ou les concentrations de luméfantrine peuvent entraîner une diminution de l'efficacité des antipaludiques, et une augmentation des concentrations luméfantrine peut provoquer l'allongement de QT.

Lopinavir / ritonavir :

Dans une étude clinique chez des volontaires sains, l'association lopinavir / ritonavir a diminué les risques systémiques à l'artéméther et au DHA d'environ 40%, mais a augmenté l'exposition à la luméfantrine d'environ 2.3- fois. L'exposition au lopinavir / ritonavir n'ont pas été significativement affectés par l'administration concomitante de Palsither.

Nevirapine:

Dans une étude clinique chez des adultes infectés par le VIH, la névirapine réduit de manière significative la médiane de la Cmax et AUC de l'artéméther d'environ 61% et 72%, respectivement, et a réduit la Cmax et l'AUC médiane de la dihydroartémisinine d'environ 45% et 37%, respectivement. La Cmax et l'AUC de la luméfantrine n'était pas significativement réduite par la névirapine. L'artéméther / la luméfantrine a réduit la Cmax moyenne et l'AUC de la névirapine d'environ 43% et 46% respectivement.

Efavirenz:

L'éfavirenz a diminué les expositions à l'artéméther, DHA, et la luméfantrine d'environ 50%, 45% et 20%, respectivement. L'exposition à l'éfavirenz n'a pas été significativement affectée par l'administration concomitante de Palsither.

4.6. GROSSESSE ET ALLAITEMENT :

Grossesse

Il n'y a pas de données suffisantes de l'utilisation de l'artéméther et de la luméfantrine chez les femmes enceintes. Basé sur des données animales, Palsither est suspecté d'entraîner des malformations congénitales graves lorsqu'il est administré pendant le premier trimestre de la grossesse. Les études de reproduction avec l'artéméther ont mis en évidence des pertes post-implantation et de tératogénicité chez les rats et les lapins. Les autres dérivés de l'artémisinine ont également démontré un potentiel tératogène à un risque accru en début de gestation.

Les données de sécurité d'une étude d'observation de grossesse d'environ 500 femmes enceintes qui ont été exposées à Palsither (y compris un tiers des patientes qui ont été exposées dans le premier trimestre), d'une autre étude publiée de 500 femmes enceintes qui

ont été exposées à l'artéméther-luméfantrine (y compris plus de 50 patientes qui ont été exposées dans le premier trimestre), ainsi que les données publiées de plus de 1000 femmes enceintes qui ont été exposées aux dérivés de l'artémisinine, n'ont pas montré une augmentation des résultats défavorables de la grossesse ou des effets tératogènes sur les taux de fond.

Le traitement avec Palsither ne doit pas être utilisé pendant le premier trimestre de la grossesse dans des situations où d'autres antipaludiques adaptés et efficaces sont disponibles. Toutefois, il ne devrait pas être exclu dans les situations où la vie du patient est en danger, et où aucun autre antipaludique efficace ne soit disponible. Au cours des deuxièmes et troisièmes trimestres, le traitement ne doit être envisagé que si le bénéfice attendu pour la mère est supérieur au risque pour le fœtus.

Femmes susceptibles de procréer

Les femmes utilisant des contraceptifs oraux, un dispositif transdermique, ou d'autres contraceptifs hormonaux systémiques devraient être invitées à utiliser une méthode non hormonale supplémentaire de contraception pour environ un mois.

Allaitement

Les données animales suggèrent l'excrétion dans le lait maternel, mais aucune donnée n'est disponible chez l'homme. Les femmes qui prennent Palsither ne devraient pas allaiter pendant leur traitement. En raison de la longue demi-vie d'élimination de la luméfantrine (2-6 jours), il est recommandé que l'allaitement ne doive pas reprendre avant au moins une semaine après la dernière dose de Palsither à moins que les bénéfices potentiels pour la mère et l'enfant l'emportent sur les risques de traitement avec Palsither.

Fertilité

Il n'y a pas d'informations sur les effets de Palsither sur la fertilité humaine.

4.7. EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE LES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES

Il a une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patients recevant PALSITHER - DS doivent être avertis que des vertiges, la fatigue ou l'asthénie peuvent se produire, dans ce cas, leur capacité à conduire ou à utiliser des machines peut être altérée.

4.8. EFFETS INDÉSIRABLES :

Avec l'artéméther pratiquement aucun effet indésirable n'a été vu. Les anomalies de laboratoire tel qu'une légère augmentation des transaminases et une diminution de la numération de réticulocytes sont rares et transitoires. Une diminution de la fréquence des sinus n'entraînant pas de variations de l'ECG a été relevées. À des doses élevées, des douleurs abdominales transitoires, des acouphènes et de la diarrhée ont été décrits, mais une relation de causalité n'est pas claire.

Les antipaludiques soniques comme l'halofantrine et la quinine peuvent influencer le modèle ECO. Une attention particulière devrait être faite pour les patients précédemment traités avec ces antipaludiques soniques. Un délai raisonnable doit être pris en compte avant de commencer un traitement avec des combinaisons de luméfantrine. Pour ces patients, les médecins prescriront des dérivés de l'artémisinine en mono-thérapie en cas de paludisme grave. Une éruption cutanée, effet secondaire fréquent, peut se produire. Vérifiez avec votre médecin. D'autres effets secondaires communs peuvent se produire comme des troubles du sommeil, des nausées, des vomissements, la diarrhée, la toux. Ils ont besoin de soins médicaux lorsqu'ils sont persistants.

4.9. SURDOSAGE ET TRAITEMENT DE L'INTOXICATION :

En cas de suspicion de surdosage un traitement symptomatique et de soutien devrait être accordé, le cas échéant, qui devrait inclure une surveillance de l'ECG et du potassium sanguin.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES :

5.1. Classification pharmacologique :

Les deux composantes de PALSITHER ont leur propre site d'action dans le parasite du paludisme. La présence du pont d'endoperoxyde dans l'artéméther (générer de l'oxygène et des radicaux libres : ceux qui sont très cytotoxique pour le plasmodium) semble être essentielle pour l'activité antipaludique. Les modifications morphologiques des membranes parasitaires induites par l'artéméther ont été décrites, étant le résultat de l'action des radicaux libres.

La luméfantrine interfère plus dans les procédés de polymérisation.

D'autres tests in vitro suggèrent que les deux provoquent une diminution marquée de la synthèse d'acide nucléique. L'inhibition de la synthèse des protéines en tant que mécanisme

d'action de base est suggérée dans les études qui ont montré des changements morphologiques dans les ribosomes, ainsi que dans le réticulum endoplasmique.

Bien que l'artéméther agisse essentiellement comme schizonticide sanguin, PALSITHER fait des gamétocytes clairs dans les essais cliniques comparatifs.

5.2. Propriétés pharmacodynamiques :

Absorption

L'Artemether est absorbé assez rapidement et la dihydroartémisinine, le métabolite actif de l'artéméther, apparaît rapidement dans la circulation systémique avec des concentrations plasmatiques maximales de deux composés atteint environ 2 heures après l'administration. La Cmax moyenne et l'AUC de l'artéméther se situaient entre 60,0 à 104 ng / ml et de 146 à 338 ng • h / mL, respectivement, chez les adultes nourris sains après une dose unique de Palsither, la Cmax moyenne et l'AUC de la dihydroartémisinine se situait entre 49,7 à 104 mg / ml et 169 à 308 mg • h / mL, respectivement. L'absorption de la luméfantrine, un composé hautement lipophile, commence après un temps de latence de jusqu'à 2 heures, avec un pic de concentration plasmatique (moyenne entre 5,10 à 9,80 µg / ml) environ 6-8 heures après l'administration. Des valeurs moyennes de l'AUC de la luméfantrine se situaient entre 108 et 243 mg • h / mL. La nourriture augmente l'absorption des deux, l'artéméther et la luméfantrine: chez des volontaires sains, la biodisponibilité relative de l'artéméther a été augmentée de plus de deux fois, et celle de la luméfantrine seize fois par rapport au jeun quand Palsither a été pris après un repas riche en graisses.

L'alimentation a également montré l'augmenter de l'absorption de la luméfantrine chez les patients atteints de paludisme, bien que dans une moindre mesure (environ deux fois), probablement en raison de la faible teneur en gras des aliments ingérés par les patients gravement malades. Les données d'interaction alimentaire indiquent que l'absorption de la luméfantrine à jeun est très pauvre (en supposant que 100% d'absorption après un repas riche en graisses, la quantité absorbée à jeun serait <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'Artemether et la luméfantrine sont tous deux fortement liés aux protéines sériques humaines in vitro (95,4% et 99,7%, respectivement). La dihydroartémisinine est également liée aux protéines de sérum humain (47-76%).

Métabolisme

L'artéméther est rapidement et largement métabolisé (métabolisme de premier passage substantielle) à la fois in vitro et chez l'homme. Les microsomes hépatiques humains métabolisent l'artéméther au principal métabolite biologiquement actif (la dihydroartémisinine (la déméthylation), principalement par l'isoenzyme CYP3A4 / 5. Ce métabolite a également été détecté chez l'homme in vivo.

La dihydroartémisinine est en outre convertie en métabolites inactifs.

La pharmacocinétique de l'artéméther chez les adultes est dépendante du temps. Lors de l'administration répétée de Palsither, les niveaux de plasma de l'artéméther ont diminué de façon significative, tandis que les niveaux du métabolite actif (la dihydroartémisinine) ont augmenté, mais pas à un degré statistiquement significatif. Le ratio de la journée 3 / jour pour 1 AUC l'artéméther était comprise entre 0,19 et 0,44, et se situait entre 1,06 et 2,50 pour la dihydroartémisinine. Cela donne à penser qu'il y avait une induction de l'enzyme responsable du métabolisme de l'artéméther. L'Artéméther et la dihydroartémisinine ont été signalés à avoir un effet inducteur doux sur l'activité du CYP3A4. La preuve clinique de l'induction est cohérente avec les données in vitro de la luméfantrine qui est la N-déméthylation, principalement par le CYP3A4, dans des microsomes hépatiques humains. In vivo chez les animaux (chiens et rats), la glucuronidation de la luméfantrine a lieu directement et après la biotransformation oxydative. Chez les humains, l'exposition à la luméfantrine augmente avec l'administration répétée de Palsither pendant la période de traitement de 3 jours, conformément à la lente élimination du composé (voir rubrique 5.2 élimination). L'exposition systémique au métabolite desbutyl-luméfantrine, pour laquelle l'effet anti-parasitaire in vitro est 5 à 8 fois supérieure à celle de la luméfantrine, était inférieure à 1% de l'exposition au médicament parent. Les données de desbutyl-luméfantrine ne sont pas disponibles spécifiquement pour une population africaine. In vitro, la luméfantrine inhibe de façon significative l'activité du CYP2D6 à des concentrations plasmatiques thérapeutiques.

Élimination

L'artéméther et la dihydroartémisinine sont rapidement éliminés du plasma avec une demi-vie terminale d'environ deux heures. La luméfantrine est éliminée très lentement avec une demi-

vie d'élimination de 2 à 6 jours. Les caractéristiques démographiques tels que le sexe et le poids semblent avoir aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de Palsither.

Les données d'excrétion urinaire limitées sont disponibles pour les humains. Dans 16 volontaires sains, ni l'artéméther ni la luméfantrine n'a été trouvé dans l'urine après l'administration de Palsither et seulement des traces de dihydroartémisinine ont été détectées (excrétion urinaire de dihydroartémisinine s'est élevée à moins de 0,01% de la dose d'artéméther).

Chez les animaux (rats et chiens), aucun artéméther inchangé n'a été décelé dans les fèces et l'urine en raison de son métabolisme rapide et important de premier passage, mais de nombreux métabolites (en partie identifiés) ont été détectés dans les fèces, la bile et l'urine. La luméfantrine a été excrétée sous forme inchangée dans les fèces et avec des traces seulement dans l'urine. Les métabolites de la luméfantrine ont été éliminés dans les fèces/ la bile.

5.3. Propriétés pharmacocinétiques :

Toxicité générale

Les principaux changements observés dans les études de toxicité à doses répétées ont été associés à l'action pharmacologique attendu sur les érythrocytes, accompagné de l'hématopoïèse secondaire réactif.

Neurotoxicité

Des études chez les chiens et les rats ont montré que des injections intramusculaires de l'artéméther ont donné lieu à des lésions cérébrales. Les changements observés principalement dans les noyaux du tronc cérébral incluent chromatolyse, granulation cytoplasmique éosinophile, sphéroïdes, l'apoptose et les neurones sombres. Les lésions ont été observées chez les rats ayant reçu artéméther à 25 mg / kg pendant 7 ou 14 jours et les chiens ayant reçu une dose de 20 mg / kg pendant 8 jours ou plus, mais les lésions ne sont pas observées après des formations plus courtes de médicament ou après l'administration orale.

L'estimation artéméther 24 h AUC après 7 jours de traitement à la dose sans effet observé (10 mg / kg / jour administrée par voie intramusculaire) est d'environ 7 fois plus que le montant estimé artéméther 24 h AUC chez les humains le jour 1 de la norme 3- jour schéma de

traitement par voie orale ; l'exposition par voie orale chez l'homme diminue les jours suivants, par conséquent, les marges d'exposition augmentent. Les chiens ayant reçu une dose par voie orale avec 143 mg / kg artéméther ont montré un effet statistiquement mesurable sur le seuil d'audition à 20 dB. Cette dose est équivalente à environ 29 fois la dose clinique la plus élevée de l'artéméther (160 mg / jour) sur la base de comparaisons de région de surface du corps. La plupart des événements indésirables des troubles du système nerveux dans les études du schéma de 6 doses étaient d'intensité légère et résolu d'ici la fin de l'étude.

Mutagenicité

Aucune preuve de mutagenicité a été détectée in vitro ou des essais in vivo avec artéméther : luméfantrine (composé de 1 partie artéméther : 6 parties luméfantrine) . Dans la myélotoxicité de test du micronoyau a été vu à tous les niveaux de dose (500 , 1000 et 2000 mg / kg) , mais la reprise était presque complète 48 heures après l'administration.

Cancérogénicité

Les études de cancérogénicité avec l' artéméther : luméfantrine n'ont pas été menées.

Études de toxicité sur la reproduction

Les études de toxicité sur la reproduction réalisées avec l'artéméther: luméfantrine ont causé la 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 d'artéméther / kg / jour) et 175 mg / kg / jour (correspondant à 25 mg d'artéméther / kg / jour), respectivement. Ces effets ne sont pas observés à des doses plus faibles. Luméfantrine seul n'a causé aucun signe de toxicité pour la reproduction ou le développement à des doses allant jusqu'à 1000 mg / kg / jour chez les rats et les lapins. L'embryotoxicité a été observée chez le rat et le lapin durant des études de toxicité pour la reproduction réalisée avec l'artéméther, un dérivé de l'artémisinine. Artémisinines (par exemple artésunate) sont connus pour être embryotoxique. L'artéméther a provoqué l'augmentation des pertes post-implantation et la tératogénicité (caractérisé comme une faible incidence de malformations cardiaques et squelettiques) chez le rat à 19,4 mg / kg, et chez le lapin à 30 mg / kg. La 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 les lapins.

La dose sans effet observée était de 3 mg / kg / jour chez le rat et 25 mg / kg / jour chez les lapins. La dose d'artéméther embryotoxique, 20 mg / kg / jour chez le rat, on obtient artéméther et dihydroartémisinine expositions similaires à ceux obtenus chez l'homme. Artésunate, un composé structuellement apparenté, a également entraîné une augmentation

de la perte post-implantation et la tératogénicité (faible incidence des malformations cardiovasculaires et squelettiques) chez le rat à 6 mg / kg et à la plus faible dose testée chez les lapins, 5 mg / kg / jour.

La fertilité

Après administration d'artéméther-luméfantrine pendant 10 semaines chez les mâles et 2 semaines chez les femelles, une fertilité réduite a eu lieu à 1000 mg / kg / jour où le sperme altéré la motilité, spermatozoïdes anormaux, le nombre réduit de sperme épидидymaire , augmentation du poids des testicules et embryotoxicité et d'autres effets sur la reproduction (diminution des implants et des embryons viables , l'augmentation de la perte préimplantatoire) ont également été observés . La toxicité générale a été observée chez les mâles et les femelles à des doses ≥ 300 mg / kg / jour. Le niveau sans effet nocif pour la fertilité était de 300 mg / kg / jour. La pertinence de cette constatation chez l'homme est inconnue.

Les études de toxicité juvénile

Une étude spécifique pour enquêter sur la neurotoxicité de l'artéméther chez les jeunes rats a impliqué l'administration par voie orale de l'artéméther pendant quatre intervalles de dosage différents, à des doses de 30 ou 80 mg / kg / jour sur les jours post-partum 7 à 13, et à des doses de 30 ou 120 mg / kg / jour pendant les jours post-partum 14 à 21, 22 à 28, ou 29 à 36. La mortalité, les signes cliniques et la réduction des paramètres de poids du corps se sont produits notamment au cours des deux premiers intervalles de dosage. Malgré la toxicité systémique notée, il n'y avait pas d'effets de l'artéméther sur l'un des tests fonctionnels effectués et il n'y avait aucune preuve d'un effet neurotoxique direct de l'artéméther administré par voie orale sur le cerveau des jeunes rats.

Des études juvéniles chez le rat indiquent que les animaux très jeunes (âgés de 7-21 jours) sont plus sensibles à l'artéméther que les animaux adultes. Il n'y a aucune différence de sensibilité chez les sujets un peu plus âgés (3-5 semaines), après 13 semaines d'administration de l'artéméther / luméfantrine. Conformément aux données plus tard, des études cliniques ont établi l'innocuité de l'administration de l'artéméther et de luméfantrine chez les patients pesant 5 kg et au-dessus.

Pharmacologie Innocuité cardiovasculaire

Dans les études de toxicité chez le chien à des doses > 600 mg / kg / jour seulement, il y avait des preuves de prolongation de l'intervalle QTc (marge de sécurité de 1,3 fois à 2,2 fois pour

l'artéméther en utilisant calculée gratuitement C_{max}), à des doses plus élevées que prévu pour une utilisation chez l'homme. Dans un essai in vitro de canaux HERG stablement exprimés dans des cellules HEK293, luméfantrine et le métabolite principal desbutyl-luméfantrine a montré un potentiel d'inhibition dans l'un des courants responsables de la repolarisation cardiaque. L'activité est inférieure à celle des autres antipaludéens testés. A partir des valeurs de CI_{50} estimées, l'ordre de puissance du bloc courant HERG était halofantrine ($IC_{50} = 0,04 \mu M$) > chloroquine ($2,5 \mu M$) > méfloquine ($2,6 \mu M$) > desbutyl-luméfantrine ($5,5 \mu M$) > luméfantrine ($8,1 \mu M$).

Des études supplémentaires ont été réalisées pour évaluer les effets in vitro de l'artéméther et de son métabolite actif, la dihydroartémisinine, le courant HERG. À des concentrations qui ont produit une inhibition significative, les marges de sécurité pour l'artéméther et la dihydroartémisinine sont supérieures à 100 si elles sont estimées en utilisant la concentration thérapeutique totale à C_{max} ou supérieure à 1000 si elles sont estimées en utilisant la libre C_{max} calculée. Sur la base des données non-cliniques disponibles, un potentiel d'allongement du QTc chez l'homme ne peut être écarté. Pour les effets chez l'homme voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.1.

6. Données Pharmaceutiques :

6.1. Liste des excipients :

Sr. No.	Nom de l'excipient	Quantité / Comprimé (mg)
1	Polysorbate (Tween 80) BP	5
2	Croscarmellose sodique BP	28
3	Cellulose Microcristalline	60
4	Crospovidone BP	16
5	Monohydrate de lactose BP	75
6	Alcool isopropylique BP	0.050 ml
7	Povidone K-30 BP	8
8	Dioxyde de silicium colloïdal BP	12
9	Stéarate de magnésium BP	14
10	Polacrilline Potassium USP	12
11	Talc purifié BP	10

6.2. Incompatibilités : Non applicable.

6.3. Durée de conservation: 36 Mois

6.4. Précautions particulières de conservation:

Stocker en-dessous de 30°C. Protéger de la lumière et de l'humidité.

Gardez les médicaments hors de portée des enfants

6.5 Nature et contenu de l'emballage primaire et secondaire :

6 comprimés non enrobés sous plaquette (PVC/Aluminium), emballés dans une boîte en carton.

Boîte de 2*6 comprimés non enrobés.

6.6 Précautions particulières d'élimination:

Pas d'exigences particulières.

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

7. Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché:

SUPREME PHARMA HEALTHCARE PVT. LTD.

211, Sagar Avenue, S.V. Road, Andheri (West), Mumbai,
Maharashtra, India - 400058.

(T): +91-2261412000

(F): +91- 2261412022

8. Nom et adresse du fabricant :

CENTURION LABORATORIES PVT. LTD.

Plot No.: P-2, Bio-tech Park, Manjusar, Savli,
Dist. Vadodara, Gujarat, India.

9. Condition de délivrance - Liste I

10. Numéro d'Autorisation de Mise sur le Marché: -----

11. Date de première autorisation / renouvellement de l'Autorisation : -----

12. Date de mise à jour du texte : -----