

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Laritem40/240(Artemether et Lumefantrine Comprimés)

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE.

Chaque comprimé contient:

Artémether Ph. Int.20mg

Luméfantrine Ph. Int.240mg

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé

4 PARTICULARITÉS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Artémether et luméfantrine est une association fixe d'Artemether et de Lumefantrine ayant une action schizonticide sanguine

Artémether et luméfantrine est indiqué dans le traitement du paludisme simple à *Plasmodium falciparum* en première intention et en traitement présomptif d'urgence de l'adulte et de l'enfant infecté par *Plasmodium falciparum* ou souffrant d'infections mixtes impliquant *Plasmodium falciparum*.

Artémether et luméfantrine est efficace contre *Plasmodium falciparum*, qu'il soit sensible ou résistant aux autres traitements, ce produit est également recommandé pour les infections palustres acquises dans des régions où les parasites sont susceptibles d'être résistants aux autres agents antipaludéens

Traitement présomptif d'urgence :

La plupart des touristes et des voyageurs d'affaires considérés comme non immunisés ont la possibilité d'obtenir rapidement des soins médicaux en cas de suspicion d'un paludisme. Toutefois, pour une minorité de personnes à risque, il est possible que de tels soins ne puissent être prodigués dans les 24 heures qui suivent la survenue des symptômes, particulièrement si ces personnes sont géographiquement isolées et loin des centres médicaux. Dans ce cas, il est recommandé au médecin traitant de prescrire Artémether et luméfantrine aux voyageurs en vue d'une éventuelle automédication (traitement présomptif d'urgence).

4.2 Posologie et mode d'administration

Des comprimés d'artémether et de luméfantrine doivent être pris avec des aliments à haute teneur en graisse ou avec des boissons comme le lait. Noter que les patients atteints de paludisme aigu sont fréquemment anorexiques. Les patients doivent être sensibilisés à reprendre leur habitude alimentaire normale dès lors que les aliments sont tolérés, puisque les aliments améliorent l'absorption de l'artémether et de la luméfantrine. En cas de vomissements, à une heure de l'administration, la dose doit être répétée. Pour des adultes et des enfants pesant 35 kg et plus un traitement standard de trois jours avec un total de 6 doses est recommandé comme suit : quatre comprimés en dose unique au moment du diagnostic initial, puis quatre comprimés huit heures plus

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

tard et quatre comprimés deux fois par jour (matin et soir) les deux jours suivants (total 24 comprimés). Pour des nourrissons et des enfants pesant entre 5 et 35 kg, une posologie de six doses est recommandée avec 1 à 3 comprimés par dose, en fonction du poids. Pour les tout petits enfants le comprimé doit être dissous avant de l'administrer.

Poids corporel	Premier jour		Deuxième jour		Troisième jour	
	0 h	8 h après	Matin	Soir	Matin	Soir
5 - 15 kg	Artemether 20mg + Lumefantrine 120mg	Artemether 20mg + Lumefantrine 120mg	Artemether 20mg + Lumefantrine 120mg	Artemether 20mg + Lumefantrine 120mg	Artemether 20mg + Lumefantrine 120mg	Artemether 20mg + Lumefantrine 120mg
15 - 25 kg	Artemether 40mg + Lumefantrine 240mg	Artemether 40mg + Lumefantrine 240mg	Artemether 40mg + Lumefantrine 240mg	Artemether 40mg + Lumefantrine 240mg	Artemether 40mg + Lumefantrine 240mg	Artemether 40mg + Lumefantrine 240mg
25 - 35 kg	Artemether 60mg + Lumefantrine 360mg	Artemether 60mg + Lumefantrine 360mg	Artemether 60mg + Lumefantrine 360mg	Artemether 60mg + Lumefantrine 360mg	Artemether 60mg + Lumefantrine 360mg	Artemether 60mg + Lumefantrine 360mg
Adults et enfants de plus de 35 kg	Artemether 80mg + Lumefantrine 480mg	Artemether 80mg + Lumefantrine 480mg	Artemether 80mg + Lumefantrine 480mg	Artemether 80mg + Lumefantrine 480mg	Artemether 80mg + Lumefantrine 480mg	Artemether 80mg + Lumefantrine 480mg

Traitement d'urgence

Le même schéma posologique de six prises doit être initié au début des symptômes, avec 1 à 4 comprimés par dose, selon le poids, et administré en trois jours. La plupart des touristes et hommes d'affaires en mission, non immunisés, pourront avoir des soins médicaux rapides si le paludisme est vite détecté. Néanmoins, une minorité avec

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

un risque d'infection ne pourra pas disposer de tels soins dans les 24 heures au début des symptômes, surtout si ces sujets sont loin des services médicaux. Dans ces cas, il est conseillé aux médecins de prescrire la combinaison de l'artémether et de la luméfantrine aux voyageurs.

Populations spéciales

· Posologie chez des patients âgés

Bien qu'il n'y ait pas d'études faites sur les personnes âgées, aucune précaution spéciale ou aucun

ajustement de posologie n'est nécessaire chez ces patients.

Posologie chez des patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique

Aucune étude n'a été effectuée dans ces groupes de patients et aucune recommandation d'ajustement spécial de la dose ne peut être faite pour ces patients. La plupart des patients atteints de paludisme aigu développent un certain degré d'insuffisance hépatique. Les effets indésirables ne diffèrent pas chez les patients avec ou sans insuffisance hépatique. Par ailleurs, les anomalies de base au cours des tests de la fonction hépatique se sont améliorées chez presque tous les patients après le traitement avec l'association d'artémether et de luméfantrine.!

De nouvelles infections et des infections recruescentes chez des adultes, enfants et nourrissons

Selon des informations portant sur un nombre limité de patients, de nouvelles infections et des infections recruescentes peuvent être traitées avec un deuxième cycle de l'association artémether et luméfantrine.

4.3. Contre-indications

Artémether et luméfantrine est contre-indiqué dans les cas suivants :

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients

-Paludisme sévère

-Pendant le premier trimestre de la grossesse

-Antécédents congénitaux de prolongation de l'intervalle QTc ou de mort subite (patients ayant des antécédents d'arythmies cardiaques symptomatiques, de bradycardie pertinente du point de vue clinique ou des troubles cardiaques sévères, des troubles de l'équilibre d'électrolytes telle l'hypokaliémie ou l'hypomagnésémie).

-Usage concomitant des médicaments métabolisés par l'enzyme cytochrome CYP2D6 (flecainide, métoprolol, imipramine, amitriptyline, clomipramine)

-Patients prenant des médicaments pouvant prolonger l'intervalle QTc tels que les anti-arythmiques des classes IA et III, les neuroleptiques, les anti-déprimants et certains antibiotiques (macrolides, fluoroquinolones, imidazole, triazoles antifongiques, certains antihistaminiques non-sédatifs (terfenadine, astémizole), cisapride).

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

-Prophylaxie, ou pour le traitement du paludisme sévère, y compris le paludisme cérébral, ou le paludisme avec l'oedèmepulmonaire ou l'insuffisance rénale.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Prendre des précautions chez des patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale et chez des patients à jeun. Les patients à jeun pendant le traitement doivent être sous surveillance pour éviter les risques de recrudescence.

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

La co-administration par étape de la mefloquine avec l'association d'artémether et de luméfántrine n'a aucun effet sur les concentrations plasmatiques d'artémether ou le rapport artémether / dihydroartémisinine (DHA) mais on note une réduction considérable (d'environ 30- 40%) des taux plasmatiques (C_{max} et AUC) de luméfántrine. Ce mécanisme s'explique par une faible absorption due à une baisse de la mefloquine dans la production de la bile.

La quinine seule a entraîné une prolongation transitoire de l'intervalle QTc, importante avec sa cardiotoxicité. Cet effet est légèrement plus important lorsque la quinine est administrée avec l'association artémether et luméfántrine. Une administration préalable de l'association d'artémether et de luméfántrine augmente le risque de prolongation de l'intervalle QTc de la quinine en IV. Ainsi, lorsque l'association d'artémether et de luméfántrine est administrée aux patients suite à une administration de mefloquine ou de quinine, une surveillance de près de la prise d'aliments (pour la mefloquine) ou un ECG (pour la quinine) est recommandée

Chez des patients qui recevaient préalablement l'halofantrine, les comprimés dispersibles d'artémether et de luméfántrine doivent être administrés au moins un mois après la dernière dose d' halofantrine.

En raison d'information insuffisante sur la sûreté et l'efficacité, l'association d'artémether et de luméfántrine ne doit pas être administrée en concomitance avec d'autres anti- paludiques à moins qu'il n'y ait pas d'autre option de traitement. Cependant si l'état du patient se détériore en prenant l'association d'artémether et de luméfántrine, des traitements alternatifs du paludisme doivent être initiés sans retard. Dans de tels cas, la surveillance de l'ECG est recommandée et des mesures doivent être prises pour corriger des troubles électrolytiques. Alors que des études in vitro sur l'artémether aux concentrations thérapeutiques n'ont révélé aucune interaction importante avec les enzymes de cytochrome P450, les artémisinines ont une capacité d'induire la production de l'enzyme cytochrome CYP2C19 et peut-être aussi CYP3A4. Il est possible que l'induction de l'iso-enzyme modifie les effets thérapeutiques des médicaments métabolisés surtout par ces enzymes.

La Luméfántrine s'est montrée un inhibiteur de CYP2D6 in vitro. Cela a un rapport clinique particulier pour des composés avec un index thérapeutique faible. La co-administration des comprimés dispersibles d' artémether et de luméfántrine avec d'autres médicaments métabolisés par cet iso-enzyme (par ex. les neuroleptiques et des anti-déprimants tricycliques) est contre-indiquée.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Artémether et luméfantrine est contre-indiqué pendant le premier trimestre de la grossesse. Pendant le deuxième et le troisième trimestre, le traitement ne doit être envisagé que si les avantages pour la mère l'emportent sur le risque sur le fœtus.

Comme le médicament est contre-indiqué pendant le premier trimestre de la grossesse, les femmes susceptibles d'être enceintes ne doivent pas concevoir pendant le traitement avec artémether et luméfantrine pour le paludisme.

Les femmes susceptibles d'être enceintes doivent utiliser des contraceptifs pendant le traitement avec artémether et luméfantrine et jusqu'au début du prochain cycle de la menstruation après le traitement

Les femmes allaitantes ne doivent pas prendre Artémether et luméfantrine. En raison de la longue demi-vie d'élimination de la luméfantrine (4 à 6 jours), l'allaitement ne doit pas être repris avant le 28 jour du traitement avec artémether et luméfantrine à moins que les avantages pour la mère et l'enfant ne l'emportent sur le risque de l'association.

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

La conduite des véhicules et l'opération des machines ne sont pas recommandées à cause du risque de vertige et de fatigue/ asthénie.

4.8. Effets indésirables

L'association d'Artémether et de luméfantrine est bien tolérée par les enfants et les adultes, avec la plupart des effets indésirables d'une sévérité et d'une durée passagère ou modérée. Plusieurs effets rapportés sont plutôt liés au paludisme et/ ou à une réponse peu satisfaisante au traitement qu'à l'association.

Les effets indésirables courants rapportés à cause de l'association de l'artémether et la luméfantrine, y compris les céphalées, le vertige, les troubles de sommeil, les douleurs abdominales, l'anorexie, la diarrhée, les vomissements, les nausées, la palpitation, la toux, l'arthralgie, la myalgie, le prurit, le rash, l'asthénie et la fatigue.

La somnolence, les crampes musculaires involontaires, la paresthésie, l'hypoesthésie, la démarche anormale, l'ataxie sont d'autres effets indésirables observés avec l'association d'artémether et luméfantrine.

Des cas rares d'hypersensibilité peuvent se manifester.

Des troubles de la personnalité non spécifiée ont également été rapportés chez des enfants de moins de 5 ans recevant l'association d'artémether et de luméfantrine.

4.9. Surdosage

En cas de surdosage, un traitement symptomatique et de soutien approprié doit être administré.

Un ECG et des taux de potassium dans le sang doivent être surveillés.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

L'artémether et la luméfantrine agissent tous les deux comme des schizontocides sanguins

Le site d'action antiparasitaire des deux composants de l'association est la vacuole d'aliments du *P. falciparum*, où ils interfèrent avec la conversion du fer de l'hème, un intermédiaire toxique produit pendant la transformation de l'hémoglobine en hémozoïne, un pigment malarique. Les parasites dans les érythrocytes infectés ingurgitent et dégradent l'hémoglobine et concentrent le fer dans une vacuole d'aliments sous forme de l'hémoglobine toxique. L'hémoglobine est ensuite rendue anodine par la conversion en hémozoïne.

L'Artémether se concentre dans la vacuole d'aliments. Il divise le pont endopéroxyde par interaction avec l'hémoglobine, bloquant la conversion en hémozoïne, détruisant ainsi l'hémozoïne existant par la libération de l'hémoglobine et d'une grappe de radicaux libres.

La Luméfantrine interfère avec le processus de polymérisation héminique, une voie de détoxification critique pour le parasite responsable du paludisme.

L'artémether et la luméfantrine ont comme action secondaire l'inhibition de la synthèse de l'acide nucléique et des protéines du parasite responsable du paludisme.

L'association de l'artémether et de luméfantrine est active contre les étapes sanguines de *P. vivax*, mais n'est pas active contre les hypnozoïtes. Ainsi, un dérivé de 8- amino-quinolines telle la primaquine doit être administrée par étapes après l'association en cas d'infections mixtes de *P. falciparum* et de *P. vivax* afin d'éradiquer les hypnozoïtes. L'association est aussi liée à une rapide clairance de gamétocytes.

L'avantage de l'association d'artémether et de luméfantrine

L'Artémisinine et ses dérivés sont, à présent, les seuls médicaments efficaces contre le paludisme résistant aux autres médicaments antipaludiques. Cependant, leur usage seul peut entraîner le développement de la résistance à ces médicaments d'importance vitale. Selon les nouvelles directives de l'OMS sur le traitement du paludisme, le paludisme de type *falciparum* non compliqué doit être traité avec l'association d'artémisinine (ACT) et non par l'artémisinine seule ou par une autre monothérapie. L'Artémisinine utilisée correctement en association avec d'autres médicaments anti-paludiques, n'est pas seulement efficace pour traiter le paludisme, mais a aussi l'avantage de prévenir les résistances des parasites aux médicaments.

L'Artémether agit rapidement avec une demi-vie courte.

La Luméfantrine agit lentement et a une demi-vie plus longue.

L'Artémether réduit rapidement la biomasse du parasite et traite rapidement les symptômes, alors que l'activité à action prolongée de la luméfantrine prévient la recrudescence. Ce double effet réduit la pression sélective sur le parasite qui favorise le développement de la résistance. L'activité anti-paludéenne de l'association de la

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

luméfantrine et de l'artémether est plus importante que celle d'une substance utilisée seule.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

L'Artémether est rapidement absorbé avec des concentrations plasmatiques atteintes en 2 heures après Administration

Composé très lipophile, la luméfantrine s'absorbe lentement avec des pics sériques atteints dans environ 6 à 8 heures après administration.

Les aliments augmentent l'absorption de l'artémether et de la luméfantrine. La biodisponibilité relative de l'artémether augmente plus de deux fois et celle de la luméfantrine seize fois à jeun lorsque l'association d'artémether et de luméfantrine est administrée après un repas à forte teneur lipidique. De même, chez des patients atteints de paludisme, les aliments augmentent l'absorption de la luméfantrine, bien que ce soit à un degré moins important (environ deux fois), en raison de la faible teneur en matières grasses dans les aliments. Les patients gravement malades doivent éviter des aliments à forte teneur lipidique. Afin d'augmenter la biodisponibilité, les patients doivent prendre le médicament avec un repas normal dès lors que les aliments sont tolérés. L'Artémether et la luméfantrine sont tous les deux fortement liés aux protéines sériques humaines in vitro (95,4% et 99,7%, respectivement). Le métabolite d'artémisinine dihydroartémisinine se lie aussi aux protéines sériques humaines (47%-76%). L'Artémether est rapidement et largement métabolisé par des microsomes hépatiques humains (surtout par l'enzyme CYP3A4/5) in vitro et in vivo, avec un fort métabolisme de premier passage. Le principal métabolite actif est la dihydroartémisinine. La Luméfantrine est également métabolisée surtout par l'enzyme CYP3A4 dans des microsomes hépatiques humains. Aux concentrations plasmatiques thérapeutiques, la luméfantrine inhibe largement l'enzyme CYP2D6 in vitro. L'Artémether et la dihydroartémisinine sont rapidement éliminées du plasma avec une demi-vie d'élimination d'environ 2 à 3 heures. D'autre part, la luméfantrine est éliminée très lentement avec une demi-vie terminale de 2 à 3 jours chez des volontaires sains et 4 à 6 jours chez des patients atteints de paludisme à *P. falciparum*. Aucune information sur l'élimination par les urines n'est disponible chez l'humain. Dans des études faites sur des animaux, l'artémether sous forme inchangée n'a pas été détectée ni dans les fèces ni dans les urines en raison de son métabolisme rapide, mais plusieurs métabolites (non identifiés) ont été détectés dans les fèces et dans les urines. La Luméfantrine est éliminée par la voie biliaire chez des rats et des chiens avec une excrétion primaire par les fèces.

5.3. Données de sécurité préclinique

--.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Croscarmellose Sodium BP, Hypromellose BP, Tween 80 BP, Anhydre de Lactose BP, Colloidal Silicon Dioxide BP, Talc Purifié BP, Stéarate de Magnésium BP

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

6.2. Incompatibilités

N'est pas applicable

6.3. Durée de conservation

mois.

6.4. Précautions particulières de conservation

Conserver en dessous de 30°C, dans un endroit sec

TENIR TOUS LES MEDICAMENTS HORS DE PORTEE DES ENFANTS

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

N'est pas applicable

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

N'est pas applicable

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Juin 2021

11. DOSIMETRIE

N'est pas applicable

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

N'est pas applicable