

LUFAR®

Artéméthér / Luméfántrine

FORME ET PRESENTATION

Comprimé 80mg/480mg, boîte de 6.

COMPOSITION

Arthéméthér.....80 mg
Luméfántrine.....480 mg
Excipients s.p.s.....1 comprimé

CLASSE THERAPEUTIQUE : antipaludique, shizonticide sanguin code ATC : P01BE52.

INDICATION THERAPEUTIQUE : LUFAR® 80/480 mg est indiqué chez l'adulte et l'enfant de plus de 35 kg, dans le traitement du paludisme causé par *Plasmodium falciparum*.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION : Comprimés réservés à l'adulte et à l'enfant de plus de 35 kg à administrer par voie orale au moment des repas selon un schéma thérapeutique de trois (3) jours à raison de deux (2) doses journalières d'un (1) comprimé chacune à savoir: - J1: 1 comprimé puis un deuxième 8 heures plus tard - J2 et J3: 1 comprimé le matin et le soir aux mêmes heures de préférence. En cas de vomissement dans l'heure qui suit la prise, une dose complète sera réadministrée.

CONTRE INDICATIONS: -Sensibilité à l'un des composants -Paludisme sévère selon la définition de l'OMS-Traitement concomitant avec un médicament métabolisé par le cytochrome CYP2D6 (tel que la Flécéaïne, le Métoprolol, l'Imipramine, l'Amiripryline, la Clomipramine)- Antécédents de QT long congénital ou de tout autre facteur de risque de l'augmentation de l'intervalle QTc.-Antécédents de troubles du rythme cardiaque symptomatique, de bradycardie cliniquement significative ou insuffisance cardiaque congestive avec diminution de la fraction d'éjection systolique du ventricule gauche.-Anomalie de l'ionogramme sanguin, telle que hypomagnésémie et hypokaliémie.-Traitement concomitant avec d'autres médicaments susceptibles de favoriser l'allongement de l'intervalle QTc tels que: antiarythmiques de classe Ia et III, neuroleptiques, antidépresseurs, macrolides, imidazolés et triazolés antifongiques, certains antihistaminiques non sédatifs (terfénaïne, astémisole), cisapride.

MISE EN GARDE ET PRECAUTIONS D'EMPLOI : L'association Artéméthér/Luméfántrine n'a pas été évaluée dans le traitement du paludisme sévère et ne doit donc pas être prescrite dans ce cas. LUFAR® 80/480 mg ne doit pas être utilisé pendant le premier trimestre de la grossesse. Les données de tolérance et d'efficacité étant limitées, il convient de ne pas administrer LUFAR® 80/480 mg en association à un autre médicament antipaludique.

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES:

Interactions avec d'autres antipaludiques :-La Méfloquine: Un traitement préalable par la Méfloquine n'a pas eu d'effet sur les concentrations plasmatiques d'Artéméthér ou sur le rapport Artéméthér/Dihydroartémisinine, mais une réduction significative des taux plasmatiques de Luméfántrine a été observée, due probablement à une diminution de son absorption, elle même secondaire à une diminution de la production biliaire induite par la Méfloquine. Il doit être conseillé aux patients de prendre LUFAR® 80/480 mg au cours d'un repas pour compenser la diminution de la biodisponibilité.

-La Quinine: L'administration concomitante de l'association Artéméthér/Luméfántrine et de la Quinine intraveineuse (10 mg/kg de PC) n'a aucune incidence sur les taux plasmatiques de la Luméfántrine et de la Quinine. Par contre, les taux plasmatiques d'Artéméthér et de Dihydroartémisinine (DHA) retrouvés étaient diminués. Dans cette étude, l'administration de l'association Artéméthér/Luméfántrine chez 14 sujets n'a pas entraîné d'effet sur l'intervalle QTc. La perfusion de Quinine en monothérapie chez 14 autres sujets a induit un allongement transitoire de l'intervalle QTc, compatible avec les effets cardiotoxiques connus de la Quinine. Cet effet était légèrement, mais significativement, supérieur lorsque la Quinine a été perfusée après l'association Artéméthér/Luméfántrine chez 14 autres sujets. Il semble donc que le risque inhérent d'allongement de l'intervalle QTc associé à la Quinine intraveineuse ait été majoré par l'administration préalable de l'association Artéméthér/Luméfántrine.

Interaction avec les inhibiteurs du CYP450 3A4 (kétocoazole):L'Artéméthér et la Luméfántrine sont tous deux métabolisés essentiellement par le cytochrome CYP3A4, mais aux concentrations thérapeutiques, il n'a pas été mis en évidence d'effet inhibiteur sur cette enzyme. Aucune adaptation de la dose de l'association Artéméthér/Luméfántrine ne s'avère nécessaire lors de l'administration concomitante avec du Kétocoazole ou avec d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4 chez des patients impaludés par *P. falciparum*.

Interaction avec les enzymes du CYP450:Les études cliniques menées chez l'homme ont montré que l'Artémisinine pouvait exercer un effet inducteur sur le CYP3A4 et le CYP2C19 et un effet inhibiteur sur le CYP2D6 et le CYP1A2. Même si les effets observés étaient de faible amplitude dans la majorité des cas, ils pourraient induire une modification de l'effet thérapeutique des médicaments métabolisés essentiellement par l'action de ces enzymes. Une inhibition du cytochrome CYP2D6 par la Luméfántrine a été observée au cours des études menées in vitro. Cette observation pourrait avoir une répercussion clinique lors de l'administration de produits ayant une marge thérapeutique étroite. L'administration concomitante de l'association Artéméthér/Luméfántrine avec des médicaments métabolisés par cette isoenzyme est contre-indiquée. Les études menées in vitro font présager une inhibition du métabolisme de la Luméfántrine par l'Halofantrine et la Quinine.

Interaction avec les antirétroviraux inhibiteurs de la protéase: Compte tenu des profils variables d'inhibition, d'induction ou de compétition observés avec les antirétroviraux inhibiteurs de la protéase sur le CYP3A4, l'utilisation concomitante de l'association Artéméthér/Luméfántrine avec ces médicaments, en particulier lorsqu'ils sont utilisés en association, nécessite une surveillance clinique et un suivi sur le plan de la réponse clinique et de l'apparition d'effets indésirables.

GROSSESSE ET ALLAITEMENT:

Grossesse : L'utilisation de ce produit est contre-indiquée au cours du premier trimestre de la grossesse, car il a été prouvé chez des modèles d'animaux que l'Artéméthér peut provoquer des anomalies congénitales graves. Au cours des deuxième et troisième trimestres, l'utilisation du produit n'est pas conseillée sauf avis contraire du médecin. Aucun cas d'embryotoxicité ou de tératogénicité n'a été signalé jusqu'à présent chez l'homme pour la combinaison d'Artéméthér et de Luméfántrine. **Allaitement :** LUFAR® 80/480 mg ne sera pas prise en période d'allaitement, compte tenu de la demi-vie d'élimination prolongée de la Luméfántrine.

CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES: Les patients qui reçoivent LUFAR® 80/480 mg doivent être avertis de la survenue possible de vertiges, fatigue/asthénie qui pourraient limiter leur capacité de conduire ou d'utiliser des machines.

EFFETS INDESIRABLES : Affections cardiaques :- Palpitations :- Allongement de l'intervalle QT sur l'électrocardiogramme.Affections du système nerveux :- Céphalées, étourdissements :- Paresthésies :- Ataxie, hypoesthésie, mouvements cloniques, somnolence. Affection respiratoire :- Toux.Affections gastro intestinales :- Diarrhées :- Vomissements, douleurs abdominales, nausées. Affections de la peau et du tissu sous cutané :- Prurit et rash cutané.Affections musculosquelettique et systémique :- Myalgie, arthralgie.Trouble du métabolisme et de la nutrition :- Anorexie.Troubles généraux :- Asthénie, fatigue :- Trouble de la marche.Affection du système immunitaire :- Réaction d'hypersensibilité.Affection hépatobiliaire :- Anomalie du bilan hépatique.Affections psychiatriques :- Trouble du sommeil :- Insomnie.

SURDOSAGE: En cas de surdosage suspect un traitement symptomatique d'urgence et adéquat est recommandé, en particulier par un ECG et le contrôle de la kaliémie.

CONSERVATION: Conserver à une température ne dépassant pas 25°C et à l'abri de l'humidité.

Liste I

A.M.M. N° - E-2014-986

Date d'élaboration de la notice: septembre 2014

La date de péremption indiquée se réfère au produit correctement conservé dans le conditionnement intact



25 B.P. 276 Abidjan 25 - Côte d'Ivoire
Email : olea@umaline.com

LUFAR®

Artemether / Lumefantrine

FORM AND PRESENTATION

80mg/480mg tablet, box of 6.

COMPOSITION

Artemether..... 80 mg
Lumefantrine..... 480 mg
Excipients sqf..... 1 tablet

THERAPEUTIC CLASS: anti malaria, blood shizonticide ATC code: P01BE52.

THERAPEUTIC INDICATION: LUFAR ® 80/480 mg is indicated for adults and children over 35 kg in the treatment of malaria caused by *Plasmodium falciparum*.

DOSAGE AND ADMINISTRATION: Tablets only for adults and children over 35 kg administered orally at mealtime in a therapeutic regimen of three (3) days at the rate of two (2) daily doses that is: - D1: 1 tablet then another 1 eight hours later - D2 and D3: 1 tablet in the morning and evening hours of the same preference. If vomiting occurs within an hour after taking a full dose should be re-administered.

CONTRA-INDICATIONS: -Sensitivity to a component ; -Severe malaria as defined by WHO;

-Concomitant treatment with a drug metabolized by CYP 2D6 (such as flecainide, the Metoprolol, Imipramine, Amitriptyline, Clomipramine); -History of congenital long QT or any other risk factor for the increase in the QTc interval; -Preexisting disorders of symptomatic heart rhythm, clinically significant bradycardia or congestive heart failure with decreased systolic ejection fraction of the left ventricle; - Abnormal blood electrolytes, such as hypomagnesemia and hypokalemia;- Concomitant treatment with other drugs that promote the QTc interval such as antiarrhythmic class Ia and III, neuroleptics, antidepressants, macrolides, imidazole and triazole antifungals, some non-sedating antihistamines (terfenadine, astémisole), cisapride .

WARNINGS AND PRECAUTIONS: The Artemether / Lumefantrine combination has not been evaluated for the treatment of severe malaria and should not be prescribed in this case.

LUFAR® 80/480 mg should not be used during the first trimester of pregnancy.

The data on safety and efficacy is limited, it should not be administered LUFAR® 80/480 mg in combination with another antimalarial drug.

DRUG INTERACTIONS:

Interactions with other antimalarials: -Mefloquine: Pre-treatment with Mefloquine had no effect on Artemether plasma levels or the Artemether / Dihydroartemisinin report, but a significant reduction in plasma Lumefantrine was observed, probably due to a decrease in absorption, itself secondary to reduced production induced biliary Mefloquine. Patients should be advised to take LUFAR ® 80/480 mg during a meal to compensate for the reduced bioavailability.

-Quinine: Coadministration of Artemether / Lumefantrine combination and intravenous Quinine (10 mg / kg BW) did not affect the plasma levels of Lumefantrine and Quinine. On the other side plasma levels of Artemether and Dihydroartemisinin (DHA) were found decreased. In this study, administration of Artemether / Lumefantrine combination to 14 subjects did not result in an effect on the QTc interval. Infusion of Quinine in monotherapy to 14 other subjects induced a transient prolongation of the QTc interval, consistent with the known cardiotoxic effects of Quinine. This effect was slightly, but significantly, greater when Quinine was infused after Artemether / Lumefantrine combination to 14 other subjects. So it seems that the inherent risk of QTc interval prolongation associated with intravenous Quinine was increased by the prior administration of Artemether / Lumefantrine combination.

Interaction with inhibitors of CYP450 3A4 (Ketoconazole): Artemether and Lumefantrine are both metabolized primarily by CYP3A4, but at therapeutic concentrations, it has not been demonstrated inhibitory effect on this enzyme. No adjustment of the dose of Artemether / Lumefantrine combination is necessary when co-administered with Ketoconazole or other

potent CYP3A4 inhibitors in malaria patients with *P. falciparum*. Interaction with CYP450 enzymes:

Clinical studies in humans have shown that Artemisinin could exert an inducing effect on CYP3A4 and CYP2C19 and an inhibitory effect on CYP2D6 and CYP1A2. Although the observed effects were of low amplitude in the majority of cases, they could induce a change in the therapeutic effect of drugs metabolized primarily by the action of these enzymes drugs. Inhibition of CYP2D6 by Lumefantrine was observed in vitro studies. This observation could have a clinical impact when administering products with a narrow therapeutic index. Coadministration of Artemether / Lumefantrine combination with drugs metabolized by this enzyme is contra-indicated. The in vitro studies foretell an inhibition of metabolism of Lumefantrine by Halofantrine and Quinine.

Interaction with antiretroviral protease inhibitors: Considering the variable inhibition profiles, induction or competition observed with antiretroviral protease inhibitors on CYP3A4, concomitant use of Artemether / Lumefantrine combination with these drugs, particularly when used in association, requires clinical monitoring and follow-up in terms of clinical response and the occurrence of adverse effects.

PREGNANCY AND BREASTFEEDING:

Pregnancy: Use of this product is contra-indicated during the first trimester of pregnancy because it has been proven in animal models that Artemether can cause serious birth defects. During the second and third quarters, the use of the product is not recommended unless advised by a doctor. No cases of embryotoxicity or teratogenicity was reported so far in humans for the combination of Artemether and Lumefantrine.

Breastfeeding: LUFAR ® 80/480 mg will not be taken during breast-feeding, due to the prolonged half-life of Lumefantrine disposal.

CONDUCT / USE OF MACHINES: Patients receiving LUFAR ® 80/480 mg should be warned of the possible occurrence of dizziness, tiredness / asthenia, which could limit their ability to drive or use machines.

SIDE EFFECTS:

Cardiac disorders: - Palpitations; - Lengthening of the QT interval on the electrocardiogram.
Nervous system disorders: - Headache, dizziness; - Paresthesia; - Ataxia, hyposthesia, clonic movements, somnolence. **Respiratory disease:** - Cough. **Gastrointestinal disorders:** - Diarrhea; - Vomiting, abdominal pain, nausea. **Skin and subcutaneous tissue disorders:** - Itching and skin rash. **Musculoskeletal and systemic disorders:** - Myalgia, arthralgia. **Disorder of metabolism and nutrition:** - Anorexia. **General disorders:** - Weakness, tiredness, - Trouble walking. **Compromised immune system:** - Hypersensitivity reaction. **Hepatobiliary disease:** - Abnormal liver function tests. **Psychiatric disorders:** - Sleep Disorder; - Insomnia.

OVERDOSE: In case of suspected overdose an emergency and appropriate supportive treatment is recommended, especially for an ECG and monitoring of serum potassium.

CONSERVATION: Keep at temperature not exceeding 25 ° C and protected from moisture.

I list

A.M.M. N° : E-2014-986

Leaflet preparation date: september 2014

The indicated expiration date concerns the product correctly conserved in the intact bottle



25 B.P. 276 Abidjan 25 - Côte d'Ivoire
Email : olea@unaline.com