TITLE - ARTESUNATE + MEFLOQUINE / FALCIGO-PLUS MEDICATION PATIENT INFORMATION IN HEBREW

Source : WHO

Disclaimer : Document presented by www.911GlobalMeds.com

Express Medicine Shipments, Globally!

FOR PUBLIC INTEREST & INFORMATION ONLY.
NO BRAND OR GENERIC MEDICINE IS BEING PROMOTED
FOR SALES FROM THE CONTENT OF THIS DOCUMENT.

1. שם המוצר הרפואי

CiplaTablets)שילוב מינון קבוע(Artesunate/Mefloquine 25/50mg FDC*

טבליות 50mg)כמו הידרוכלוריד(Artesunate 25mg + Mefloquine

2. הרכב איכותי וכמותי

כל טבלית Artesunate/Mefloquine 25/50mg FDC (שילוב מינון קבוע) Cipla מכילה 25 מ"ג
של artesunate ו-50 מ"ג של Mefloquine (כמו הידרוכלוריד)

לרשימה המלאה של חומרי העזר, ראה סעיף 6.1.

3. טופס תרופות

טבליות כחולות, עגולות, חלקות, דו קמורות, מצופות
סרט. אין לחלק את הטבליות.

4. פרטים קליניים

4.1 אינדיקציות טיפוליות

טבליות מיועדות לטיפול במצבים חריפים ללא סיבוכים Cipla)שילוב מינון קבוע(25/50mg FDC
Artesunate/Mefloquine*Plasmodium falciparum*מלריה, בסביבה של או*P. falciparum*חד-זיהום
או זיהומים מעורבים בילדים ותינוקות במשקל 5 ק"ג ומעלה.

יש לקחת בחשבון את ההנחיות הרשמיות העדכניות ביותר לגבי השימוש המתאים בתרופות אנטי מלריה
ומידע מקומי על שכיחות העמידות לתרופות אנטי מלריה כדי להחליט על התאמת הטיפול עם FDC
Artesunate/Mefloquine25/50mg (שילוב מינון קבוע) Cipla Tablets. .

ההנחיה הרשמית תכלול בדרך כלל את WHO
(http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241547925_eng.pdf) והנחיות רשויות
בריאות הציבור (ראה גם סעיפים 4.4 ו-5.1).

מוצר זה מיועד לשימוש בילדים. עם זאת, מידע בטיחות מסופק ביחס לנושאים בריאותיים של מבוגרים כגון מחלת כבד, הריון והנקה, כדי לאפשר גישה מלאה לכל המידע הרלוונטי.

---

*שמות מסחריים אינם מאושרים מראש על ידי ארגון הבריאות העולמי. Thפהואאנ סוהנד1אהסלoc1א0אחריותה של רשות הפיקוח על התרופות.

לאורך WHOPAR זה השם הקנייני ניתן כדוגמה בלבד.

4.2 מינון ושיטת מתן

פוזולוגיה

המינון היומי המומלץ של Artesunate/Mefloquine 25/50mg FDC (שילוב מינון קבוע) Tablets Ciplaהוא הקירוב הטוב ביותר למינון היעד של כל תרופה:
4מ"ג/ק"ג/ד עבור artesunate ו-8 מ"ג/ק"ג/ד' למפלוקין, המתאימים למינונים הכוללים במשך 3 ימים של 12 מ"ג/ק"ג ו-24 מ"ג/ק"ג, בהתאמה.

כאשר קיימים מאזני שקילה מדויקים, המינון צריך להתבסס על משקל. אם סולמות אלו אינם זמינים, ניתן להתבסס על מינון של Artesunate/Mefloquine 25/50mg FDC (שילוב מינון קבוע) Cipla טבליות על קטגוריות גיל כפי שמוצג בטבלה למטה. כמו כן מוצגים המשקלים המשוערים המתאימים לקטגוריות גיל אלו .בחולים במשקל קיצוני לגיל המתאים (כגון במקרים של תת תזונה או השמנה), יש להתאים את המינון בהתאם למשקל החולה.

מינון מומלץ עבור Artesunate/Mefloquine 25/50mg FDC (שילוב מינון קבוע) Tablets Cipla

משקל (ק"ג)	גיל	מינון מומלץ
5- < 9	6- <12 חודשים	**אחד**מ"ג ביום למשך 3 ימים CiplaTablet 25/50)שילוב מינון קבוע(FDC Artesunate/Mefloquine25/50mg
9- < 18	1- <7 שנים	**שתיים**טבליות 25/50 מ"ג ביום למשך 3 ימים Cipla)שילוב מינון קבוע(FDC Artesunate/Mefloquine25/50mg

למטופלים ששוקלים 18 ק"ג או יותר זמינה פורמולה אחרת המכילה כמות גבוהה יותר של ארטסונאט ומפלוקין.
אם קורס טיפול מלא אינו מוביל לשיפור תוך 48 עד 72 שעות, יש להעריך מחדש את המטופל.

אם הקאות מתרחשות בתוך 30 דקות ממתן התרופה, יש לחזור על המינון היומי המלא של 25/50mg FDC Artesunate/Mefloquine (שילוב מינון קבוע) Cipla Tablets. אם הקאות מתרחשות יותר מ-30 דקות לאחר המינון, יש לתת מחצית מהמינון היומי המומלץ של Artesunate/Mefloquine 25/50mg FDC (שילוב מינון קבוע) Cipla Tablets. אם המנה השנייה מקיאה, יש לפנות לטיפול חלופי נגד מלריה.

אם החמצה מנה יש לתת אותה מיד לאחר שמציינים זאת. יש לתת את המנה הבאה לאחר המרווח שנקבע. אין לתת למטופל מנה כפולה כדי לפצות על טבליה שנשכחה. המטפל של המטופל צריך להקפיד לתת את כל שלוש המנות של משטר זה.

שיטת ניהול

לשימוש בעל פה.

יש לבלוע את הטבליות בשלמותן עם או בלי אוכל.

למטופלים שאינם מסוגלים לבלוע טבליות, יש להניח את הטבליות על כפית המכילה מים נקיים ולאפשר להם להתפרק לפני מתן דרך הפה. לאחר מכן יש למלא מחדש את הכפית במים ולתת את הנוזל הזה לילד.

אוכלוסיות מיוחדות

קשיש
לא מומלצת התאמה של המינון למבוגרים לחולים מבוגרים.

אוכלוסיית ילדים
.טבליות אינן מומלצות לטיפול בתינוקות במשקל של פחות מ-5 ק"ג ו/או מתחת לגיל 6 חודשים Cipla) שילוב מינון קבוע(Artesunate/Mefloquine 25/50mg FDC

ליקוי כליות

אין הוכחה לכך שיש צורך בהתאמת מינון לחולים עם אי ספיקת כליות. עם זאת, מכיוון שהראיות הקליניות בחולים כאלה מוגבלות, יש לנקוט משנה זהירות בשימוש בטבליות Cipla ב-25/50mg FDC Artesunate/Mefloquine (שילוב מינון קבוע) בחולים עם תפקוד כליות לקוי.

ספיקת כבד

לא מומלצת התאמה של המינון לחולים מבוגרים עם פגיעה קלה עד בינונית בכבד. עם זאת, בחולים עם תפקוד כבד לקוי, סילוק המפלוקין עשוי להיות ממושך, מה שיוביל לרמות גבוהות יותר של פלזמה ולסיכון גבוה יותר לתגובות שליליות. יש לנקוט זהירות בעת שימוש בטבליות Cipla 25/50mg FDC (שילוב מינון קבוע) במטופלים עם תפקוד כבד לקוי.

4.3 התוויות נגד

- רגישות יתר לחומרים הפעילים או לכל אחד מחומרי העזר המפורטים בסעיף 6.1 רגישות
- יתר ידועה לכינין, לקינידין או לכל ארטמיסינין
- תקופת ההחלמה ממלריה חמורה, שכן הוכח שמפלוקין מגביר את הסיכון לעוויתות
- טיפול בהלופנטרין במקביל או לאחרונה, עקב הסיכון המוגבר להארכת מרווח QTc
- טיפול מקביל או לאחרונה בקטוקונזול, עקב הסיכון המוגבר להארכת מרווח QTc

4.4 אזהרות ואמצעי זהירות מיוחדים לשימוש

המלריה עלולה לחזור למרות השימוש בטיפול אנטי מלריה יעיל ותגובה קלינית ראשונית טובה. זה יכול להתרחש אם למטופל יש כישלון טיפול מאוחר (כלומר לאחר הפחתה ראשונית בספירת הטפילים הם עולים שוב עקב אי השגת פינוי טפיל מלא) או אם חולים שנשארים באזור האנדמי של המלריה נדבקים מחדש. אם יש הופעה חוזרת של תסמינים קליניים וסימנים של מלריה, יש להעריך את החולה מיד, ואם יש התוויה קלינית, יש לרשום טיפול אנטי מלריה יעיל. אין להשתמש בטבליות Mefloquine 25/50mg FDC/ Artesunate(שילוב מינון קבוע) Cipla בתוך חודשיים לאחר מינון טיפולי של Mefloquine בגלל הסיכון המוגבר לתופעות לוואי נוירו-פסיכיאטריות הנגרמות על ידי floquine.

אין מספיק ראיות לשימוש בטבליות Artesunate/Mefloquine 25/50mg FDC (שילוב מינון קבוע)Cipla בטיפול במלריה עקב*Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae, Plasmodiumovale*או*Plasmodium knowlesi*.לכן זה לא מומלץ.

אין מספיק ראיות כדי לתמוך בשימוש ב-Artesunate/Mefloquine 25/50mg FDC (שילוב מינון קבוע) Ciplaלמניעת מלריה.

יש לנקוט משנה זהירות ב:

- חולים עם ליקויי הולכה בסיסיים של הלב או הפרעות קצב לב ידועות:
  במקרים נדירים, טיפול וטיפול מונע במפלוקין היו קשורים לתופעות לוואי משמעותיות מבחינה קלינית הקשורים להולכה לבבית.
- חולים עם היסטוריה של התקפים.
- חולים עם ליקוי חמור בכבד, מכיוון שמפלוקין עובר חילוף חומרים בכבד.

- חולים עם תלסמיה, אנמיה חרמשית או מחסור ב-G6PD. לא נעשו מחקרים באנשים עם תנאים אלה .

4.5 אינטראקציה עם מוצרים רפואיים אחרים וצורות אחרות של אינטראקציה

לא נערכו מחקרים על אינטראקציות בין תרופתיות עם שילוב המינון הקבוע של artesunate ו -mefloquine.

תרופות נגד מלריה

.יחד או תוך 21 יום לאחר הטיפול בהלופנטרין)שילוב מינון קבוע(FDC מ"ג Cipla 25/50 זה התרחש כאשר נעשה שימוש בהלופנטין עם או בלי מתן קודם של מפלוקין. לכן, אין לתת טבליות .QTc עלול לגרום להארכה קטלנית של Halofantrine

מתן משותף של Mefloquine וכינין הביא לעלייה מתונה ב-QTc בחולים ומתנדבים, המתאם רק עם ריכוזי כינין. היה ניסיון רב בשימוש במינון טעינה של כינין (20 מ"ג מלח/ק"ג) לטיפול במלריה מסוג Falciparum חמורה בחולים שטופלו מוקדם יותר במפלוקין ללא השפעות לב מזיקות. בנוסף, מחקר בחולי מלריה לא מצא אינטראקציה לבבית משמעותית בין מינון הכינין (10 מ"ג מלח/ק"ג) ומפלוקין פומי (15 מ"ג/ק"ג) שניתנו יחד.

קווינידין וכלורוקין נקשרו להארכת מרווח ה-QTc. למרות שאין נתוני אינטראקציה עם Mefloquine לאף אחת מהתרופות, עלייה במרווח ה-QTc אפשרי תיאורטית.

שימוש במקביל במפלוקין עם כלורוקין או כינין עלול להגביר את הסיכון לעוויתות.

תרופות לב

ידוע על מספר תרופות לבביות (כגון quinidine, amiodarone, sotalol, disopyramide) כמאריכות את מרווח ה-QTc. לכן, מומלץ להיזהר בעת מתן Artesunate/Mefloquine 25/50mg FDC (שילוב מינון קבוע) Cipla Tablets עם תרופות אלו, מכיוון שהדבר עלול להגביר את הסיכון להארכת QTc.

טיפול במלריה מביא להאטה בקצב הלב בגלל רזולוציית החום. השפעה זו עשויה
להחמיר בחולים שכבר נוטלים תרופות המפחיתות את קצב הלב, כגון דיגוקסין, חוסמי β-, verapamil, diltiazem או ivabradine (ראה סעיף 4.8).

תרופות שאינן לבביות המייצרות הארכת QTc

תרופות הקשורות להארכת QTc כוללות תרופות נוגדות דיכאון טריציקליות, פנותיאזינים, הלופרידול, פימוזיד, טרפנדין, אסטמיזול, קטוקונזול, מוקסיפלוקסצין, ציספריד ומטוקלופרמיד. לכן, מומלץ להיזהר בעת מתן Artesunate/Mefloquine 25/50mg FDC (שילוב מינון קבוע) Cipla Tablets עם תרופות אלו, מכיוון שהדבר עלול להגביר את הסיכון להארכת QTc.

חומרים אנטי-מיקרוביאליים / קטוקונאזול

ריכוזי המפלוקין עולים על ידי מתן משותף עם אמפיצילין וטטרציקלין. ריכוזי המפלוקין מופחתים בשימוש בו-זמני עם ריפמפיצין.

.מביא לעלייה בריכוזי מפלוקין ,CYP3A4 מעכב של Ketoconazole,

דווח על עוויתות בשלושה חולים שטופלו ב-mefloquine בשילוב עם הקינולונים ciprofloxacin, ofloxacin וsparfloxacin.

כפי שצוין לעיל, ידוע כי מוקסיפלוקסצין וקטוקונאזול מעוררים הארכת QTc הן במודלים קליניים והן במודל פרה-קליני. לכן, מומלץ להיזהר במתן Artesunate/Mefloquine 25/50mg FDC (שילוב מינון קבוע) CiplaTablets עם כל אחת מהתרופות בגלל הסיכון להארכת מרווח QTc.

נוגדי פרכוסים

אין לתת טבליות Artesunate/Mefloquine 25/50mg FDC (שילוב מינון קבוע) Cipla לחולים אפילפטיים ,מכיוון שמפלוקין מפחית את רמות הפלזמה של נוגדי פרכוסים כגון קרבמזפין, פנוברביטל, פניטואין, חומצה ולפרואית.

עם זאת, אם אין ברירה אחרת זמינה, ייתכן שיהיה צורך בהתאמת מינון של תרופות נגד התקפים במהלך הטיפול ב-Artesunate/Mefloquine 25/50mg FDC (שילוב מינון קבוע) Cipla Tablets.

נוגדי קרישה

ישנם דיווחים על דימומים חמורים בחולים שניתנו יחד עם Mefloquine ו-Comadin. מומלץ מעקב צמוד אחר פרמטרי הקרישה. ייתכן שיהיה צורך בהתאמת מינון של נוגדי קרישה דרך הפה.

מטוקלופרמיד

השימוש בו-זמני של metoclopramide עם Artesunate/Mefloquine 25/50mg FDC (שילוב מינון קבוע) Cipla Tablets עלול להגביר את ריכוזי הפלזמה של mefloquine.

תרופות אנטי-רטרו-ויראליות

מתן משותף של mefloquine ו-ritonavir (200 מ"ג) הפחית את AUC של)31%(ritonavir ו -Ritonavir .)36%(Cmax לא השפיע על הפרמקוקינטיקה של mefloquine. לא צפויות השלכות קליניות.

מזון

אין נתוני אינטראקציה עם מזון עם Artesunate/Mefloquine 25/50mg FDC (שילוב מינון קבוע) CiplaTablets. נתונים ב*P. falciparum* חולים נגועים שטופלו ב-mefloquine וב-artesunate שניתנו כטבליות משוחררות לא הצביעו על השפעה עקבית של מזון על AUC של mefloquine.

4.6 הריון והנקה

הריון

ניתן להשתמש ב-Artesunate + Mefloquine בשליש השני והשלישי של ההריון. בטרימסטר הראשון יש להשתמש ב-artesunate + mefloquine רק אם זהו הטיפול היחיד הזמין באופן מיידי או אם טיפול קו ראשון עם כינין פלוס קלינדמיצין נכשל.

חלבִיות

.מופרש לחלב אם. נשים מניקות צריכות לקבל את הטיפול המומלץ נגד מלריה (כולל ארטסונאט +מפלוקין) Mefloquine

4.7 השפעה על היכולת לנהוג ולהשתמש במכונות

.CiplaTablets)שילוב מינון קבוע(Artesunate/Mefloquine 25/50mg FDC-לא צריכים לנהוג, להפעיל מכונות או לבצע משימות הדורשות רמה גבוהה של מיומנות ידנית ו/או פסיכומוטורית לפחות 3 שבועות לאחר השימוש ב Cipla Tablets)שילוב מינון קבוע(Artesunate/Mefloquine 25/50mg FDC-יכול לגרום לסחרחורת ולורטיגו חמור. מטופלים שחווים תופעות לוואי כאלה במהלך או לאחר הטיפול ב Mefloquine

4.8 השפעות לא רצויות

פרופיל הבטיחות של Artesunate/Mefloquine 25/50mg FDC (שילוב מינון קבוע) Cipla מבוסס על ניסוי שלב III בתאילנד שנערך ב-500 מבוגרים וילדים עם מחלה לא מסובכת *falciparum* מלריה, כולל 251 חולים שטופלו בשילוב המינון הקבוע ו-249 חולים בקבוצת ההשוואה שטופלו במשטר סטנדרטי של 3 ימים של artesunate ו-mefloquine, שניתנו כטבליות נפרדות.

תופעות הלוואי השכיחות ביותר היו כאבי ראש, סחרחורת, הקאות, בחילות, עייפות, פירקסיה, כאבי פרקים, מיאלגיה, אנורקסיה, הפרעות שינה ודפיקות לב.

תופעות לוואי הנחשבות לפחות קשורות לארטסונאט ומפלוקין מפורטות להלן על ידי

מערכת הגוף, מחלקת איברים ותדירות מוחלטת. תדרים מוגדרים כשכיחים מאוד (≥1/10),

נפוץ (≥1/100 עד <1/10), נדיר (≥1/1,000 עד <1/100), נדיר ולא ידוע (לא ניתן להעריך מהנתונים הזמינים).

הפרעות לב
*מאד שכיח:*דפיקות לב

הפרעות באוזן ובמבוך

מִשׁוּתָף: לקויי שמיעה

הפרעות עיניים
*נדִיר:*ראייה מטושטשת או הפרעה חזותית אחרת

הפרעות במערכת העיכול
*מאד שכיח:*הקָאָה

*מִשׁוּתָף:*בחילות, כאבי בטן, שלשולים

הפרעות כלליות ומצבים באתר הניהול
*מִשׁוּתָף:*עייפות

הפרעות כבד-רגל
*מִשׁוּתָף:*היפרבילירובינמיה *נדִיר:*
דלֶקֶת הכַּבֶּד

זיהומים ונגיעות
*מִשׁוּתָף:*התחדשות של מלריה

מטבוליזם והפרעות תזונה
*מִשׁוּתָף:*אנורקסיה

הפרעות שרירים ושלד ורקמות חיבור

מִשׁוּתָף: מיאלגיה, ארתרלגיה

הפרעות במערכת העצבים
*מאד שכיח:*סחֲרַחוֹרֶת

*מִשׁוּתָף:*כאֶבֶ ראֹשׁ

הפרעות פסיכיאטריות
*מאד שכיח:*הפרעת שינה *נדִיר:*הזיה (
ויזואלית)

הפרעות בעור וברקמות התת עוריות
*נדִיר:*גירוד

בספרות הרפואית, תופעות לוואי אחרות שדווחו שהתרחשו עם artesunate, mefloquine או שילובים של השניים כוללים חרדה, חלומות חריגים, חולשה, אורטיקריה, תגובות רגישות יתר (אלרגיות) ופריחה בעור (כולל פריחה מקולאפפולרית אדומה, אריתמה רבת צורה. ותסמונת סטיבנס-ג' ונסון), קשיחות, רעד, בלבול וחוסר תחושה. תופעות לוואי פסיכיאטריות חמורות (התקפים, תסמונת דיכאון, פסיכוזה חריפה) והמוליזה תוך-וסקולרית חריפה עם המוגלובינוריה דווחו לעיתים רחוקות. היו גם דיווחים על שינויים קלים באלקטרוקרדיוגרמה (ECG) (עליות QTc ו-PR), אקסטרסיסטולות פרוזדוריות,

שינויים לא ספציפיים בגלי T, וברדיקרדיה, כמו גם עליות של טרנסמינאזות. לא ניתן להעריך את התדירות שלהם מהנתונים הזמינים.

4.9 מנת יתר

תסמינים

במקרה של מנת יתר התסמינים המתוארים בסעיף 4.8 עשויים להיות בולטים יותר: דווח על תסמינים לבביים, כבדיים ונוירולוגיים.

יחַס

יש לנטר את המטופלים באמצעות א.ק.ג. ולעקוב אחר תסמינים נוירו-פסיכיאטריים למשך 24 שעות לפחות. ניתן לשקול שימוש בפחם פעיל דרך הפה להגבלת ספיגת מפלוקין תוך שעה אחת לאחר בליעת מנת יתר. יש לתת טיפול תומך לפי התוויה קלינית.

5. מאפיינים פרמקולוגיים

5.1 מאפיינים פרמקודינמיים

קוד ATC: ארטמיסינין ונגזרות, שילובים (P01BF02)

Artesunate

רעילים לטפילי מלריה בריכוזים ננומולריים. ישנה ספיגה מוגברת של התרופה על ידי תאי דם אדומים הנגועים בטפילים, שהיא מהירה ורוויה. הוא פעיל נגד כל מיני פלסמודיום. יש לו פעילות רחבה נגד טפילים א-מיניים, והורגת את כל השלבים מטבעות צעירות ועד סכיזונטים. ב)DHA(נגזרת ארטמיסינין, והמטבוליט העיקרי שלה דיהידרוטמיסינין ,Artesunate*פ. falciparum*מלריה, ארטמיסינין הורג גם את הגמטוציטים - כולל הגמטוציטים בשלב 4.

חלק החמצן בארטמיסינין מגיב בנוכחות האימה. רדיקל ראשוני אלקיט את האמה בתהליך תוך מולקולרי לייצור תוספים קוולנטיים של heme-srug. הצטברות של נגזרות חמצון-אקטיביות שאינן ניתנות לפולימר, כתוצאה של אלקילציה של האים, נחשבת רעילה לטפיל. האלקילציה של האים על ידי ארטמיסינין הוכחה בעכברים הנגועים במלריה, מה שמצביע על כך שההאם פועל כטריגר וכמטרה של ארטמיסינין.

מפלוקין

הוא חומר אנטי מלריה בעל פעילות סכיזונטוצידית פעילה מאוד אך אינו גמטוצידי. הוא פעיל נגד עמיד לכלורוקין Mefloquine*P. falciparum*. מנגנון הפעולה המדויק של מפלוקין אינו ברור אך יש לו זיקה גבוהה לממברנות אריתרוציטים.

יעילות קלינית של artesunate/mefloquine

היעילות של Artesunate/Mefloquine 25/50mg FDC (שילוב מינון קבוע) Cipla טבליות תהיה תלויה ברגישות לתרופות של טפילי המלריה המקומיים. התנגדות הוכחה על ידי ירידה בשיעורי הריפוי של artesunateפלוס מפלוקין שניתנו כטבליות נפרדות במערב קמבודיה והאטה בפינוי הטפילים בצפון מערב תאילנד.

מחקר קליני פתוח ב-500 חולים (מבוגרים וילדים) נערך בצפון-מערב תאילנד. חולים שטופלו ב-FDC Artesunate/Mefloquine25/50mg (שילוב מינון קבוע) Cipla טבליות חוו שיעור ריפוי מתוקן PCR ביום 63של 91.9% (95% CI 88.2, 95.6), בעוד אלו שטופלו במשטר הטבליות הרפויות הסטנדרטיות של artesunatemefloquine הציג שיעור ריפוי מתוקן PCR ביום 63 של 89.2% (95% CI 85.0, 93.4; ניתוח קפלן-מאייר, בדיקת מובהקות בדירוג לוג).

במחקר אקראי פתוח נוסף ב-50 מטופלים מבוגרים עם אקוטי, לא מסובך

*P. falciparum*מלריה שבוצעה בתאילנד, 22/24 חולים (91.7%) חולים שטופלו ב-25/50mg FDC Artesunate/Mefloquine (שילוב מינון קבוע) Cipla Tablets זכו לריפוי טפילולוגי ביום 28, בהשוואה ל-24/24(100%) חולים שקיבלו artesunate ו mefloquine כטבליות נפרדות.

מחקר פתוח עם זרוע אחת עם Artesunate/Mefloquine 25/50mg FDC (שילוב מינון קבוע) CiplaTablets ב-77 חולים מבוגרים עם אקוטי, לא מסובך*P. falciparum*מלריה שבוצעה בהודו דיווחה על שיעורי ריפוי טפילולוגיים של 63 יום של 100%.

5.2 מאפיינים פרמקוקינטיים

Artesunate

על פי נתונים שפורסמו, artesunate במתן דרך הפה עובר הידרוליזה מהירה ל-DHA, בעיקר על ידי פלזמה או רקמות כולין אסטראזות. בשל ההמרה המהירה, ארטסונאט נחשב לעתים קרובות כפרו-תרופה של DHA.לאחר מתן פומי של artesunate, היחס בין AUC עבור DHA ל-AUC עבור artesunate יכול להיות גבוה עד 10:1. ריכוזי Cmax של Artesunate מושגים תוך שעה, והוא מסולק עם זמן מחצית חיים של 20 עד 45 דקות. קשירת חלבון פלזמה של artesunate ו-DHA היא בינונית (62 עד 93%) ואלבומין הוא החלבון הקושר העיקרי ל-DHA בפלזמה אנושית. המסלולים המטבוליים של DHA נחקרו בבני אדם על ידי ניתוח מטבוליטים בשתן שנאספו ממטופלים שקיבלו AS תוך ורידי ומטבוליטים המיוצרים על ידי מיקרוזומי כבד אנושיים. הוכח ש-DHA עובר חילוף חומרים על ידי UGT1A9 ו-UGT2B7, אבל לא UGT1A1 ו-UGT1A6. המטבוליט העיקרי שזוהה היה α-DHA-β-glucuronide. AS ו-DHA עוברים חילוף חומרים נרחב במעבר ראשון עם יחס מיצוי גבוה מאוד. עבור תרופות בעלות יחס מיצוי גבוה, הפינוי מתקרב לזרימת הדם ולכן קצב הזילוף מוגבל. אין נתוני הפרשת שתן זמינים עבור בני אדם.

מפלוקין

.זמן מחצית חיים ארוך של 14-28 ימים. ההפרשה היא בעיקר בצואה ובמרה mefloquine-למטבוליט לא פעיל של חומצה 4-קרבוקסילית ולמספר מטבוליטים אחרים. ל P450 קשור ב-98% לחלבוני פלזמה והוא עובר חילוף חומרים בכבד על ידי איזואנזימים ציטוכרום Mefloquine .נספג ממערכת העיכול ומופץ באופן נרחב ומהיר בכל הגוף. הזמנים הממוצעים לריכוזים המרביים נעים בין 6 ל-24 שעות אצל מתנדבים בריאים .רמות הפלזמה גבוהות יותר בחולים עם מלריה מאשר במתנדבים בריאים Mefloquine

5.3 נתוני בטיחות פרה-קליניים

.Cipla)שילוב מינון קבוע(Artesunate/Mefloquine 25/50mg FDC נמצאים בשימוש נרחב ובטוח במשך שנים רבות לטיפול במלריה במינונים דומים לאלו המשמשים בטבליות mefloquine-ו Artesunate

נגזרות ארטמיסינין, ש-Artesunate היא אחת מהן, נקשרו לרעילות עצבית בעקבות חשיפה ממושכת למינונים גבוהים מאוד בבעלי חיים. עד כה, אין עדות קלינית משכנעת לרעילות עצבית בחולים מטופלים. יתר על כן, הפוטנציאל לרעילות עצבית באדם אינו סביר ביותר בהתחשב בפינוי המהיר של artesunate וחשיפה קצרה (3 ימי טיפול). ידוע כי ארטמיסינינים הם רעילים לעוברים והוכח כי artesunate גורם לעלייה באובדן לאחר השרשה ובטרטוגניות (שכיחות נמוכה של מומים קרדיווסקולריים ושלד) בחולדות ובארנבות.

בחולדות ובעכברים, הוכח שמפלוקין חוצה את השליה והוא טרטוגני בתחילת ההריון. Mefloquine מופרש גם לחלב אם (ראה סעיף 4.6).

במַבחֵנה, מפלוקין חוסם את האיטיים (I_{Ks}) רכיב של אשלגן המיישר המושהה (K_+) תעלה בשריר הלב, ולכן באופן תיאורטי יש לו פוטנציאל להחמיר את הארכת ה-QTc הנוצרת על ידי תרופות אחרות.

6. פרטים פרמצבטיים

6.1 רשימת חומרי העזר

טבלית ליבה: נתרן קרוסקרמלוז, מגנזיום סטארט ותאית מיקרו-גבישית.

מעיל סרט: אגם אלומיניום אינדיגו קרמין (FD & C Blue #2), היפרומלוז, מאקרוגול, פוליסורבט 80וטיטניום דו חמצני.

6.2אי התאמה

אף אחד.

6.3 חיי מדף

36חודשים

6.4 אמצעי זהירות מיוחדים לאחסון

אין לאחסן מעל 30 מעלות צלזיוס

6.5 אופי ותכולת המיכל

אריזה ראשית: רצועת שלפוחית אלומיניום-אלומיניום עם 3 טבליות.

אריזה משנית:קרטון בעל רצועה אחת של 3 טבליות וקרטון בעל 2 רצועות של 3 טבליות.

6.6הוראות שימוש וטיפול וסילוק

לא ישים

7. ספק

בע"מ Cipla
מרכז מומבאי
מומבאי 400008
מהרשטרה, הודו
טלפון: (9122)23082891 פקס:
(9122)23070013
אימייל:exports@cipla.com

8.מספר סימוכין של מי (תכנית מוקדמות)

MA078

9.תאריך המוקדמות/חידוש המוקדמות הראשונה

12בספטמבר 2012

10.תאריך עדכון הטקסט

דצמבר 2012. סעיף 6 עודכן בינואר 2016. סעיף 4.2 עודכן במאי 2017.

הפניות

כללי:

הנחיות WHO לטיפול במלריה -- מהדורה 2, 2010. זמין ב: /publications/2010/9789241547925_eng.pdf
http://whqlibdoc.who.int עדכון של ארגון הבריאות העולמי על עמידות לארטמיסינין ספטמבר 2011:

/malaria/diagnosis_treatment/resistance/updateartemsininresistancesept2011/en/index.html
http://www.who.int : סין: זמין ב-(נובמבר 2012) Artesunate 50 mg tablets SmPC, Guilin,
http://apps.who.int/prequal/WHOPAR/WHOPARPRODUCTS/MA044part4v2.pdf
Lariam)mefloquine(SmPC, 13 בספטמבר,2012, Roche ProductsLimited
http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/1701

אינטראקציות תרופתיות:

קרבוונג ג'יי., השפעת אמפיצילין על פרמקוקינטיקה של mefloquine אצל גברים תאילנדים, 33-631:(6)40 Pharmacol 1991, Eur JClin.

קרבוונג ג'יי., השפעת טטרציקלין על פרמקוקינטיקה של mefloquine אצל גברים תאילנדים, 69-567:(5)43 Pharmacol 1992, Eur JClin.

MangalvedhekarSS. ינואר-13 בפברואר(1):47 mefloquine-fluroquinolone. Nat Med J India 2000, עוויתות בחולי אפילפסיה עקב ניהול משותף של et al,

לופלר I..מאי-יוני 10(3):194-95 J Travel Med 2003, ואינטראקציה נוגדת קרישה Mefloquine ,

Na BangchangK., ההשפעה של metoclpramid על פרמקוקינטיקה של 41-640:(5)32 J Clin Pharmacol 1991 Nov; mefloquine. Br.

אוניברסיטת ליברפול, בריטניה, אתר אינטרנט לאינטראקציות בין תרופות ל-HIV www.hiv-druginteractions.org

פרמקודינמיקה/קלינית:

מונייר ב..באוגוסט 30 Epub 2010. נובמבר 16;43(11):1444-51 Acc Chem Res. 2010. כטריגר ומטרה לתרופות אנטי מלריה המכילות טריוקסן et al. Heme
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20804120

אשלי EA..1653-60:(11)11 Trop Med Int Health. 2006 Nov;. כטבליות נפרדות לעומת שילוב חדש בניסוח משותף לטיפול במלריה פלציפארום עמידה מול תרופות לא מסובכת בתאילנד mefloquine-artesunate השוואה אקראית של תווית פתוחה של et al,
(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=open%20label%20randomized%20comparison%20new%20coform ulated%20)

*סמית'האוס פ.*וחב', היעילות של חמישה משטרי שילוב ארטמיסינין עם או בלי Primaquine במלריה FalciparumUncomplicated: ניסוי אקראי עם תווית פתוחה
בספטמבר 9 Epub 2010. אוקטובר 10;2010:(10)673-81 Lancet Infect Dis. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20832366

פרמקוקינטיקה:

מורים CA. doi: 10.1186/1475-2875-10-263. לאחר מתן תוך ורידי, תוך שרירי, דרך הפה או פי הטבעת. מלריה י 10;2011: 263. פורסם באינטרנט 2011 13 בספטמבר dihydroartemisinin והמטבוליט הפעיל שלו artesunate סקירה של הפרמקוקינטיקה הקלינית של et al,
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3180444/ עבור artesunate: דו"ח הערכה ציבורית אירופית "Pyramax" (נוהל סעיף 58): /ema/index.jsp?curl=pages/medicines/document_listing/document_listing_000344.js
http://www.emea.europa.eu
)כפי שנבדק ב-9 בדצמבר 2012(p&mid=