

ЛІВМЕСЕР

Таблетки без плівкової оболонки по 20мг/120 мг

До реєстраційного посвідчення

№ UA/18827/02/02

від 24.07.2021

Переклад українською мовою, автентичність якого
підтверджена уповноваженою особою, інструкції про
застосування лікарського засобу, або інформації про
застосування лікарського засобу,

засвідчений підписом уповноваженої особи, що виступає від імені
Заявника

Заявник: ТОВ ПЮБЕ ГЛОБАЛ



40

Артемедер та Люмедантрин в таблетках
ЛІВМЕСЕР/ЛІВМЕСЕР ФОРТЕ
(LIVMETHER/LIVMETHER FORTE)

СКЛАД.

Кожна таблетка без плівкової оболонки містить:

Артемедер 20 мг/ 80 мг;

Люмедантрин 120 мг/ 480 мг;

допоміжні речовини q.s.

ТЕРАПЕВТИЧНА ГРУПА:

Антималярійний препарат.

ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ:

Фармакодинаміка.

Артемедер та люмедантрин мають специфічну дію щодо малярійних паразитів. Завдяки наявності ендопероксидного містку в артемедері відбувається утворення синглетного кисню і вільних радикалів, які мають виражену цитотоксичну дію на плазмодії, що є важливим для антималярійної дії. Морфологічні зміни мембран паразитів, викликані артемедером, були описані як результат дії вільних радикалів. Люмедантрин більше впливає на процеси полімеризації.

І артемедер, і люмедантрин мають додаткову дію, а саме: пригнічення синтезу нуклеїнової кислоти та білка в малярійному паразиті.

Фармакокінетика.

При пероральному прийомі, артемедер швидко всмоктується, досягаючи терапевтичного рівня протягом 60-90 хвилин.

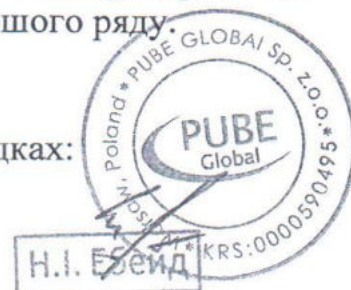
Артемедер метаболізується в печінці до деметильованого похідного дигідроартемізину (DHA). Елімінація відбувається швидко, $T_{1/2} = 2-4$ години. Зв'язування артемедера з білками плазми крові людини становить близько 50%. Встановлено, що розподіл радіоактивності артемедера однаковий між клітинами та плазмою. На всмоктування люмедантрину сильно впливають ліпіди та споживання їжі (від 10% до 100% при нормальному харчуванні). Люмедантрин проходить N-дебутиляцію в мікросомах печінки людини. Цей метаболіт має у 5-8 разів вищий протипаразитарний ефект, ніж люмедантрин. Встановлено, що люмедантрин добре зв'язується з білками крові (95%). Період напіввиведення у хворих на малярію становить 4-6 днів. Люмедантрин та його метаболіти знайдено в жовчі та фекаліях.

ПОКАЗАННЯ.

Таблетки артемедер та люмедантрин призначають для лікування випадків малярії викликаних *P.falciparum*, стійких до хлорохіну та комбінації сульфадоксину-піриметаміну. Комбінація артемедер та люмедантрин не рекомендується для лікування малярії в якості препарату першого ряду.

ПРОТИПОКАЗАННЯ.

Артемедер та люмедантрин протипоказані в наступних випадках:



- пацієнтам з підвищеною чутливістю до діючих речовин або до будь-якої з допоміжних речовин;
- пацієнтам, які приймають будь-який препарат, що метаболізується ферментом цитохрому CYP2D6 (наприклад, метопролол, іміпрамін, амітриптилін, кломіпрамін);
- пацієнтам, в сімейному анамнезі яких були випадки раптової смерті або вроджене подовження інтервалу QT на електрокардіограмі або з будь-яким іншим клінічним станом, при якому подовжується інтервал QT;
- пацієнтам, які приймають препарати, що подовжують інтервал QT (препарати з проаритмічним ефектом).

До таких препаратів належать: антиаритмічні лікарські засоби IA та III класу, нейролептики, антидепресанти; певні антибіотики, включаючи деякі препарати наступних класів: макроліди, фторхінолони; похідні імідазола та триазола протигрибкові лікарські засоби; деякі неседативні антигістамінні препарати (терфенадин, астемізол); цизаприд, флекаїнід.

- пацієнтам з симптоматичною серцевою аритмією в анамнезі, з клінічно значущою брадикардією або із застійною серцевою недостатністю, що супроводжується зниженою фракцією викиду лівого шлуночка;
- пацієнтам з порушеннями електролітного балансу, наприклад: гіпокаліємія або гіпомагніємія;
- пацієнтам, які приймають препарати, що є сильними індукторами CYP3A4, такі як рифампін, карбамазепін, фенітоїн, та препарати, що містять звіробій (*Nuregicum perforatum*).

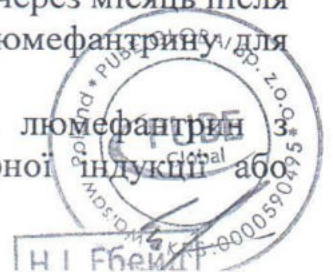
ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ.

Головний біль, запаморочення, втрата апетиту, порушення роботи кишечника, такі як нудота, блювота, діарея або біль у животі; втома, слабкість або втрата сил (астенія). Кашель, біль у м'язах та суглобах. Висип або свербіж, відчуття пульсації серця (серцебиття), порушення серцевого ритму.

ПОПЕРЕДЖЕННЯ ТА ЗАСТЕРЕЖЕННЯ.

Застосування артемтеру та люмефантрину для лікування важкої малярії, включаючи випадки церебральної малярії чи інші важкі прояви, такі як набряк легенів або ниркова недостатність, не оцінювалось. Через обмежені дані з безпеки та ефективності, артемтер та люмефантрин не слід призначати одночасно з будь-яким іншим антималярійним засобом, крім випадків, коли відсутні інші варіанти лікування. Слід застосовувати з обережністю пацієнтам з тяжкою печінковою або нирковою недостатністю та пацієнтам, які відмовляються від прийому їжі. Якщо хінін призначається після артемтеру та люмефантрину, рекомендується ретельний моніторинг ЕКГ. Якщо артемтер та люмефантрин призначаються після мефлохіну, рекомендується ретельний контроль за споживанням їжі. Пацієнтам, які раніше отримували галофантрин, артемтер та люмефантрин не слід застосовувати раніше, ніж через місяць після останньої дози галофантрину. Застосування артемтеру та люмефантрину для профілактики не показане та не оцінювалось.

Рекомендується з обережністю поєднувати артемтер та люмефантрин з препаратами, що проявляють різні схеми інгібіції, помірної індукції або



конкуренції за CYP3A4, оскільки терапевтичні ефекти деяких препаратів можуть бути змінені. Пацієнтам, які приймають артемизинин та люмефантрин, слід з обережністю застосовувати препарати, які мають змішаний інгібуючий/індукційний ефект на CYP3A4, особливо антиретровірусні препарати, такі як: інгібітори протеази ВІЛ та нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази. Рекомендується з обережністю поєднувати артемизинин та люмефантрин з гормональними контрацептивами.

Вагітність: артемизинин та люмефантрин не можна застосовувати у першому триместрі вагітності у випадках, коли інші відповідні та ефективні антималярійні лікарські засоби доступні.

Лактація: жінкам, які приймають артемизинин та люмефантрин, не слід годувати грудьми під час лікування. Через тривалий період напіввиведення люмефантрину (від 2 до 6 днів) рекомендується не відновлювати грудне вигодовування, принаймні протягом тижня після останньої дози артемизинину та люмефантрину, коли очікувана користь для матері та дитини не перевищує ризику від лікування артемизинином та люмефантрином.

ДОЗУВАННЯ ТА ЗАСТОСУВАННЯ.

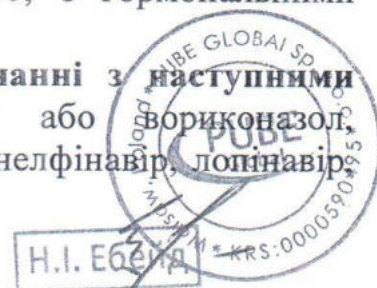
Артемизинин та люмефантрин слід приймати з їжею або напоями багатими на жири, такими як молоко, так як при цьому збільшується абсорбція і артемизинину, і люмефантрину. Грейпфрутовий сік слід споживати з обережністю під час лікування артемизинином та люмефантрином. У разі виникнення блювоти протягом 1-ї години після прийому препарату, слід прийняти повторну дозу. Рекомендується стандартний графік лікування протягом 3 днів, в цілому 6 доз.

Вага тіла	Артемизинин + Люмефантрин					
	День 1		День 2		День 3	
	Ранок	Вечір	Ранок	Вечір	Ранок	Вечір
5 - 15 кг	20 + 120	20 + 120	20 + 120	20 + 120	20 + 120	20 + 120
15 - 25 кг	40 + 240	40 + 240	40 + 240	40 + 240	40 + 240	40 + 240
25 - 35 кг	60 + 360	60 + 360	60 + 360	60 + 360	60 + 360	60 + 360
від 35 кг	80 + 480	80 + 480	80 + 480	80 + 480	80 + 480	80 + 480

ВЗАЄМОДІЯ З ІНШИМИ ЛІКАРСЬКИМИ ЗАСОБАМИ:

Артемизинин та люмефантрин взаємодіють з лікарськими засобами, які подовжують інтервал QT; препаратами, що метаболізуються CYP2D6; з сильними індукторами CYP3A4, такими як рифампін; з іншими антималярійними препаратами; з інгібіторами CYP3A4; з слабкими та помірними індукторами CYP3A4; з антиретровірусними препаратами, такими як інгібітори протеази та нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази; з препаратами, що метаболізуються ферментами CYP450; з гормональними контрацептивами.

Цей лікарський засіб не можна приймати у поєднанні з наступними препаратами: кетоконазол, ітраконазол, міконазол або вориконазол, циметидин, кларитроміцин або еритроміцин, ритонавір, нелфінавір, лопінавір.



індинавір, амітриптилін, кломіпрамін, іміпрамін, флекаїнід, метопролол, мексилетин, пропафенон, прокаїнамід, дизопірамід, аміодарон, хінідин, соталол, хлорпромазин, тіорідазин, галоперидол, астемізол або терфенадин, цизаприд, моксифлоксацин, пентамідин.

ПЕРЕДОЗУВАННЯ:

При підозрі на передозування, слід призначити відповідну симптоматичну та підтримуючу терапію, яка повинна включати ЕКГ-контроль та моніторинг калію в плазмі крові.

УПАКОВКА:

Лівмесер: По 24 та (4 x 6) таблетки в картонній упаковці з інструкцією.

Лівмесер Форте: (1 x 6) таблеток в картонній упаковці з інструкцією.

ЗБЕРІГАННЯ.

Зберігати при температурі не вище 25° С. Зберігати в захищеному від світла та вологи місці.

ЗБЕРІГАТИ В НЕДОСТУПНОМУ ДЛЯ ДІТЕЙ МІСЦІ.

Виготовлено:

Релакс Біотех Пвт. Лтд.

862/1, Джі.Ай.Ді.Сі., Макарпура, Барода-390 010, Вадодара, Гуджарат, Індія.

Логотип компанії

Лівелс Біофарма Пвт. Лтд.

Виготовлено для:

Лівелс Біофарма Пвт. Лтд.

Зареєстрований офіс: 77, Ратна Джоті Інд Істейт, Ірла Гаотан роуд, Ірла Віле-Парле (Захід), Мумбай – 400056. Махараштра, Індія.

www.livealthbiopharma.com.



ЛІВМЕСЕР

Таблетки без плівкової оболонки по 20мг/120 мг

До реєстраційного посвідчення

№ UA/18827/02/02

від 24.07.2021

Інформація про застосування лікарського засобу, затверджена згідно з нормативними вимогами країни Заявника/Виробника або країни, регуляторний орган якої керується високими стандартами якості, що відповідають стандартам, рекомендованим ВООЗ,

засвідчена підписом уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника.

Заявник: ТОВ ПЮБЕ ГЛОБАЛ



Livmether - Artemether & Lumefantrine Tablets

Insert Size: L=100 x H = 155 mm

ЗГІДНО 3
ОРИГІНАЛОМ

FRONT

BACK

Artemether & Lumefantrine Tablets Livmether / Livmether Forte

COMPOSITION:

Each Uncoated tablet contains:
Artemether 20 mg / 80 mg
Lumefantrine 120 mg / 480 mg
Excipients q.s.

THERAPEUTIC CLASS:
Antimalarial

PHARMACOLOGICAL ACTIONS:

Pharmacodynamic:

Artemether and Lumefantrine, have their own action site in the malarial parasite. The presence of the endoperoxide bridge in Artemether, generating singlet oxygen and free radicals which are very cytotoxic to the plasmodia, appears to be essential for antimalarial activity. Morphological changes of the parasitic membranes induced by Artemether have been described as being the result of free-radical action. Lumefantrine interferes more in the polymerization processes. Both Artemether and Lumefantrine have a secondary action involving inhibition of nucleic acid and protein synthesis within the malarial parasite.

Pharmacokinetic:

Orally administered Artemether is rapidly absorbed reaching therapeutic levels within 60-90 minutes. Artemether is metabolized in the liver to the demethylated derivative dihydroartemisinin (DHA). The elimination is rapid, with a $T_{1/2}$ of 2-4 hours. The binding of Artemether with plasma protein in man is about 50%. Radioactivity distribution of Artemether was found to be equal between cells and plasma. The absorption of Lumefantrine is highly influenced by lipids and food intake (from 10% by fasten to 100% at normal diet). Lumefantrine is N-debutylated in human liver microsomes. This metabolite has 5 to 8 fold higher antiparasitic effects than Lumefantrine. Lumefantrine is found to be highly protein bound (95%). The elimination half-life in malaria-attain patients will be 4 to 6 days. Lumefantrine and its metabolites are found in bile and faeces.

INDICATIONS:

Artemether and Lumefantrine tablets are indicated for the treatment of P.falciparum malaria cases resistant to both Chloroquine and Sulphadoxine-pyrimethamine combination. The combination is not recommended for first line treatment of malaria.

CONTRAINDICATIONS:

- Artemether and Lumefantrine is contraindicated in:
 - Patients with known hypersensitivity to the active substances or to any of the excipients.
 - Patients who are taking any drug which is metabolised by the cytochrome enzyme CYP2D6 (e.g. Metoprolol, Imipramine, Amitriptyline, Clomipramine).
 - Patients with a family history of sudden death or of congenital prolongation of the QTc interval on electrocardiograms, or with any other clinical condition known to prolong the QTc interval.
 - Patients taking drugs that are known to prolong the QTc interval (proarrhythmic).

These drugs include: Antiarrhythmics of classes IA and III, Neuroleptics, Antidepressive agents, certain antibiotics including some agents of the following classes: Macrolides, fluoroquinolones, Imidazole and triazole antifungal agents, certain non-sedating antihistamines (Terfenadine, Astemizole), Cisapride, Flecainide, Patients with a history of symptomatic cardiac arrhythmias or with clinically relevant bradycardia or with congestive cardiac failure accompanied by reduced left ventricular ejection fraction. Patients with disturbances of electrolyte balance e.g. hypokalemia or hypomagnesaemia, Patients taking drugs that are strong inducers of CYP3A4 such as Rifampin, Carbamazepine, Phenytoin, St. John's wort (Hypericum perforatum).

ADVERSE EFFECTS:

Headache, Dizziness, loss of appetite, Disturbances of the gut such as nausea, vomiting, diarrhoea or abdominal pain, Fatigue, Weakness or loss of strength (asthenia), Cough, Pain in the muscles and joints. Rash or itching, Awareness of your heartbeat (palpitations), Abnormal heart rhythm.

WARNINGS AND PRECAUTIONS:

Artemether and Lumefantrine has not been evaluated for the treatment of severe malaria, including cases of cerebral malaria or other severe manifestations such as pulmonary oedema or renal failure. Due to limited data on safety and efficacy, Artemether and Lumefantrine should not be given concurrently with any other antimalarial agent unless there is no other treatment option. Use with caution in patients with severe hepatic or renal insufficiency and patients refusing food intake. If quinine is given after Artemether and Lumefantrine, close monitoring of the ECG is advised. If Artemether and Lumefantrine is given after mefloquine, close monitoring of food intake is advised. In patients

previously treated with Halofantrine, Artemether and Lumefantrine should not be administered earlier than one month after the last Halofantrine dose. Artemether and Lumefantrine is not indicated and has not been evaluated for prophylaxis. Caution is recommended when combining Artemether and Lumefantrine with drugs exhibiting variable patterns of inhibition, moderate induction or competition for CYP3A4 as the therapeutic effects of some drugs could be altered. Drugs that have a mixed inhibitory/induction effect on CYP3A4, especially anti-retroviral drugs such as HIV protease inhibitors and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors should be used with caution in patients taking Artemether and Lumefantrine. Caution is recommended when combining Artemether and Lumefantrine with hormonal contraceptives.

Pregnancy: Artemether and Lumefantrine must not be used in the first trimester of pregnancy in situations where other suitable and effective antimalarials are available.

Lactation: Women taking Artemether and Lumefantrine should not breast-feed during their treatment. Due to the long elimination half-life of Lumefantrine (2 to 6 days), it is recommended that breast-feeding should not resume until at least one week after the last dose of Artemether and Lumefantrine unless potential benefits to the mother and child outweigh the risks of Artemether and Lumefantrine treatment.

DOSAGE AND ADMINISTRATION:

Artemether and Lumefantrine should be taken with food or drinks rich in fat such as milk as the absorption of both Artemether and Lumefantrine is increased. Grapefruit juice should be used cautiously during Artemether and Lumefantrine treatment. In the event of vomiting within 1 hour of administration, repeat dose should be taken. A standard 3 days treatment schedule with a total of 6 doses is recommended.

Body Weight	Artemether + Lumefantrine					
	Day 1		Day 2		Day 3	
	Morning	Evening	Morning	Evening	Morning	Evening
5 kg to 15 kg	20 + 120	20 + 120	20 + 120	20 + 120	20 + 120	20 + 120
15 kg to 25 kg	40 + 240	40 + 240	40 + 240	40 + 240	40 + 240	40 + 240
25 kg to 35 kg	60 + 360	60 + 360	60 + 360	60 + 360	60 + 360	60 + 360
35 kg & above	80 + 480	80 + 480	80 + 480	80 + 480	80 + 480	80 + 480

DRUG INTERACTIONS:

Artemether and Lumefantrine is having interaction with drugs that are known to prolong the QTc interval, with drugs metabolized by CYP2D6, with strong inducers of CYP3A4 such as Rifampin, with other antimalarial drugs, with CYP3A4 inhibitors, with weak to moderate inducers of CYP3A4, with anti-retroviral drugs such as protease inhibitors and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, with drugs metabolized by CYP450 enzymes, with hormonal contraceptives.

This medicine must not be taken in combination with the following medicines: Ketoconazole, Itraconazole, Miconazole or Voriconazole, Clometidine, clarithromycin or erythromycin, Ritonavir, Nelfinavir, Lopinavir, Indinavir, Amitriptyline, Clomipramine, Imipramine, Flecainide, Metoprolol, Mexiletine, Propafenone, Procainamide, Disopyramide, Amiodarone, quinidine, sotalol, chlorpromazine, Thioridazine, haloperidol, Astemizole or Terfenadine, Cisapride, Moxifloxacin, Pentamidine.

OVERDOSAGE:

In cases of suspected overdosage symptomatic and supportive therapy should be given as appropriate, which should include ECG and blood potassium monitoring.

PRESENTATION:

Livmether: 24 and 4 x 6 Tablets in a printed carton with insert.
Livmether Forte: 1 x 6 Tablets in a printed carton with insert.

STORAGE:

Store below 25°C. Protect from Light & Moisture.

KEEP OUT OF REACH OF CHILDREN.

Livealth
BioPharma Pvt. Ltd.

Manufactured by:
Livealth Biopharma Pvt. Ltd.
Regd. Off.- 77, Ratna Jyoti Ind Estate,
Irla Gaothan Road, Irla Vile Parle (West),
Mumbai - 400056, Maharashtra, India.
www.livealthbiopharma.com.

Manufactured by:
Relax Biotech Pvt. Ltd.
At: 862/1, G.I.D.C., Makarpura, Baroda-390 010,
Vadodra, Gujarat, India.

LEB25/INS/E/069

Product Name	: Livmether	Colour Scheme	Prepared By :		
Material / Pack	: Insert	<input type="radio"/> C <input type="radio"/> M <input type="radio"/> Y <input type="radio"/> K	Name	Signature	
Design Style	:		Date		
Dimensions (mm)	: L=100xH=155		Approved By: Signature / Date		
Artwork Code	: LB25/INS/E/069		Marketing:	Production:	
Coating / Lamination	:	PANTONE:	DRA:	QC:	QA Approval:
Final Date	:	PANTONE:			
Remarks	:				

