

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT (RCP)

TONLUM DISPERSIBLE 20/120 (ARTEMETHER 20MG AND LUMEFANTRINE 120MG DISPERSIBLE TABLETS)

Logo du laboratoire:



ACTON PHARMA PRIVATE LIMITED.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Tonlum Dispersible 20/120

(Comprimé Artemether 20mg et luméfantrine 120mg dispersible)

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé non enrobé contient :

Artéméther : 20 mg

Luméfantrine USP : 120 mg

Excipient.....q.s

Couleur : Lac tartrazine

Sr. No.	Nom de l'ingrédient	Spécification	Dépassements ajoutés (%)	Qté par Tabulation en (mg)
1	Artéméther	IHS	5.0%	21.21
2	Luméfantrine	USP	5.0%	127.27
3	Cellulose microcristalline	BP	--	20.00
4	Polyvinyl pyrrolidone	BP	--	3.50
5	Alcool isopropylique	BP	--	q.s
6	Polysorbate 80	BP	--	1.50
7	Stearate de magnésium	BP	--	2.00
8	Talc purifié	BP	--	2.00
9	Dioxyde de silice colloïdal	BP	--	1.50
10	Croscarmellose sodique	BP	--	4.50
11	Tulsion 339	BP	--	2.00
12	Lac tartrazine	IHS	--	0.50
13	Arôme sec ananas	BP	--	3.00
14	Neomalt	BP	--	5.83

3. FORME PHARMACEUTIQUE:

Comprimé dispersible jaune

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de l'accès palustre non compliqué à *Plasmodium falciparum* chez l'adulte, l'enfant et le nourrisson de plus de 5 kg.

Il conviendra de prendre en considération les recommandations en vigueur pour une utilisation adaptée des traitements antipaludiques.

4.2 Posologie et mode d'administration

Comprimés dispersibles pour une administration par voie orale.

Afin d'améliorer l'absorption des principes actifs, Tonlum doit être pris au cours d'un repas ou avec une boisson lactée. Tonlum pourra être utilisé en cas d'intolérance alimentaire, mais l'exposition systémique risque alors d'être diminuée. En cas de vomissements dans l'heure qui suit la prise, une dose complète sera réadministrée.

Pour l'administration chez les adultes, les jeunes enfants et les nourrissons, le(s) comprimé(s) doivent être mis dans l'eau et la dissolution se produit dans les 2 à 5 minutes.

Adultes et enfants de 12 ans ou plus pesant 35 kg ou plus:

La dose totale sera administrée en 6 prises de 4 comprimés dispersibles (soit 24 comprimés dispersibles) réparties sur une durée totale de 60 heures selon le schéma suivant:

Première prise au moment du diagnostic: 4 comprimés dispersibles.

Puis 5 prises de 4 comprimés dispersibles 8, 24, 36, 48 et 60 heures après la première prise.

Enfants et nourrissons pesant de 5 kg à moins de 35 kg:

La dose totale recommandée est de 6 prises de 1 à 3 comprimés dispersibles en fonction du poids corporel:

Poids corporel de 5 kg à moins de 15 kg:

Première prise au moment du diagnostic: 1 comprimé dispersible.

Puis 5 prises de 1 comprimé dispersible 8, 24, 36, 48 et 60 heures après la première prise.

Poids corporel de 15 kg à moins de 25 kg:

Première prise au moment du diagnostic: 2 comprimés dispersibles.

Puis 5 prises de 2 comprimés dispersibles 8, 24, 36, 48 et 60 heures après la première prise.

Poids corporel de 25 kg à moins de 35 kg:

Première prise au moment du diagnostic: 3 comprimés.

Puis 5 prises de 3 comprimés 8, 24, 36, 48 et 60 heures après la première prise.

Sujets âgés:

Bien qu'aucune étude spécifique n'ait été menée chez les sujets âgés, il n'y a pas lieu de prévoir de précautions particulières ou une adaptation de la posologie dans cette population.

Insuffisants rénaux ou hépatiques:

La prudence est requise en cas d'insuffisance hépatique ou rénale sévère. Une surveillance électrocardiographique et une surveillance de la kaliémie sont recommandées.

Réinfestations:

Chez un nombre limité de patients résidant en zone d'endémie, une seconde cure de Tonlum s'est montrée efficace en traitement d'un nouvel accès par réinfestation. Néanmoins, en l'absence de donnée de cancérogénèse et de recul clinique suffisant, l'administration de plus de 2 cures consécutives ne peut être recommandée.

4.3 Contre-indications

☐ hypersensibilité connue aux substances actives ou à l'un des excipients,

☐ paludisme sévère selon la définition de l'OMS,

☐ traitement concomitant par un médicament métabolisé par le cytochrome CYP2D6 (tel que la flécaïnide, le métoprolol, l'imipramine, l'amitriptyline, la clomipramine),

☐ antécédents familiaux de mort subite ou antécédents de QT long congénital, ou tout autre facteur de risque d'augmentation de l'intervalle QTc,

☐ antécédents de troubles du rythme cardiaque symptomatiques, de bradycardie cliniquement significative ou insuffisance cardiaque congestive avec diminution de la fraction d'éjection systolique du ventricule gauche,

☐ anomalies du ionogramme sanguin, tels que hypokaliémie ou hypomagnésémie,

☐ traitement concomitant par d'autres médicaments susceptibles de favoriser l'allongement de l'intervalle QTc tels que:

-antiarythmiques de classe IA et III;

-neuroleptiques, antidépresseurs;

-macrolides, fluoroquinolones, imidazolés et antifongiques triazolés;

-certains antihistaminiques non sédatifs (terfénadine, astémizole);

☐ antécédents de troubles du rythme cardiaque symptomatiques, de bradycardie cliniquement significative ou insuffisance cardiaque congestive avec diminution de la fraction d'éjection systolique du ventricule gauche,

☐ anomalies du ionogramme sanguin, tels que hypokaliémie ou hypomagnésémie.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Tonlum ne doit pas être utilisé pendant le premier trimestre de la grossesse dans les situations où d'autres antipaludiques adaptés et efficaces sont disponibles.

Tonlum n'a pas été évalué dans le traitement du paludisme sévère, notamment neuropaludisme ou autres manifestations sévères tels que œdème pulmonaire ou insuffisance rénale.

Les données de tolérance et d'efficacité étant limitées, il convient de ne pas administrer Tonlum en association à un autre médicament antipaludique, sauf si la situation ne permet pas d'envisager une thérapeutique alternative. Cependant, si l'état d'un patient se dégrade sous Tonlum un autre traitement antipaludique doit être instauré sans délai. Dans ce cas, une surveillance électrocardiographique est recommandée et des mesures devront être prises pour corriger d'éventuels troubles électrolytiques.

Il convient de prendre en considération la demi-vie d'élimination longue de la luméfantrine lors de l'administration de quinine à des patients traités préalablement par Tonlum.

En cas d'administration de quinine après Tonlum une surveillance étroite de l'ECG est recommandée

Si Tonlum est administré après la prise de méfloquine, les apports alimentaires devront être étroitement surveillés

Chez les patients traités préalablement par l'halofantrine, il est recommandé de respecter un délai d'au moins un mois après la dernière prise d'halofantrine avant l'administration de Tonlum.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

+ Autres antipaludiques

Une étude d'interaction médicamenteuse a été effectuée chez des volontaires sains avec l'administration de 6 doses de Tonlum réparties sur 60 heures. La cure de Tonlum était débutée 12 h après l'achèvement d'une cure de 3 doses de méfloquine ou de placebo. Les concentrations plasmatiques de méfloquine déterminées à partir de l'adjonction de Tonlum n'étaient pas différentes de celles observées chez des patients ayant reçu un placebo après une cure de méfloquine.

Un traitement préalable par méfloquine n'a pas eu d'effet sur les concentrations plasmatiques d'artéméther ou sur le rapport des concentrations plasmatiques artéméther/dihydroartémisinine, mais une réduction significative des taux plasmatiques de luméfantrine 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 Tonlum au cours d'un repas pour compenser la diminution de la biodisponibilité.

Une étude d'interaction menée chez des hommes volontaires sains n'a pas révélé de modification des concentrations plasmatiques de luméfantrine et de quinine lorsque la quinine intraveineuse (10 mg/kg en 2 heures) était administrée de façon séquentielle 2 heures après la dernière dose (6^{ème} dose) de Tonlum (de manière à atteindre simultanément les concentrations plasmatiques maximales de luméfantrine et de quinine). Les taux plasmatiques d'artéméther et de dihydroartémisinine (DHA) retrouvés étaient diminués. Dans cette étude, l'administration de Tonlum 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 avec la quinine. Cet effet était retrouvé légèrement, mais significativement, supérieur lorsque la quinine intraveineuse a été administrée après Tonlum à 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 Tonlum.

+ Inhibiteurs du CYP450 3A4

L'artéméther et la luméfantrine 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.

+ Interaction avec les antirétroviraux inhibiteurs de la protéase

Compte tenu des profils d'activité variable d'inhibition, d'induction ou de compétition observés avec les antirétroviraux inhibiteurs de la protéase sur le CYP3A4, l'utilisation concomitante de Tonlum avec ces médicaments, notamment lorsqu'ils sont utilisés en association, nécessite une surveillance clinique et un suivi en termes de réponse clinique et d'apparition d'effets indésirables.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les données relatives à l'administration de l'artéméther et de la luméfantrine chez la femme enceinte sont insuffisantes. Les études animales suggèrent un risque d'effets malformatifs sévères de Tonlum lorsqu'il est administré au cours du premier trimestre de la grossesse. Au cours des études de reproduction réalisées avec l'artéméther des pertes post-implantatoires et une tératogénicité ont été observés chez le rat et le lapin.

Un effet tératogène a également été retrouvé avec les autres dérivés de l'artémisinine, avec un risque accru pendant les premiers mois de gestation.

Tonlum ne doit pas être utilisé pendant le premier trimestre de la grossesse dans les situations où d'autres antipaludiques adaptés et efficaces sont disponibles. Cependant, le traitement ne doit pas être différé dans les situations où le pronostic vital est engagé si d'autres antipaludiques efficaces

ne sont pas disponibles. Pendant les deuxième et troisième trimestres de la grossesse, le traitement ne sera envisagé que si le bénéfice escompté pour la mère est supérieur au risque potentiel pour le fœtus.

Allaitement

Les données chez l'animal suggèrent un passage dans le lait maternel mais aucune donnée clinique humaine n'est disponible. Les femmes traitées par Tonlum ne doivent pas allaiter pendant leur traitement. Du fait de la longue demi-vie d'élimination de la luméfantine (4 à 6 jours), il est recommandé de respecter un délai d'au moins une semaine après la dernière prise de Tonlum avant de reprendre l'allaitement, sauf si les bénéfices potentiels pour la mère et l'enfant sont supérieurs aux risques du traitement par Tonlum.

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

Il conviendra d'informer les patients du risque d'étourdissements ou d'asthénie lié à la prise de Tonlum pouvant rendre dangereuse la conduite ou l'utilisation de machines.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables sont classés par fréquence dans chaque classe (selon la classification MedDRA) : Très fréquent ($\geq 1/10$ cas); fréquent ($\geq 1/100$ cas, $< 1/10$ cas); peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ cas, $< 1/100$ cas); rare ($\geq 1/10\ 000$ cas, $< 1/1\ 000$ cas); très rare ($< 1/10\ 000$ cas), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1 : Fréquence des effets indésirables

	Adultes et adolescents de plus de 12 ans	Nourrissons et enfants âgés de 12 ans ou moins (estimation de l'incidence*)
Affections cardiaques		
Palpitations	Très fréquent	
Allongement de l'intervalle QT sur l'électrocardiogramme	Fréquent	Fréquent (1,8 %) Fréquent (5,3 %)
Affections du système nerveux		
Céphalées	Très fréquent	Très fréquent (17,1 %)
Étourdissements	Très fréquent	Fréquent (5,5 %)
Paresthésies	Fréquent	-
Ataxie, hypoesthésie	Peu fréquent	-
Mouvements cloniques, somnolence	Peu fréquent	Peu fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
Toux	Fréquent	Très fréquent (22,7 %)
Affections gastro-intestinales		
Vomissements	Très fréquent	Très fréquent (20,2 %)
Douleurs abdominales	Très fréquent	Très fréquent (12,1 %)
Nausées	Très fréquent	Fréquent (6,5 %)
Diarrhées	Fréquent	Fréquent (8,4 %)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
Rash	Fréquent	Fréquent (2,7 %)
Prurit	Fréquent	Peu fréquent
Urticatoire, angioedème**	Fréquence indéterminée	Fréquence indéterminée
Affections musculo-squelettiques et systémiques		
Arthralgies	Très fréquent	Fréquent (2,1 %)
Myalgies	Très fréquent	Fréquent (2,2 %)

Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Anorexie	Très fréquent	Très fréquent (16,8 %)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Asthénie	Très fréquent	Fréquent (5,2 %)
Fatigue	Très fréquent	Fréquent (9,2 %)
Troubles de la marche	Fréquent	-
Affections du système immunitaire		
Réactions d'hypersensibilité	Fréquence indéterminée	Rare
Affections hépatobiliaires		
Anomalies du bilan hépatique	Peu fréquent	Fréquent (4,1 %)
Affections psychiatriques		
Troubles du sommeil	Très fréquent	Fréquent (6,4 %)
Insomnie	Fréquent	Peu fréquent

Ces effets indésirables ont été rapportés depuis la commercialisation. Ces effets rapportés spontanément étant issus d'une population de taille inconnue, il est difficile d'estimer leur fréquence.

4.9 Surdosage

En cas de suspicion de surdosage: traitement symptomatique, surveillance électrocardiographique et surveillance de la kaliémie.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Antipaludique. Schizonticide sanguin,
Code ATC: P01BE52

Effets pharmacodynamiques:

Tonlum est une association fixe d'artéméther et de luméfantrine en proportion respective de 1 pour 6. Chacun des principes actifs exerce une activité au niveau de la vacuole digestive du parasite où ils semblent altérer la transformation de l'hème, produit de dégradation de l'hémoglobine toxique pour le parasite, en hémozoïne non toxique, pigment du *Plasmodium*. La luméfantrine semble interférer avec la polymérisation intraparasitaire. L'artéméther agit par l'intermédiaire des radicaux libres toxiques produits à la suite du clivage de la liaison endoperoxyde catalysé par le fer intraparasitaire de l'hème. L'artéméther et la luméfantrine bloquent ensuite la synthèse d'acides nucléiques et de protéines intraparasitaires.

L'activité antipaludique de Tonlum est supérieure à celle de la luméfantrine et de l'artéméther administrés isolément. Dans des zones de forte endémie à *P. falciparum* multi-résistants, l'analyse en intention de traiter (ITT) a mis en évidence un taux de guérison à 28 jours de 81 % et 90 % avec Tonlum administré en cure de 6 doses (réparties sur 60 à 96 heures) et de 94 % et 96 % avec l'association méfloquine/artésunate. Dans la population définie comme évaluable, les taux de guérison à 28 jours ont été de 97 % et 95 % pour Tonlum et de 100 % pour l'association méfloquine/artésunate.

Tonlum est actif sur les schizontes sanguins de *Plasmodium vivax* mais pas sur les hypnozoïtes intrahépatiques.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les paramètres pharmacocinétiques de Tonlum sont mal définis du fait d'une part de l'absence de formulation intraveineuse disponible, et d'autre part de l'importante variabilité inter et intra-individuelle des paramètres pharmacocinétiques de l'artéméther et de la luméfantrine (ASC , C_{max}).

Absorption

L'artéméther est absorbé assez rapidement et la dihydroartémisinine, le métabolite actif de l'artéméther apparaît rapidement dans la circulation systémique avec, pour chacun d'eux, un pic de concentration plasmatique atteint environ 2 heures après l'administration orale. Chez l'adulte sain après administration orale de Tonlum : 80 mg artéméther/480 mg luméfantrine en une prise, les valeurs moyennes de la C_{max} et de l'aire sous la courbe (ASC) de l'artéméther se situent respectivement entre 60,0-104 ng/mL et 166-338 ng h/mL. Les valeurs de la C_{max} et de l' ASC de la dihydroartémisinine se situent respectivement entre 49,7 -104 ng/mL et 169-308 ng h/mL.

L'absorption de la luméfantrine, composé hautement lipophile, débute dans les 2 heures suivant l'administration orale, le pic de concentration plasmatique étant atteint environ 6 à 8 heures après la prise (valeur moyenne entre 5,10-9,80 µg/mL). Les valeurs moyennes de l' ASC de la luméfantrine se situent entre 108 et 243 µg·h/mL.

La prise alimentaire augmente l'absorption de l'artéméther et de la luméfantrine. Chez des volontaires sains, lorsque Tonlum était pris après un repas à haute teneur lipidique, les biodisponibilités relatives de l'artéméther et de la luméfantrine ont augmenté respectivement d'un facteur 2 et d'un facteur 16 comparativement à une prise à jeun.

Chez les sujets impaludés, une augmentation de l'absorption de la luméfantrine a également été observée avec la prise alimentaire. Cette augmentation n'était que d'un facteur 2, probablement du fait de la plus faible teneur en lipides des aliments ingérés par les patients lors de l'accès palustre. Les études d'interaction avec l'alimentation, ont mis en évidence une très faible absorption de la luméfantrine administrée chez des sujets à jeun (en supposant une absorption de 100 % après un repas riche en lipide, à jeun, le taux d'absorption serait inférieur à 10 % de la dose administrée). Par conséquent, il conviendra de recommander au patient de prendre le traitement avec un repas normal dès que les aliments peuvent être tolérés.

Distribution

In vitro, la liaison de l'artéméther et de la luméfantrine aux protéines plasmatiques humaines est importante (respectivement 95,4 % et 99,7 %). La dihydroartémisinine se lie également aux protéines humaines sériques (47-76 %).

Métabolisme et Pharmacocinétique

Le métabolisme de l'artéméther est rapide (important effet de premier passage hépatique) aussi bien d'après les travaux *in vitro* que chez l'homme. Dans les études réalisées sur microsomes hépatiques humains, l'artéméther est principalement métabolisé en dihydroartémisinine active (déméthylation) par l'iso-enzyme CYP3A4/5. Ce métabolite a également été mis en évidence *in vivo* chez l'homme.

La dihydroartémisinine est ensuite métabolisée en composés inactifs.

La pharmacocinétique de l'artéméther chez l'adulte est temps-dépendante. Au cours de l'administration en doses répétées de Tonlum, il est observé une décroissance des concentrations plasmatiques de l'artéméther au cours du temps alors que les concentrations plasmatiques du métabolite actif (dihydroartémisinine) augmentent nettement, sans toutefois atteindre le seuil de significativité statistique. Le rapport des valeurs des aires sous courbe à J3 et J1 était compris entre 0,19 et 0,44 pour l'artéméther et entre 1,06 et 2,50 pour la dihydroartémisinine. Ces observations suggèrent l'existence d'un phénomène d'induction au niveau de l'enzyme impliquée dans le métabolisme de l'artéméther. Un faible effet inducteur de l'artéméther et de la dihydroartémisinine sur le CYP3A4 a été décrit.

Élimination

L'artéméther et la dihydroartémisinine ont une demi-vie d'élimination plasmatique rapide d'environ 2 heures. La luméfantrine est quant à elle éliminée très lentement, avec une demi-vie terminale de 2 à 3 jours chez le volontaire sain, et de 4 à 6 jours chez le patient impaludé à *Plasmodium falciparum*. Le sexe et le poids semblent n'avoir aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de Tonlum.

On ne dispose d'aucune donnée concernant l'élimination urinaire chez l'homme. Chez le rat et le chien, il n'a pas été décelé d'artéméther sous forme inchangée ni dans les fèces ni dans les urines, en raison de l'effet de premier passage hépatique important, mais certains métabolites (partiellement identifiés) ont été décelés dans les fèces, la bile et les urines. La luméfantrine est éliminée par voie biliaire chez le rat et le chien, son excrétion étant principalement fécale. Après administration orale chez le rat et le chien, des métabolites (glucuronides de la luméfantrine et métabolite desbutyl) ont été excrétés dans la bile. La plus grande partie de la dose a été retrouvée sous forme inchangée dans les fèces (incluant la molécule non absorbée et la molécule libérée du glucuronide).

5.3 Données de sécurité préclinique

Toxicité générale:

Les principaux effets observés dans les études en administration répétée sont liés à l'action pharmacologique au niveau des érythrocytes et à l'hématopoïèse réactionnelle.

Génotoxicité

Les tests *in vivo* et *in vitro* n'ont pas mis en évidence d'effet mutagène de l'association artéméther/luméfantrine (au ratio 1/6 pour l'artéméther et la luméfantrine respectivement). Le test du micronucleus, a mis en évidence une toxicité au niveau de la moelle osseuse aux doses de 500, 1000, et 2000 mg/kg régressant pratiquement en totalité 48 heures après l'administration.

Cancérogénèse

Il n'a pas été mené d'étude de cancérogénèse avec l'association artéméther/luméfantrine.

Étude des fonctions de reproduction

Les études de toxicité sur la reproduction menées chez les rats et les lapins avec l'association artéméther/luméfantrine ont mis en évidence une toxicité maternelle et une augmentation des pertes post-implantatoires à des doses ≥ 50 mg/kg/jour (correspondant à environ 7 mg/kg/jour d'artéméther) et de 175 mg/kg/jour (correspondant à 25 mg/kg/jour d'artéméther) respectivement. Ces effets n'ont pas été observés avec des doses plus faibles.

Avec la luméfantrine administrée seule, il n'a pas été observé chez les rats et les lapins de signes de toxicité sur la reproduction ou le développement à des doses allant jusqu'à 1 000 mg/kg/jour.

Un effet embryotoxique a été mis en évidence dans les études de toxicité sur la reproduction menées chez le rat et le lapin avec l'artéméther, un dérivé de l'artémisinine. Les dérivés de l'artémisinine (par exemple l'artésunate) sont connus pour être embryotoxiques.

L'artéméther a induit des augmentations de pertes post-implantatoires et une tératogénicité (caractérisée par une faible incidence de malformations cardiovasculaires et squelettiques) à la dose de 19,4 mg/kg chez les rats et de 30 mg/kg chez les lapins. Une toxicité maternelle a également été mise en évidence chez les lapins à la dose de 30 mg/kg/jour. Aucun autre événement indésirable n'a été observé à des doses plus faibles chez les lapins. La dose sans effet observé (DSEO) a été de 3 mg/kg/jour chez les rats et de 25 mg/kg/jour chez les lapins.

La dose embryotoxique d'artéméther, à savoir 20 mg/kg/jour chez le rat, a induit des expositions à l'artéméther et à la dihydroartémisinine comparables à celles obtenues chez l'homme.

L'artésunate, un composé structuellement apparenté, a également entraîné des augmentations de pertes post-implantatoires et de la tératogénicité (faible incidence de malformations

cardiovasculaires et squelettiques) chez les rats à la dose de 6mg/kg et chez les lapins à la dose la plus faible testée, soit 5 mg/kg/jour.

Pharmacologie cardiaque:

Dans les études de toxicité menées chez le chien à des doses supérieures ou égales à 600 mg/kg/jour, doses plus élevées que les doses thérapeutiques recommandées chez l'homme, des allongements de l'intervalle QTc ont été observés. Au cours d'un essai *in vitro* sur ces cellules HEK293 exprimant les canaux HERG de façon constante, la luméfantrine et son principal métabolite, la desbutyl-luméfantrine ont montré un effet inhibiteur sur un des courants de repolarisation. L'effet inhibiteur était inférieur à celui des autres médicaments antipaludiques testés. L'effet inhibiteur estimé par la valeur des IC50 se classe de la façon suivante: halofantrine (IC50=0.04 $\geq$ M) > chloroquine (IC50=2.5 $\geq$ M) > méfloquine (IC50=2.6 $\geq$ M) > desbutyl-luméfantrine (IC50=5.5 $\geq$ M) > luméfantrine (IC50=8.1 $\geq$ M). Les études cliniques ont mis en évidence un risque d'allongement de l'intervalle QTcF avec Tonlum aux doses thérapeutiques.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Cellulose microcristalline, Polyvinylpyrrolidone K-30, Polysorbate 80, Alccol Isopropyl Silice colloïdale dioxyde, Croscarmellose sodique, Arôme sec ananas, Talc purifié, Tulsion 339, Neomalt, Stéarate de magnésium, Tartrazine Laqué.

6.2 Incompatibilités

N'est pas applicable

6.3 Durée de conservation

36 mois

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament doit être conservé à l'abri de la lumière, en dessous de 30°C.
Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

6.5 Nature et contenu de l'emballage

Blisters de (1x6) comprimés dispersibles sous plaquettes thermoformées (PVC/PE/PVDC/Aluminium).

Conditionnement secondaire en carton

CONDITIONS DE DELIVRANCE : Liste II

6.6 Précautions particulières d'élimination

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

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION MARKETING

Acton Pharma Private Limited

49-A, Navyug Apts, F-Block, Vikas Puri,

New Delhi-110018

India.

Téléphone: 91-22-20871004

8. NOM ET ADRESSE DE FABRICATION

East African(Inde) overseas

Plot no 1 pharma City Selaqui

Dehradun-248011,

Uttrakhand, Inde

9. DATE DE PREMIÈRE PRÉSÉLECTION/ DERNIER RENOUVELLEMENT

--

10. DATE DE RÉVISION DU TEXTE

06/2018.