

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT (RCP)

TONLUM 80/480 **(ARTEMETHER 80MG AND LUMEFANTRINE 480MG TABLETS)**

Logo du laboratoire:



ACTON PHARMA PRIVATE LIMITED.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

TONLUM 80/480 (

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé enrobé contient

Artéméther 80 mg

Luméfantrine USP : 480 mg

Sr. No.	Désignation	Spécification	Qté / Comprimés
Mélange à sec			
1	Artéméther	IHS	80.00
2	Luméfantrine	USP	480.00
3	Amidon de maïs	BP	106.00
4	Cellulose microcristalline	BP	20.00
Préparation binder			
5	Alcool isopropylique	BP	0.10ml
6	Polyvinyl pyrrolidone	BP	5.00
7	Sodium méthyl parabène	BP	0.80
8	Sodium propyl parabène	BP	0.20
Lubrification			
9	Talc purifié	BP	8.00
10	Stearate de magnésium	BP	8.00
11	Glycolate d'amidon sodique	BP	10.00
12	Dioxyde de silice colloïdal	BP	2.00
Enrobage			
13	Colorant Coat FC4SA Blanc	IHS	10.90
14	Colour Tartrazine	IHS	1.40
15	Dioxyde de titane	BP	0.70
16	Talc purifié	BP	2.00
17	Alcool isopropylique	BP	0.420 ml
18	Le chlorure de méthylène	BP	0.280 ml

3. FORME PHARMACEUTIQUE:

Comprimés

Rond de couleur jaune, biconvexe uni sur les deux côtés, comprimé pelliculé

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Ce médicament est utilisé pour le traitement de l'accès palustre simple à *Plasmodium falciparum* chez l'adulte, l'enfant et le nourrisson de plus de 5 kg.

4.2 Posologie et mode d'administration

Voie d'administration: orale

Afin d'améliorer l'absorption des principes actifs, TONLUM 80/480 doit être pris au cours d'un repas ou avec une boisson lactée. TONLUM 80/480 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 le(s) comprimé(s) peuvent être dissous dans l'eau, du jus de fruit ou une boisson lactée.

POIDS	POSOLOGIES					
	Jour 1		Jour 2		Jour 3	
	Immédiatement après le diagnostic	8 h après la prise précédente	12 h après la prise précédente	12 h après la prise précédente	12 h après la prise précédente	12 h après la prise précédente
Adultes et enfants ≥ 35 kg	1 comprimé	1 comprimé	1 comprimé	1 comprimé	1 comprimé	1 comprimé

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.

La prudence est requise en cas d'insuffisance hépatique, rénale ou cardiaque 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 80/480 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

Ne prenez jamais TONLUM 80/480 dans les cas suivants :

- 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 (flécaïnide, métoprolol, imipramine, amitriptyline, 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 symptomatique, de bradycardie cliniquement significative ou insuffisance cardiaque congestive avec diminution de la fraction d'éjection systolique du ventricule gauche,
- 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), cisapride.
- Anomalies du ionogramme sanguin, tels que hypokaliémie ou hypomagnésémie.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

TONLUM 80/480 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 80/480 n'a pas été évalué dans le traitement du paludisme sévère, notamment neuropaludisme ou autres manifestations sévères tels que oedème pulmonaire ou insuffisance rénale.

Les données de tolérance et d'efficacité étant limitées, il convient de ne pas administrer TONLUM 80/480 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 80/480, 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 luméfántrine lors de l'administration de quinine à des patients traités préalablement par TONLUM 80/480.

En cas d'administration de quinine après TONLUM 80/480, une surveillance étroite de l'ECG est recommandée.

Si TONLUM 80/480 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 80/480.

TONLUM 80/480 n'est pas indiqué, et n'a pas été évalué, dans le traitement du paludisme à *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae* ou *Plasmodium ovale*, bien qu'au cours des études cliniques, certains patients présentaient une co-infestation à *Plasmodium falciparum* et *Plasmodium vivax* avant la mise en route du traitement. TONLUM 80/480 est actif sur les formes sanguines de *Plasmodium vivax*, mais pas sur les hypnozoïtes intrahépatiques.

TONLUM 80/480 n'est pas indiqué, et n'a pas été évalué, pour la prophylaxie du paludisme.

Comme d'autres antipaludiques (tels que : l'halofantrine, la quinine et la quinidine), TONLUM 80/480 peut entraîner un allongement de l'intervalle QT. Parmi les patients adultes/adolescents inclus dans les essais cliniques, 8 patients (0,8%) traités par TONLUM 80/480 ont présenté un QTcB >500 msec et 3 patients (0,4%) un QTcF >500 msec. Un allongement de l'intervalle QTcF >30 msec a été observé chez 36% des patients. Parmi les enfants/nourrissons inclus dans les essais cliniques conduit avec TONLUM 80/480, 3 patients (0,2%) ont présenté un QTcB >500 msec. Aucun n'a présenté un QTcF >500 msec. Un allongement de l'intervalle QTcF > 30 msec a été observé chez 34% des enfants dont le poids corporel était compris entre 5 et 10 kg, 31% des enfants dont le poids corporel était compris entre 10 et 15 kg, 24% des enfants dont le poids corporel était compris entre 15 et 25 kg et 32% des enfants dont le poids corporel était compris entre 25 et 35 kg.

La prudence est recommandée en cas d'association de TONLUM 80/480 avec des médicaments présentant un effet inhibiteur, inducteur ou compétitif sur le CYP3A4 en raison de la possibilité d'une modification de l'effet thérapeutique des médicaments associés.

Si l'intolérance alimentaire persiste pendant le traitement, une surveillance étroite est recommandée en raison d'un risque plus élevé d'échec du traitement.

La prudence est requise en cas d'insuffisance rénale, hépatique ou cardiaque sévère

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

Interactions avec d'autres antipaludiques.

Une étude d'interaction médicamenteuse a été effectuée chez des volontaires sains avec l'administration de 6 doses de TONLUM 80/480 réparties sur 60 heures. La cure de TONLUM 80/480 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 80/480 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 80/480 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 80/480 (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 80/480 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 80/480 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 80/480.

Interaction avec les inhibiteurs du CYP450 3A4 (kétoconazole)

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.

L'administration concomitante de kétoconazole par voie orale et de TONLUM 80/480 chez des volontaires sains adultes a entraîné une augmentation modérée (d'un facteur 2 ou moins) de l'exposition systémique à l'artéméther, à la DHA et à la luméfantrine. Cette augmentation de l'exposition systémique à chacun des antipaludiques n'a pas été associée à une

augmentation des effets indésirables ou des modifications des paramètres électrocardiographiques. Sur la base de cette étude, l'adaptation de la dose de TONLUM 80/480 n'apparaît pas utile lors de l'administration concomitante avec du kétoconazole 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, il est possible que ces effets entraînent une modification de l'effet thérapeutique des médicaments métabolisés essentiellement par l'action de ces enzymes.

Une inhibition du cytochrome CYP2D6 par la luméfantrine a été observée au cours des études menées *in vitro*. Cette observation peut être prédictive d'un éventuel retentissement clinique lors de l'administration de produits ayant une marge thérapeutique étroite. L'administration concomitante de TONLUM 80/480 avec des médicaments métabolisés par cette isoenzyme est ainsi contre-indiquée.

Les études menées *in vitro* font présager une inhibition du métabolisme de la luméfantrine par l'halofantrine et la quinine.

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 80/480 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.

Autres interactions

TONLUM 80/480 est contre-indiqué chez les patients recevant des médicaments susceptibles d'allonger l'intervalle QTc.

TONLUM 80/480 doit être administré au moins un mois après la dernière prise si le patient a reçu un traitement préalable par halofantrine.

En l'absence de donnée de tolérance et d'efficacité, il convient de ne pas associer TONLUM 80/480 avec d'autres antipaludiques.

De plus, en raison du risque d'allongement de l'intervalle QTc lié à l'administration de certains antipaludiques, des précautions sont requises lorsque TONLUM 80/480 est administré chez des patients ayant des concentrations plasmatiques détectables de ces médicaments suite à des traitements antérieurs.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les données relatives à l'administration de l'artéméter et de la luméfantrine chez la femme enceinte sont insuffisantes. Les études animales suggèrent un risque d'effets malformatifs sévères de TONLUM 80/480 lorsqu'il est administré au cours du premier trimestre de la grossesse. Au cours des études de reproduction réalisées avec l'artéméter 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 80/480 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 80/480 ne doivent pas allaiter pendant leur traitement. Du fait de la longue demi-vie d'élimination de la luméfantrine (4 à 6 jours), il est recommandé de respecter un délai d'au moins une semaine après la dernière prise de TONLUM 80/480 avant de reprendre l'allaitement, sauf si les bénéfices potentiels pour la mère et l'enfant sont supérieurs aux risques du traitement par TONLUM 80/480.

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

Il conviendra d'informer les patients du risque d'étourdissement ou d'asthénie lié à la prise de TONLUM 80/480 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	Fréquent (1,8 %)
Allongement de l'intervalle QT sur l'électrocardiogramme	Fréquent	Fréquent (5,3 %)
Affections du système nerveux		
Céphalées	Très fréquent	Très fréquent (17,1 %)
Etourdissements	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
Urticaire, 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 valeurs sont issues des tableaux récapitulatifs soumis au MHRA lors de l'évaluation en parallèle des trois variations de type II (UK/H/035/001/II/042-044), en juillet 2008.

** : 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

L'artéméther et la luméfantrine agissent tous deux comme des schizontocides sanguins. Le site de l'action antiparasitaire de

les deux composants de la combinaison est la vacuole alimentaire du parasite du paludisme, où ils sont pense interférer avec la conversion de l'hème, un intermédiaire toxique produit lors de la dégradation de l'hémoglobine, en l'hémozoïne non toxique, pigment pigmentaire. Les parasites présents dans les érythrocytes infectés ingèrent et dégradent l'hémoglobine et concentrent le fer dans une vacuole alimentaire sous forme de hème toxique. Normalement, l'hème est rendu inoffensif par conversion en hémozoïne. L'artéméther est concentré dans la vacuole alimentaire. Il sépare ensuite son pont endopéroxyde lorsqu'il interagit avec l'hème, bloquant la conversion en hémozoïne, détruisant l'hémozoïne existante et libérant des hèmes

et un groupe de radicaux libres dans le parasite. On pense que la luméfantrine interfère avec le processus de polymérisation de l'hème, une voie de détoxification critique pour le parasite du paludisme. Artemether et Lumefantrine ont tous deux une action secondaire impliquant l'inhibition de la synthèse des acides nucléiques et des protéines dans le parasite du paludisme. L'association d'artéméther et de luméfantrine est active contre les stades sanguins de *P. vivax*, mais n'est pas active contre les hypnozoïtes. Par conséquent, un dérivé de 8-amino-quinoléine tel que la primaquine devrait être administré de manière séquentielle après la combinaison en cas d'infections mixtes de *P. falciparum* et de *P. vivax* pour parvenir à l'éradication des hypnozoïtes.

La combinaison est également associée à une clairance rapide des gamétocytes.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'artéméther est absorbé assez rapidement et la dihydroartémisinine, le métabolite actif de l'artéméther, apparaît rapidement dans la circulation systémique, les concentrations plasmatiques maximales des deux composés atteignant environ deux heures après l'administration. Les valeurs moyennes de la C_{max} et de l'ASC de l'artéméther variaient entre 60,0 et 104 ng / mL et entre 146 et 338 ng • h / mL respectivement chez des adultes sains après une dose unique de Tonlum, 20 mg d'artéméther / 120 mg de luméfantrine. Les valeurs moyennes de la C_{max} et de l'ASC de la dihydroartémisinine variaient entre 49,7-104 ng / mL et 169-308 ng • h / mL, respectivement. L'absorption de la luméfantrine, un composé hautement lipophile, commence après un délai pouvant atteindre 2 heures, avec une concentration plasmatique maximale (moyenne comprise entre 5,10 et 9,80 µg / ml) environ 6 à 8 heures après l'administration. Les valeurs moyennes de l'ASC de la luméfantrine variaient entre 108 et 243 µg • h / mL. Les aliments améliorent l'absorption de l'artéméther et de la luméfantrine: chez les volontaires sains, la biodisponibilité relative de l'artéméther a été multipliée par deux et celle de la luméfantrine par 16 à jeun.

Il a également été démontré que les aliments augmentent l'absorption de la luméfantrine chez les patients atteints de paludisme, mais dans une moindre mesure (environ deux fois), probablement en raison de la plus faible teneur en graisse des aliments ingérés par les patients gravement malades. Les données sur les interactions alimentaires indiquent que l'absorption de luméfantrine à jeun est très faible (en supposant une absorption de 100% après un repas riche en graisses, la quantité absorbée à jeun serait inférieure à 10% de la dose). Les patients

doivent donc être encouragés à prendre le médicament avec un régime normal dès que la nourriture peut être tolérée.

Distribution

L'artéméther et la luméfantrine sont tous deux fortement liés aux protéines sériques humaines in vitro (respectivement 95,4% et 99,7%). La dihydroartémisinine est également liée aux protéines sériques humaines (47-76%).

Biotransformation

L'artéméther est rapidement et largement métabolisé (métabolisme de premier passage important) à la fois in vitro et chez l'homme. Les microsomes hépatiques humains métabolisent l'artéméther en un métabolite principal biologiquement actif, la dihydroartémisinine (déméthylation), principalement par l'isoenzyme CYP3A4 / 5. Ce métabolite a également été détecté chez l'homme in vivo.

La dihydroartémisinine est ensuite convertie en métabolites inactifs.

La pharmacocinétique de l'artéméther chez l'adulte dépend du temps. Lors de l'administration répétée de Tonlum, les taux plasmatiques d'artéméther ont diminué de manière significative, tandis que les taux du métabolite actif (dihydroartémisinine) ont augmenté, mais de manière non significative. Le rapport de l'ASC au jour 3 / jour 1 pour l'artéméther était compris entre 0,19 et 0,44 et se situait entre 1,06 et 2,50 pour la dihydroartémisinine. Cela suggère qu'il y a eu induction de l'enzyme responsable du métabolisme de l'artéméther. L'artéméther et la dihydroartémisinine ont un effet inducteur léger sur l'activité du CYP3A4. Les preuves cliniques de l'induction correspondent aux données in vitro décrites à la section 4.5.

La luméfantrine est N-debutylée, principalement par le CYP3A4, dans les microsomes du foie humain. In vivo chez l'animal (chien et rat), la glucuronidation de la luméfantrine a lieu directement et après biotransformation oxydative. Chez l'homme, l'exposition à la luméfantrine augmente avec l'administration répétée de Tonlum au cours de la période de traitement de trois jours, ce qui concorde avec la lente élimination du composé (voir rubrique 5.2 Élimination). L'exposition systémique au métabolite desbutyl-luméfantrine, dont l'effet antiparasitaire in vitro est de 5 à 8 fois supérieur à celui de la luméfantrine, était inférieure à 1% de l'exposition au médicament d'origine. Les données sur la desbutyl-luméfantrine ne sont pas disponibles spécifiquement pour une population africaine. In vitro, la luméfantrine inhibe significativement l'activité du CYP2D6 aux concentrations plasmatiques thérapeutiques (voir rubriques 4.3 et 4.5).

Élimination

L'artéméther et la dihydroartémisinine sont rapidement éliminés du plasma avec une demi-vie terminale d'environ 2 heures. La luméfantrine est éliminée très lentement avec une demi-vie d'élimination de 2 à 6 jours. Les caractéristiques démographiques telles que le sexe et le poids ne semblent pas avoir d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de Tonlum.

Des données limitées sur l'excrétion urinaire sont disponibles pour l'homme. Chez 16 volontaires sains, ni la luméfantrine ni l'artéméther n'ont été retrouvés dans les urines après l'administration de Tonlum et seules des traces de dihydroartémisinine ont été détectées (l'excrétion urinaire de dihydroartémisinine était inférieure à 0,01% de la dose d'artéméther).

Chez les animaux (rats et chiens), l'artéméther inchangé n'a pas été détecté dans les fèces et l'urine en raison de son métabolisme de premier passage rapide et important, mais de nombreux métabolites (partiellement identifiés) ont été détectés dans les fèces, la bile et l'urine. La luméfantrine était excrétée sous forme inchangée dans les fèces et avec des traces uniquement dans l'urine. Les métabolites de la luméfantrine ont été éliminés dans la bile / les fèces.

5.3 Données de sécurité préclinique

Toxicité générale

Les principaux changements observés dans les études de toxicité à doses répétées ont été associés aux effets attendus action pharmacologique sur les érythrocytes, accompagnée d'une hématopoïèse secondaire sensible.

Mutagenicité

Aucune preuve de mutagenicité n'a été détectée lors d'essais in vitro ou in vivo avec un artemether: luméfantrine combinaison (composé de 1 partie d'artéméther: 6 parties de luméfantrine). Dans le test du micronoyau la myélotoxicité a été observée à toutes les doses (500, 1 000 et 2 000 mg / kg), mais la récupération était presque compléte 48 heures après le dosage

Cancérogénicité

Aucune étude de cancérogénicité avec l'association artemether / lumefantrine n'a été réalisée.

Études de toxicité sur la reproduction

Des études de toxicité sur la reproduction réalisées avec l'association artemether / lumefantrine ont provoqué toxicité maternelle et augmentation de la perte post-implantation chez le rat et le lapin à des doses de 50 mg / kg / jour (correspondant à environ 7 mg / kg /

jour d'artéméther) et à 175 mg / kg / jour (correspondant à 25 mg / kg / jour d'artéméther) respectivement. Ces effets n'ont pas été observés à des doses plus faibles.

La luméfantrine seule n'a provoqué aucun signe de toxicité sur la reproduction ou le développement à des doses allant jusqu'à 1 000 mg / kg / jour chez le rat et le lapin.

Une embryotoxicité a été observée dans des études de toxicité sur la reproduction chez le rat et le lapin menées avec l'artéméther, un dérivé de l'artémisinine. Les artémisinines (par exemple l'artésunate) sont connues pour être embryotoxiques.

L'artéméther provoque une augmentation de la perte post-implantation et de la tératogénicité (caractérisée par l'incidence des malformations cardiovasculaires et squelettiques) chez le rat à 19,4 mg / kg et chez le lapin à 30 mg / kg. Une toxicité maternelle a également été observée chez le lapin à raison de 30 mg / kg / jour. Aucun autre effet indésirable n'a été observé à des doses plus faibles chez le lapin. La dose sans effet observé était de 3 mg / kg / jour chez le rat et 25 mg / kg / jour chez le lapin.

La dose embryotoxique d'artéméther, 20 mg / kg / jour chez le rat, donne de l'artéméther et de la dihydroartémisinine des expositions similaires à celles obtenues chez l'homme.

L'artésunate, un composé structuellement apparenté, a également provoqué une augmentation de la perte post-implantatoire et tératogénicité (faible incidence de malformations cardiovasculaires et squelettiques) chez le rat à 6 mg / kg et chez la plus faible dose testée chez le lapin, 5 mg / kg / jour.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Cellulose microcristalline, amidon de maïs, polyvinylpyrrolidone, alcool isopropylique, sodium méthyl parabène, sodium propyl parabène, glycolate d'amidon sodique, dioxyde de silice colloïdal, talc purifié, stéarate de magnésium, Colorant Coat FC4SA Blanc, chlorure de Tartrazine, Dioxyde de titane, Le chlorure de méthylène.

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

1 plaquettes de 6 comprimés.

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

Trugen Pharmaceuticals Private Limited

Vill-Tejjupur, near Chudiala Railway station

Roorkee-Haridwar

India.

9. DATE DE PREMIÈRE PRÉSÉLECTION/ DERNIER RENOUVELLEMENT

Numéro d'autorisation : N° 0188, 02 AVR. 2013

10. DATE DE RÉVISION DU TEXTE

06/2018.