

LE RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT - RCP

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

TARLUM

2. COMPOSITION

Artéméther.....80mg
Luméfantrine..... 480mg
Excipients: Amidon, Cellulose Microcristalline, LS-HPC, Stéarate de Magnésium, Glycolate d'amidon Sodique.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Boîte de 6 comprimés de couleur jaune.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indication thérapeutique

- Paludisme impliquant le plasmodium falciparum et autres accès palustres résistants aux autres antipaludéens, ou chloroquine- résistant.

- Traitement d'urgence : en cas de suspicion d'infection par les plasmodiums dû à une exposition dans la région de multirésistance, le complexe Artéméther /Luméfantrine en suspension buvable peut être prescrit afin de remédier immédiatement à l'infection palustre.

Le complexe Artéméther / Luméfantrine fait partie des médicaments actuellement recommandée par l'OMS dans les thérapies du paludisme.

4.2 Posologie et Mode d'Administration

Voie orale

Adulte :

Traitement sous contrôle d'un médecin

1 comprimé en une prise unique au moment du diagnostic initial repris 8,24 et 48 heures après,

(La cure totale fait 4 comprimés).

Traitement en région de multirésistance sous contrôle d'un médecin

1er jour 1 comprimé en une prise unique répété 8h plus tard dans la même journée,

2e jour 1 comprimé en une prise unique deux fois dans la journée,

3e jour 1 comprimé en une prise unique deux fois dans la journée,

La cure totale nécessite 6 comprimés.

Traitement de réserve (impossibilité de consulter un médecin)

Une cure de 3 jours est recommandé,

1er jour 1 comprimé en une prise unique répété 8h plus tard,

2e et 3e jour même posologie deux fois dans la journée (total 6 comprimés).

Enfants :

En bas de 34kg on recommande TARLUM suspension granulée buvable.

En haute de 34kg, traitement sous contrôle d'un médecin comme l'adulte.

Les patients atteints d'accès de paludisme aigu ont souvent du mal à s'alimenter toutefois ils doivent essayer de manger normalement dès que la tolérance aux aliments est possible. Cela permet l'augmentation des quantités de médicament qui passent la circulation sanguine. Cela permet d'augmenter l'efficacité du traitement et de réduire le risque de récurrence des symptômes du paludisme.

En cas de vomissement dans l'heure qui suit la prise des comprimés une autre dose est à reprendre nécessairement ; la prise des comprimés s'effectue avec des liquides telles que l'eau potable.

4.3 Contre-indication

Allergie à l'Artéméter, à la Luméfantrine ou à l'un des excipients.

Paludisme cérébrale, paludisme sévère avec d'autres complications, difficulté respiratoire (problème pulmonaire) ou problèmes rénaux (insuffisance rénale)

Grossesse et allaitement (sauf en cas d'indication médicale).

4.4 Précaution d'emploi

En cas de récurrence des symptômes palustres ou en cas de survenue d'une nouvelle infection par le plasmodium falciparum une cure supplémentaire s'avère nécessaire.

4.5 Interaction médicamenteux

Étant donné la possibilité d'interaction avec d'autres médicaments, il est conseillé de demander l'avis de votre médecin ou d'informer le médecin des cas de médicaments en cours de traitement afin d'éviter tout problème désagréable

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse

Il est conseillé de ne pas utiliser TARLUM au cours de la grossesse mais aussi il faudra tenir compte des hauts risques que représente le paludisme pendant la grossesse pour la mère et pour le fœtus.

Allaitement

Les données sur l'excrétion dans le lait ne sont pas disponibles.

4.7 Conduite et utilisation de machine

En cas de survenue de vertiges, de confusion, d'hallucinations ou de convulsions, en cours de traitement, il est recommandé de ne pas conduire de véhicules ni d'utiliser de machines.

4.8 Effets indésirable

Aux doses thérapeutiques recommandé aucun effet indésirable n'est observé sauf dans quelques rares cas, où il a été observé une légère baisse des

réticulocytes et une légère augmentation des transaminases. Une légère diminution de la fréquence cardiaque est à noter.

Aux doses élevées, des crampes abdominales, et des diarrhées légères, vomissements nausée, insomnie ont été rapportés. En cas de persistance de ces différents maux il est recommandé de consulter le médecin traitant.

4.9 Surdosage

En cas de surdosage, effectuer un traitement symptomatique. Il est facilement dialysable.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe thérapeutique : antipaludique, schizonticide sanguin, code nATC : P01 BF01.

Effets pharmacodynamiques

TARLUM est une combinaison à doses fixes avec un ratio 1 :6 d'artéméthér et de Luméfantrine, respectivement. Le site d'action antiparasitaire des deux composants est la vacuole nutritive du parasite malarique, où on pense qu'ils interfèrent avec la conversion de l'hème, un intermédiaire toxique produite pendant la destruction de l'hémoglobine pour donner le pigment malarique non toxique : l'hémozoïne. La Luméfantrine interférerait avec les processus de polymérisation, alors que l'artéméthér génère des métabolites actifs comme la résultante de l'interaction entre le pont peroxyde et le fer hémique. L'Artéméthér et la Luméfantrine possèdent une seconde action impliquant l'inhibition de la synthèse des acides nucléiques et des protéines au niveau du parasite.

L'activité antipaludique de la combinaison de Luméfantrine et d'Artéméthér dans TARLUM est plus élevée que les deux composants prises isolément. Dans une étude en double aveugle chez des adultes en Chine (n=157), le taux de guérison au jour 28 de TARLUM donné en 4 doses était de 94% comparé avec 90% pour la luméfantrine et 46% pour l'artéméthér sur la base de la population en intention de traitement (ITT), lorsqu'il est donné sous forme de monothérapie. Pour la population évaluée, les taux de guérison au jour 28 étaient de 100% pour TARLUM, comparé avec 92% pour la Luméfantrine et 55% pour l'artéméthér données en monothérapie.

Dans les régions où des souches de *Plasmodium. falciparum* multi résistantes sont fréquentes, le paludisme est récurrent et au niveau de la population résidente, au jour 28, les taux de guérison avec un régime de 6 doses (donné dans les 60-96 h) étaient de 81% et 90% pour TARLUM versus 94% et 96% pour la méfloquine/artésunate, sur la base de la population en intention de traitement.

Dans une étude ouverte, multicentrique conduite en Afrique chez 310 enfants pesant entre 5 kg et 25kg, recevant 6-doses de TARLUM en fonction de leur poids corporel, le taux de succès parasitologique était de 93.9% pour la population en intention de traitement et 96.7% pour la population évaluée.

Chez les sujets non immuns vivant dans les régions dépourvues de paludisme

mais avec un paludisme contracté lors d'un séjour dans des régions endémiques, des profils d'efficacité et de sécurité similaire ont été montrés. Dans une étude ouverte chez des adultes (n=165), le taux de guérison au jour 28 de TARLUM donné en 6 doses était de 96% (119/124) pour la population évaluée et 74.1% (120/162) pour la population en intention de traitement. La différence principale entre les taux de guérison de la population évaluée et celle en intention de traitement était due à 38 patients qui ont été exclus de la population évaluée pour les raisons suivantes : 33 patients étaient perdus de vue (19 d'eux n'ont pas été évalués au jour 7 et 14 d'entre eux avaient une mauvaise clairance parasitaire au jour 7 mais leur statut d'efficacité au jour 28 n'était pas connu) et 5 patients avaient pris des médicaments concomitants non autorisés par le protocole. Tous ces patients étaient considérés comme étant en échec de traitement à l'analyse de la population en intention de traitement.

Les enfants d'origine européenne n'ont pas été inclus dans les études cliniques. Une étude Clinique comparative a montré que TARLUM a éliminé les gamétocytes en moins d'une semaine et plus rapidement que les antipaludiques qui ne sont pas des dérivés de l'artémisinine.

TARLUM est actif contre les stades sanguins de *Plasmodium vivax*, mais n'est pas actif contre les hypnozoïtes (voir section 4.4).

Prolongation du QT/QTc:

Adultes et enfants atteints de paludisme

Pour plus d'information sur le risque de prolongation du QT/QTc chez les patients, voir la section 4.4

Adultes en bonne santé

Dans une étude comprenant un groupe parallèle d'adultes volontaires sains avec placebo et un groupe contrôle prenant du moxifloxacine (n=42 par groupe), l'administration de six doses fixes de TARLUM était associée à une prolongation du QTcF. Les changements moyens par rapport à la base à 68, 72, 96, et 108 heures après la première dose étaient 7.45, 7.29, 6.12 et 6.84 msec, respectivement. En 156 et 168 heures après la première dose, les changements par rapport à la base étaient presque nuls. Aucun participant n'avait ni une augmentation >30 msec par rapport à la base ni une augmentation absolue >500 msec. Le groupe contrôle Moxifloxacine était associé à une augmentation du QTcF en comparaison au groupe placebo pour 12 heures après administration d'une dose unique avec un changement maximal 1 heure après la dose de 14.1 msec.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La caractérisation pharmacocinétique de TARLUM est limitée par le manque de formulation intraveineuse et de la très grande variabilité inter-et-sujet des concentrations plasmatiques de l'artéméter plus Luméfantrine plasma et des paramètres pharmacocinétiques dérivés (AUC, C_{max}).

Absorption

L'artéméther est absorbée assez rapidement et la dihydroartémisinine, le métabolite actif de l'artéméther, apparaît rapidement dans la circulation systémique avec un pic de concentration plasmatique des deux composantes atteignant environ 2 heures après administration. Les valeurs moyennes des C_{max} et de l'Artéméther varient de 60.0 à 104 ng/mL et 146-338 ng·h/mL, respectivement, chez les adultes sains ayant pris de la nourriture après l'administration d'une dose unique de TARLUM, 80 mg artéméther/480 mg luméfantrine. Les valeurs moyennes de C_{max} et AUC de la dihydroartémisinine varient entre 49.7-104 ng/mL et 169-308 ng·h/mL, respectivement. L'absorption de la luméfantrine, un composant fortement lipophile commence après un laps de temps de 2 heures, avec des pics de concentrations plasmatiques (moyennes comprises entre 5.10-9.80 µg/mL) environ 6-8 heures après administration. Les valeurs moyennes de l'AUC de of Luméfantrine variant entre 108 et 243 µg·h/mL. La nourriture améliore l'absorption de l'artéméther plus Luméfantrine : chez les volontaires sains, la biodisponibilité relative de l'artéméther était augmentée de plus de deux fois et celle de la luméfantrine seize fois comparées aux situations de prise à jeun ou lorsque TARLUM était prise avec un repas hautement riche en graisses.

Il a été aussi montré que la nourriture augmente l'absorption de la Luméfantrine chez les patients souffrant de paludisme, dans une moindre mesure (approximativement deux fois), très probablement due à une faible teneur de matière grasses présente dans les repas ingérés par les patients gravement malades. Les données d'interaction avec la nourriture montrent que l'absorption de luméfantrine à jeun est très faible (suppose 100% d'absorption après un repas riche en graisse, le taux d'absorption dans les conditions à jeun serait <10% de la dose). Les patients devraient être encouragés à prendre les médicaments avec une alimentation normale dès que cela est possible.

Distribution

L'artéméther et la Luméfantrine sont toutes deux fortement liés aux protéines sériques humaines *in vitro* (95.4% et 99.7%, respectivement). La Dihydroartémisinine est aussi liée aux protéines sériques humaines (47-76%).

Métabolisme

L'artéméther est rapidement et fortement métabolisée (substantiellement un métabolisme de premier passage) aussi bien *in vitro* et dans l'organisme. Les microsomes hépatiques humaine métabolisent l'artéméther au principal métabolite biologiquement actif, la dihydroartémisinine (déméthylation), surtout à travers les isoenzymes CYP3A4/5. Ce métabolite a également été détecté chez l'homme *in vivo*.

La Dihydroartémisinine est par la suite transformée en métabolites inactifs.

La pharmacocinétique de l'artéméther chez l'adulte est fonction du temps. En cas d'administration répétée de TARLUM, les taux plasmatiques d'artéméther

diminuent significativement, alors que les taux du métabolite actif (dihydroartémisinine) augmentent, bien qu'à un degré qui n'est pas statistiquement significatif. Le ratio de AUC jour 3/jour 1 pour l'artéméter était comprise entre 0.19 et 0.44, et était de 1.06 à 2.50 pour la dihydroartémisinine. Cela suggère qu'il y a eu induction de l'enzyme responsable de la métabolisation de l'artéméter. L'artéméter et la dihydroartémisinine sont susceptibles d'avoir un effet d'induction faible sur l'activité de la CYP3A4. L'évidence clinique de l'induction est en accord avec les données *in vitro* décrites dans la section 4.5

La Luméfantrine est N-debutylatée, principalement par le CYP3A4, dans les enzymes microsomiales hépatiques chez l'homme. *In vivo* chez les animaux (animaux et rats), la glucuronidation de la luméfantrine se passe directement et après biotransformation oxydative. Chez l'homme, l'exposition de la luméfantrine augmente avec l'administration de doses répétées de TARLUM durant une période de traitement de 3 jours, en accord avec la faible élimination du composé (voir section 5.2 Elimination). L'exposition systémique du métabolite desbutyl-luméfantrine, pour lequel l'activité antiparasitaire *in vitro* est 5 à 8 fois plus élevée que celle de la luméfantrine, était inférieur à 1% l'exposition du produit de départ. Les données sur la Desbutyl-Luméfantrine ne sont pas disponibles spécifiquement pour la population africaine. *In vitro*, la luméfantrine inhibe de façon significative l'activité de la CYP2D6 aux concentrations plasmatiques thérapeutiques (voir sections 4.3 et 4.5).

Elimination

L'artéméter et la dihydroartémisinine sont rapidement éliminées du plasma avec un temps de demie terminale d'environ 2 heures. La Luméfantrine est éliminée très lentement avec un temps de demi-vie terminale de 2-3 jours chez les volontaires sains et 4-6 jours chez les patients souffrant de paludisme. Les caractéristiques démographiques comme le sexe et le poids semblent n'avoir pas d'incidence clinique sur les paramètres pharmacocinétiques du TARLUM.

Aucune donnée sur l'excrétion urinaire n'est disponible chez l'humain. Chez les rats et les chiens, l'artéméter sous forme inchangée n'a pas été retrouvée dans les fèces, à cause de sa rapide et grand premier passage métabolique mais une grande quantité de métabolites (partiellement identifiés) ont été détectés dans les fèces, la bile et les urines. La Luméfantrine est éliminée via la bile chez les rats et chiens avec excrétion principalement dans les fèces. Après administration orale chez les rats et chiens, les métabolites (glucuronide de la luméfantrine et le desbutyl métabolite) étaient excrétés dans la bile. La plus grande partie de la dose était découverte sous forme inchangée dans les fèces (y compris le produit inabsorbé et le produit libéré du glucuronide).

Pharmacocinétiques au niveau des populations spéciales de patients

Chez les enfants souffrant de paludisme, les C_{max} (CV%) moyennes d'artéméter (observée après la première dose de TARLUM) étaient 223 (139%),

198 (90%) et 174 ng/mL (83%) pour les groupes de poids corporel 5-<15, 15-<25 et 25-<35 kg, respectivement, comparées à 186 ng/mL (67%) chez les patients adultes souffrant de paludisme. Les moyennes de C_{max} de DHA associée étaient de 54.7 (108%), 79.8 (101%) et 65.3 ng/mL (36%), respectivement comparée à 101 ng/mL (57%) chez les patients adultes souffrant de paludisme. L'AUC de luméfantrine (moyenne de la population, prenant les six doses de TARLUM) étaient 577, 699 et 1150 µg•h/mL pour les enfants souffrant de paludisme de groupes de poids corporel 5-<15, 15-<25 et 25-<35 kg, respectivement, comparée à l'AUC moyenne de 758 µg•h/mL (87%) chez les adultes souffrant de paludisme. Le temps de demi d'élimination de l'artéméther plus luméfantrine chez les enfants n'est pas connu.

Aucune étude de pharmacocinétique spécifique n'a été réalisée ni chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique ou rénale ni chez les personnes âgées.

5.3 Données de sécurité préclinique

Toxicité Générale

Les principaux changements observés dans des études de toxicité à dose répétées étaient liés à l'action pharmacologique attendue sur les érythrocytes, suivis d'une réponse secondaire sur l'hématopoïèse.

Mutagenicité

Aucune évidence de mutagenicité n'a été mise en évidence par les tests *in vitro* or *in vivo* tests avec la combinaison artéméther : Luméfantrine (constitué de 1 part d'Artéméther : 6 parts de luméfantrine). Dans le test du micronoyau, la myelotoxicité a été retrouvée à toutes les doses (500, 1,000 et 2,000 mg/kg), mais le retour à la normale était presque complet et 48 heures après.

Les études de carcinogénicité avec la combinaison artéméther plus luméfantrine n'ont pas été réalisées.

Etude de toxicité sur la reproduction

Les études de toxicité sur la reproduction menées avec l'artéméther: Luméfantrine montrent que le produit cause une toxicité maternelle avec une augmentation des échecs de nidation chez les rats et lapins à des doses ≥ 50 mg/kg/jour (correspondant à approximativement 7 mg/kg/jour (artéméther) et 175 mg/kg/jour (correspondant à 25 mg/kg/jour d'artéméther) respectivement. Ces effets n'étaient pas observés avec des doses plus faibles.

La Luméfantrine seule n'entraîne pas d'effet sur la reproduction ou des toxicités à des doses allant jusqu'à 1,000 mg/kg/jour chez les rats et lapins.

L'embryotoxicité a été observé chez le rat, le lapin à travers des études de toxicité sur la reproduction conduite avec l'artéméther, un dérivé de l'artémisinine. Artémisinines (exemple artésunate) sont connus pour être embryotoxiques.

L'Artéméther entraîne une augmentation des échecs de la nidation et de la tératogénicité (caractérisé par une faible incidence des malformations au niveau cardiovasculaire et squelettique) chez les rats à 19.4 mg/kg, et lapins à 30 mg/kg.

La toxicité maternelle était aussi observée chez les lapins avec la dose de 30 mg/kg/jour. Aucun autre effet néfaste n'était observé à des doses plus faibles chez les lapins. Les doses qui n'entraînent pas d'effets étaient de 3 mg/kg/jour chez les rats et 25 mg/kg/jour chez les lapins.

La dose embryotoxique de l'artéméter était de 20 mg/kg/jour chez le rat, l'Artéméter et la dihydroartémisinine ont des comportements similaires à ceux observés chez l'humain.

L'Artésunate, une composante de structure apparentée, entraîne également une augmentation des échecs de la nidation et de la tératogénicité (faible incidence des malformations cardiovasculaires et squelettiques) chez le rat à 6 mg/kg et avec la dose la plus faible testée chez les lapins, 5 mg/kg/jour.

Pharmacologie Cardiovasculaire

Dans des études de toxicité chez les chiens à des doses ≥ 600 mg/kg/jour seulement, il n'y avait pas d'évidence de prolongation de l'intervalle QTc, aux doses les plus élevées utilisables chez l'homme. Dans une étude *in vitro* portant sur les canaux HERG exprimés au niveau des cellules HEK293, la luméfántrine et son principal métabolite desbutyl-Luméfántrine, ont montré quelques potentiels d'inhibition pour la repolarisation au niveau cardiaque. Le potentiel était plus bas qu'avec les autres antipaludiques testés. A travers les valeurs d' IC_{50} , l'ordre du potentiel de HERG était halofantrine ($IC_{50} = 0.04 \mu M$) > chloroquine ($2.5 \mu M$) > méfloquine ($2.6 \mu M$) > desbutyl-Luméfántrine ($5.5 \mu M$) > Luméfántrine ($8.1 \mu M$). Des études cliniques ont montré que la prolongation du f QTcF peut apparaître avec des doses standards de TARLUM (voir sections 4.3, 4.4 and 5.1).

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 List des excipients

Amidon, Cellulose Microcristalline, LS-HPC, Stéarate de Magnésium, Glycolate d'amidon Sodique.

6.2 Incompatibilités

Aucun

6.3 DUREE DE CONSERVATION

36 mois (3 ans)

6.4 CONDITIONS DE CONSERVATION

Conserver dans un endroit non humide à moins de 30°C,

Mettre hors de la portée des enfants,

Ne pas dépasser la date limite d'utilisation figurant sur le conditionnement extérieur.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Un blister Alu-Pvc de 6 comprimés emballés dans un carton avec insertion de la notice.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE / EXPLOITANT

Fcare Pharma Limited

Add: 12/F., San Toi Building, 137-139 Connaught Road Central, Hong Kong

Tel: +852 21393077

Fax: +852 21393217

E-mail: contact@fcarepharma.com

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Sans objet.

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Sans objet.

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Sans objet.

11. DOSIMÉTRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PRÉPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.