

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Co-Arinate® FDC Enfant

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé de Co-Arinate FDC Enfant contient 100 mg d'artésunate, 250 mg de sulfaméthoxypyrazine et 12,5 mg de pyriméthamine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Boîte contenant 1 blister de 3 comprimés.

Autre forme pharmaceutique: Co-Arinate FDC Adulte: chaque comprimé contient 200 mg d'artésunate, 500 mg sulfaméthoxypyrazine et 25 mg pyriméthamine.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Co-Arinate FDC Enfant est utilisé comme traitement curatif de toutes les formes de paludisme, y compris le paludisme grave causé par les souches pharmacorésistantes de *Plasmodium falciparum*. En cas d'infection par *P. vivax*, l'ajout de primaquine peut s'avérer nécessaire.

4.2 Posologie et mode d'administration

Ce traitement basé sur une posologie pondérale à raison de 4 mg / kg d'artésunate en combinaison avec la sulfaméthoxypyrazine et la pyriméthamine, doit être administré trois fois en 48 h :

- Une première prise d'un comprimé dès confirmation du diagnostic du paludisme (à Temps 0.
- Une deuxième prise d'un comprimé après 24h de temps.
- La dernière prise d'un comprimé 24 autres heures plus tard; soit un intervalle de 24 heures à respecter entre les prises.

Schéma posologique pour le traitement en 48 h:

Présentation	Poids (kg) Age (en années)	Nombre de comprimées			Traitement complet
		0 h	24 h	48 h	
Co-Arinate® FDC Enfant	> 9 – < 18 kg (1 - 5 ans)	1/2	1/2	1/2	1,5 comprimés
	> 17 – < 36 kg (6 – 13 ans)	1	1	1	3 comprimés

Les comprimés doivent être pris avec du liquide, par exemple de l'eau. Afin de faciliter la prise, ils peuvent être écrasés si nécessaire.

Note: Pour éviter les rechutes, il est nécessaire d'achever la totalité du traitement. En cas de vomissements dans les 30 minutes suivant la prise du comprimé, la dose complète doit être ré-administrée.

En cas de vomissements survenus une heure suivant la prise, une demi-dose doit être ré-administrée.

Informations complémentaires: Un traitement supplémentaire par Co-Arinate® FDC peut s'avérer nécessaire si le paludisme se manifeste à nouveau (rechute) ou en cas de nouvelle infection par des Plasmodium après la guérison.

4.3 Contre-indications

Co-Arinate® FDC est contre-indiqué chez les personnes hypersensibles à l'artésunate, au sulfaméthoxyypyrazine, à la pyriméthamine ou à tout autre ingrédient de ce médicament. L'utilisation de ce médicament est contre-indiquée en cas d'insuffisance rénale ou hépatique sévère et en cas de dyscrasies sanguines sévères ou d'anémie mégaloblastique documentée, due à une carence en folate.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Si vous prenez d'autres médicaments ou souffrez d'autres problèmes médicaux, signalez-le à votre médecin.

Afin d'éviter toute rechute, il est essentiel que les patients achèvent tout le traitement. En cas de paludisme compliqué, des soins médicaux généraux de soutien doivent être fournis aux patients.

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

Artésunate:

Aucune interaction médicamenteuse indésirable et cliniquement significative avec l'artésunate n'a été signalée jusqu'à présent.
L'activité d'autres médicaments antipaludiques peut être potentialisée par l'artésunate.

Sulfaméthoxypyrazine et pyriméthamine:
Les médicaments antifoliques tels que les sulfamides ou les combinaisons de triméthoprimine et de sulfaméthoxazole ne doivent pas être utilisés tant que le patient reçoit du sulfaméthoxypyrazine en association avec de la pyriméthamine (Co-Arinate® FDC) afin de traiter le paludisme.

4.6 Grossesse, allaitement et fertilité

Grossesse:
L'utilisation du produit n'est pas conseillée au cours du premier trimestre (période de l'organogenèse) sauf si, selon l'avis du médecin, les bénéfices l'emportent sur les risques, comme c'est souvent le cas lors de paludisme cérébral et de paludisme compliqué.

Allaitement:
Les femmes ne doivent pas allaiter tant qu'elles prennent Co-Arinate® FDC. Le sulfaméthoxypyrazine et la pyriméthamine sont tous deux excrétés dans le lait maternel. L'artésunate n'est pas présent dans le lait maternel, tandis que son métabolite, la dihydroartémisinine, est présent en quantité négligeable.

Aucun cas d'embryotoxicité ou de tératogénicité n'a été signalé chez l'homme.

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

Aucune réaction n'a été observée à ce jour.

4.8 Effets indésirables

La maladie se caractérise par des symptômes désagréables qui ne doivent pas être confondus avec les effets secondaires du médicament.

Les effets indésirables provoqués par l'artésunate sont généralement rares aux doses thérapeutiques.

Dans de très rares cas, de légères modifications des valeurs hématologiques ont été observées, y compris une diminution du nombre de réticulocytes ainsi qu'une légère augmentation des transaminases. Toutefois, ces signes ne donnent généralement pas lieu à des manifestations cliniques perceptibles.

Dans de rares cas, une diminution légère mais transitoire de la fréquence cardiaque a été observée sans anomalies au niveau de l'intervalle QTc.

Des crampes abdominales et une diarrhée légère ont été signalées à des doses élevées. Ces symptômes sont transitoires.

Les effets secondaires du sulfaméthoxyypyrazine sont extrêmement rares. Le syndrome de Stevens-Johnson et le syndrome de Lyell n'ont jamais été décrits. En théorie, le syndrome de Stevens-Johnson et le syndrome de Lyell peuvent se manifester, bien qu'ils n'aient pas été signalés jusqu'à présent. La cristallurie due à l'utilisation de sulfaméthoxyypyrazine est inexistante en raison de l'excellente solubilité du composé apparenté et de son métabolite acétylé.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation de médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament.

4.9 Surdosage

La dose recommandée ne doit pas être dépassée. En cas de surdosage accidentel, un traitement symptomatique dans un centre spécialisé est nécessaire.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Antipaludique.

L'artésunate est un dérivé particulièrement actif de l'artémisinine, une nouvelle classe d'antipaludiques. L'artémisinine, elle-même, est extraite de la plante *Artemisia annua*. L'artésunate est un produit semisynthétique.

Le sulfaméthoxyypyrazine est un sulfamide à action prolongée qui inhibe la biosynthèse de l'acide folique.

La pyriméthamine est également un antagoniste de la biosynthèse de l'acide folique (inhibiteur de la réductase).

Co-Arinate® FDC est un traitement combiné à base d'artémisinine (TCA) qui contient trois médicaments actifs contre les parasites du paludisme. Grâce à cette association, l'artésunate tue les parasites très rapidement et potentialise les effets des deux autres médicaments, le sulfaméthoxyypyrazine et la pyriméthamine qui possèdent une demi-vie d'élimination prolongée.

Ce traitement combiné permet de raccourcir la durée du traitement et, ce faisant, d'améliorer son observance par le patient. L'administration d'un traitement combiné réduit de manière significative le risque théorique de résistance au médicament.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

L'artésunate administré dans des caplets donne lieu à des taux thérapeutiques en peu de temps et les concentrations maximales sont atteintes après 4 à 9 heures. L'artésunate est rapidement transformé en son principal métabolite, la dihydroartémisinine. D'autres processus d'oxydation et de conjugaison résultante se produisent. L'élimination du produit du corps est un peu plus lente et suit une cinétique du premier ordre. Puisque le médicament n'est donné que pour une courte période de temps, l'accumulation dans le corps est peu probable. La dégradation de la dihydroartémisinine continue et les métabolites formés sont éliminés par les reins et excrétés dans la bile.

Le produit contient aussi la combinaison sulfaméthoxypyrazine/pyriméthamine, qui sont des médicaments à action prolongée.

L'absorption est rapide et les concentrations maximales sont atteintes en 1,5 à 8 heures.

Leur métabolisation ou biotransformation est très lent.

L'élimination est presque exclusivement par les reins, donc l'administration d'eau est importante pour éviter la cristallurie.

La sulfaméthoxypyrazine pénètre dans les globules rouges à un taux égal à sa liposolubilité et inversement à sa quantité liée aux protéines. La demi-vie est d'environ 65 heures et 60% sont liés aux protéines.

La pyriméthamine diffuse dans de nombreux tissus, y compris les globules rouges. Son taux de liaison protéique est élevé, 87% et sa demi-vie varie de 54 à 148 heures.

5.3. Données de sécurité préclinique

La cytotoxicité de l'artésunate n'affecte pas les êtres humains et les études de toxicité chez l'animal à forte dose n'ont révélé aucune lésion particulière. Des études au microscope électronique ont montré que les structures membranaires des parasites sont progressivement désintégrées en présence d'artésunate.

L'artésunate ne possède pas d'activités pharmacodynamiques en dehors d'une diminution du rythme cardiaque sinusal. Des études chez des porcs anesthésiés cathétérisés montrent que des doses élevées administrées par voie intramusculaire n'affectent pas les variables cardiovasculaires. Le médicament n'a aucun effet sur la contractilité, sur la conduction et sur la repolarisation. Le médicament ne prolonge pas l'intervalle QTc. Seule une légère réduction de la fréquence cardiaque sinusale a été observée. Ce qui a été vu chez les porcs anesthésiés est similaire aux observations chez les êtres humains.

Des études récentes chez l'homme indiquent que l'artésunate est efficace dans la prévention et la guérison des infestations causées par *Schistosoma* des types *mansoni*, *japonica* et *haematobium*. Cependant, des doses plus élevées sont nécessaires.

La pyriméthamine n'a pas été trouvée cancérogène chez les souris femelles ou chez les rats mâles et femelles. Le potentiel cancérogène de la pyriméthamine chez les souris mâles n'a pas pu être évalué à partir de l'étude en raison d'une durée de vie nettement réduite. La pyriméthamine s'est avérée mutagène chez les animaux de laboratoire et également dans la moelle osseuse humaine après 3 ou 4 doses quotidiennes consécutives totalisant 200 mg à 300 mg. La pyriméthamine n'a pas été trouvée mutagène dans le test d'Ames. Des modifications testiculaires ont été observées chez des rats traités avec 105 mg/kg/ jour de sulfadoxine/pyriméthamine et avec 15 mg/kg/jour de pyriméthamine seule. La fertilité des rats mâles et l'aptitude des rats mâles ou femelles à s'accoupler n'ont pas été altérées à des doses allant jusqu'à 210 mg/kg/jour de sulfadoxine/pyriméthamine. Le taux de gestation des rats femelles n'a pas été affecté après leur traitement par 10,5 mg/kg/jour, mais a été significativement réduit à des doses de 31,5 mg/kg/jour ou plus, un dosage environ 30 fois plus élevé que la dose prophylactique hebdomadaire.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Maltodextrine
Cellulose microcristalline
Glycolate d'amidon sodique
Silice colloïdale anhydre
Stéarate de magnésium

6.2. Durée de conservation

2 ans

6.3. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C, dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

N'utilisez jamais ce médicament si la date de péremption imprimée sur l'emballage (Exp.) est dépassée. La date fait référence au dernier jour du mois.

7. NOM DU FABRICANT

FAMAR Italia S.p.A., 25 Via Zambelletti, Baranzate (Milan), Italie.

8. TITULAIRE DE L'ENREGISTREMENT:

Dafra Pharma GmbH, Mühlenberg 7, 4052 Bâle, Suisse.

9. DATE DE LA DERNIERE REVISION DU TEXTE: 03/2018.