

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Malakant

Sulfadoxine + Pyriméthamine

1.1 Dosage

500 mg + 25 mg

1.2 Forme pharmaceutique

Comprimé dispersible

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé dispersible non pelliculé contient :

Sulfadoxine Eur. Ph.....500 mg

Pyriméthamine Eur. Ph.....25 mg

Excipients à effet notoire :

Chaque comprimé dispersible non pelliculé contient 51 mg d'isomalt.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE ET PRÉSENTATION

Forme posologique orale solide : comprimés dispersibles.

Comprimés blancs à blanc cassé, ronds, à bords biseautés, non pelliculés, portant l'inscription en creux "525" sur une face et une ligne de cassure sur l'autre.

Les comprimés peuvent être divisés en deux moitiés égales.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

MALAKANT DISPERSIBLE est indiqué pour le traitement préventif intermittent du paludisme dans le cadre du suivi prénatal des femmes enceintes (première ou deuxième grossesse), dans les régions de transmission modérée à élevée du paludisme en Afrique.

MALAKANT DISPERSIBLE est également indiqué pour le traitement préventif intermittent du paludisme chez les nourrissons âgés de moins de 12 mois au moment des deuxième et troisième cycles de vaccination contre la diphtérie, le tétanos et la coqueluche et de la vaccination contre la rougeole, dans les régions de transmission modérée à élevée du paludisme en Afrique (taux annuel d'inoculation entomologique ≥ 10), où l'association

sulfadoxine et pyriméthamine est encore efficace (prévalence de la mutation Pfdhps 540 de $\leq 50\%$).

La prise du médicament doit tenir compte des dernières directives officielles sur l'utilisation des agents antipaludiques et des informations locales (y compris des schémas de résistance).

Les directives officielles comprennent normalement celles de l'OMS et des autorités de santé publique.

4.2 Posologie et mode d'administration

MALAKANT DISPERSIBLE doit idéalement être administré sous forme de traitement directement observé (DOT).

Traitement préventif intermittent du paludisme pendant la grossesse

La dose recommandée est de 3 comprimés, ce qui représente une dose totale de 75 mg/1500 mg de pyriméthamine/sulfadoxine.

Les doses doivent être administrées à au moins un mois d'intervalle lors des visites de suivi prénatal prévues, du début du deuxième trimestre jusqu'à l'accouchement. L'objectif est de s'assurer qu'au moins 3 doses de MALAKANT DISPERSIBLE sont prises pendant la grossesse.

Traitement préventif intermittent du paludisme chez le nourrisson

Le traitement est administré trois fois au cours de la première année de vie, à l'âge de 10 semaines, 14 semaines et 9 mois environ, au moment où les enfants se rendent à la vaccination de routine.

La posologie correcte de MALAKANT DISPERSIBLE dépend du poids de l'enfant :

Poids	Dose (nombre de comprimés)	Quantité de substances actives par dose
Moins de 5 kg	MALAKANT DISPERSIBLE ne convient pas ; une formulation alternative permettant un ajustement approprié de la dose doit être utilisée.	Sans objet
5 kg et plus	½ comprimé	12,5 mg de pyriméthamine/250 mg de sulfadoxine

Mode d'administration

Comprimés dispersibles pour l'administration orale.

MALAKANT DISPERSIBLE peut être administré à jeun ou avec de la nourriture.

Les comprimés doivent être dispersés dans l'eau potable avant l'administration de la dose.

Le fait d'oublier de prendre une dose réduit la protection mais n'empêche pas de recevoir la dose suivante.

Mode d'emploi

Pour les **adultes**, la procédure à mettre en place est la suivante :

- Verser environ 30 ml d'eau potable dans une petite tasse ou un verre propre et y ajouter les comprimés.
- Remuer doucement jusqu'à ce que les comprimés se dispersent, et le mélange entier doit être donné/pris immédiatement.
- Le récipient doit être rincé avec 10 ml d'eau supplémentaire, que le patient doit boire pour s'assurer que la dose recommandée est entièrement prise.

Chez les **nourrissons** :

- Le comprimé doit être divisé en deux le long de la ligne de cassure.
- Verser environ 10 ml d'eau potable dans une petite tasse ou un verre propre et y ajouter le demi-comprimé.
- Remuer doucement la tasse jusqu'à ce que le demi-comprimé se disperse et donner tout le mélange à boire immédiatement à l'enfant.
- Le récipient doit être rincé avec 5 à 10 ml d'eau supplémentaires, et donné à boire à l'enfant pour assurer la prise de la dose complète.

Si l'enfant vomit la dose dans les 30 minutes, il faut le laisser se reposer pendant 30 minutes et lui faire prendre une nouvelle dose. S'il vomit une deuxième fois, aucune dose supplémentaire ne lui sera administrée.

4.3 Contre-indications

MALAKANT DISPERSIBLE est contre-indiqué chez:

- les patients présentant une hypersensibilité à l'un des principes actifs, aux sulfamides ou à l'un des excipients (voir rubrique 6.1).
- les prématurés ou les nouveau-nés dans les 2 premiers mois de vie, en raison de l'immaturité de leur système enzymatique
- les patients présentant une anémie mégaloblastique documentée due à une carence en folates.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

En cas d'éruptions cutanées, de cytopénie ou de surinfection bactérienne ou fongique, l'utilisation de MALAKANT DISPERSIBLE doit être suspendue. Il convient d'être prudent lors de l'administration répétée de MALAKANT DISPERSIBLE chez des patients souffrant de dyscrasie sanguine et d'insuffisance rénale et hépatique, en raison de l'accumulation des médicaments.

Acide folique

Une dose de 0,4 mg par jour d'acide folique peut être utilisée en toute sécurité en association avec MALAKANT DISPERSIBLE. L'acide folique à une dose quotidienne égale ou supérieure à 5 mg ne doit pas être administré en même temps que le MALAKANT DISPERSIBLE car cela neutralise son efficacité en tant qu'antipaludique.

Maladie aiguë

MALAKANT DISPERSIBLE ne doit pas être pris si l'enfant souffre d'une maladie aiguë. Si l'enfant est atteint de paludisme, un traitement spécifique doit être administré conformément aux directives officielles les plus récentes.

Augmentation des effets indésirables

Pour éviter des effets excessifs, MALAKANT DISPERSIBLE ne doit pas être administré si le patient :

- a reçu de la pyriméthamine/sulfadoxine au cours des 30 derniers jours
- est séropositif et suit un traitement prophylactique au sulfaméthoxazole/triméthoprine

Réactions d'hypersensibilité

En raison d'un risque rare d'hypersensibilité sévère (voir rubrique 4.3), le traitement par MALAKANT DISPERSIBLE doit être suspendu si le patient développe une éruption cutanée ou une réaction urticarienne.

Excipients

MALAKANT DISPERSIBLE contient 51 mg d'isomalt par comprimé, ce qui peut avoir un léger effet laxatif. Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au fructose ne doivent pas prendre ce médicament.

Il est important de prendre en compte la contribution des excipients de tous les médicaments que le patient prend.

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

L'utilisation concomitante de MALAKANT DISPERSIBLE avec le triméthoprine, ou le sulfaméthoxazole/triméthoprine, ou un autre sulfamide peut augmenter les effets secondaires hématologiques et le risque de réactions cutanées sévères. L'utilisation concomitante doit donc être évitée.

Le risque d'effets indésirables hépatiques et hématologiques peut augmenter si MALAKANT DISPERSIBLE est administré avec d'autres médicaments présentant une toxicité hépatique ou hématologique.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

La pyriméthamine/sulfadoxine a montré une toxicité pour la reproduction dans les études animales (voir rubrique 5.3).

La pyriméthamine/sulfadoxine ne doit pas être utilisée pendant le premier trimestre de la grossesse, sauf si le bénéfice est considéré comme supérieur aux risques et si des médicaments alternatifs ne sont pas disponibles.

Pendant les 2^{ème} ou 3^{ème} trimestres de la grossesse, MALAKANT DISPERSIBLE peut être utilisé en tant que traitement préventif intermittent pendant la grossesse.

Allaitement

La pyriméthamine est excrétée dans le lait maternel. Certains sulfamides sont excrétés dans le lait maternel.

Les sulfamides sont évités chez les prématurés et chez les nourrissons présentant une hyperbilirubinémie ou un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase. A l'exception des situations précédentes, les sulfamides sont compatibles avec l'allaitement.

MALAKANT DISPERSIBLE peut être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

Aucune donnée humaine concernant l'effet de MALAKANT DISPERSIBLE sur la fertilité n'est disponible. Les données animales ont montré que la pyriméthamine altère la fertilité (voir rubrique 5.3).

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

Les effets secondaires ne devraient pas affecter l'attention ou réduire la coordination des mouvements, mais des effets indésirables tels que des étourdissements peuvent survenir. Dans ce cas, les patients ne doivent pas conduire ou manœuvrer des machines.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables légers associés à la pyriméthamine/sulfadoxine concernent la peau et les muqueuses. Une toxicité cutanée grave (syndrome de Steven-Johnson) et une hépatotoxicité peuvent survenir rarement.

Les effets indésirables listés ci-dessous ne sont pas basés sur des études à dimension adéquate, mais sur des données de la littérature généralement publiées après l'approbation et pour l'utilisation de chacun de ces antipaludiques chez l'adulte. Les estimations de fréquence sont très variables d'une étude à l'autre.

Réactions gastro-intestinales

Glossite, stomatite, nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhée, sensation de satiété

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané

Photosensibilité, urticaire, prurit, dermatite exfoliative, légère perte de cheveux, syndrome de Lyell, érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, éruptions cutanées généralisées, nécrolyse épidermique toxique.

Troubles généraux

Fièvre, frissons, périartérite noueuse et *phénomène de* lupus érythémateux

Troubles du système nerveux

Maux de tête, névrite périphérique, convulsions, ataxie, hallucinations, insomnie, fatigue, faiblesse musculaire, polynévrite

Troubles psychiatriques

Dépression, nervosité, apathie

Troubles sanguins et lymphatiques

Agranulocytose, anémie aplastique, anémie mégaloblastique, thrombocytopénie, leucopénie, anémie hémolytique, purpura, hypoprothrombinémie, méthémoglobinémie et éosinophilie

Troubles cardiaques

Myocardite/péricardite allergique

Troubles de l'oreille et du labyrinthe

Acouphènes, vertiges

Troubles endocriniens

La sulfadoxine, un sulfamide, est similaire à certains diurétiques (acétazolamide et les thiazides) et aux hypoglycémiants de type sulfonylurée. Une diurèse et une hypoglycémie sont rarement survenues chez des patients recevant un sulfamide.

Troubles oculaires

Œdème périorbitaire, injection conjonctivale et sclérale

Troubles hépatobiliaires

Hépatite, nécrose hépatocellulaire, pancréatite, augmentation transitoire des enzymes hépatiques

Troubles du système immunitaire

Réactions d'hypersensibilité, maladie sérique, réactions anaphylactoïdes

Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif

Arthralgie

Troubles rénaux et urinaires

Insuffisance rénale, néphrite interstitielle, élévation de l'azote uréique du sang et de la créatinine sérique, néphrose toxique avec oligurie et anurie, cristallurie

Troubles respiratoires

Infiltrats pulmonaires ressemblant à une alvéolite éosinophile ou allergique

Déclaration des effets indésirables suspectés

La notification des effets indésirables suspectés après l'autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les prestataires de soins de santé sont invités à signaler tout effet indésirable suspecté au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ou, le cas échéant, via le système national de notification.

4.9 Surdosage

Symptômes: céphalées, anorexie, nausées, vomissements, agitation, convulsions, modifications hématologiques (anémie mégaloblastique, leucopénie, thrombocytopénie), glossite, cristallurie.

Traitement : le patient doit être transporté d'urgence dans une unité spécialisée pour une surveillance étroite et un traitement de soutien comprenant, le cas échéant, du charbon actif et l'administration de liquides ; une benzodiazépine parentérale, de la phénytoïne ou un barbiturique peuvent être administrés en cas de convulsions. Les fonctions hépatique et rénale doivent être surveillées et les numérations sanguines contrôlées de manière répétée jusqu'à quatre semaines après le surdosage. En cas de dyscrasie sanguine, l'acide folinique (leucovorine) peut être utilisé.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique : Antimalariques

Associations de pyriméthamine.

Code ATC : P01BD51

La pyriméthamine est une diaminopyrimidine. Elle exerce son activité antipaludique en inhibant la dihydrofolate réductase plasmodiale, bloquant ainsi indirectement la synthèse des acides nucléiques dans le parasite du paludisme. C'est un schizontocide sanguin à action lente et il est également possible qu'il soit actif contre les formes pré-érythrocytaires du parasite du paludisme et qu'il inhibe le développement des sporozoïtes chez le moustique vecteur. Il a une activité *in vitro* contre les quatre parasites du paludisme humain connus de longue date. Il y a eu une émergence rapide de la résistance clinique.

La sulfadoxine est un sulfamide. Les sulfamides sont des antagonistes compétitifs de l'acide p-aminobenzoïque. Ils sont des inhibiteurs compétitifs de la dihydroptéroate synthase, l'enzyme de *P. falciparum* qui est responsable de l'incorporation de l'acide p-aminobenzoïque dans la synthèse de l'acide folique. Par conséquent, en agissant à une étape différente de la synthèse des folates, la sulfadoxine augmente l'effet de la pyriméthamine.

P. falciparum peut devenir résistant aux effets de la pyriméthamine/sulfadoxine.

Efficacité clinique

Traitement préventif intermittent du paludisme pendant la grossesse

Sept essais portant sur 2190 participants ont montré que trois doses mensuelles ou plus de pyriméthamine/sulfadoxine, par rapport à deux doses, augmentaient le poids moyen à la naissance d'environ 56 g (IC 95 %, 29-83), réduisaient le nombre d'enfants à faible poids à la naissance d'environ 20 % (RR 0,80, IC 95 %, 0,69-0,94) et la parasitémie maternelle d'environ 33 % (RR 0,68, IC 95 %, 0,52-0,89). Six essais portant sur 1 436 participants ont montré que trois doses mensuelles ou plus par rapport à deux doses réduisaient la parasitémie placentaire d'environ 50 % (RR 0,51, IC 95 %, 0,38-0,68).

Traitement préventif intermittent du paludisme chez le nourrisson

Une analyse groupée de six études randomisées contrôlées par placebo, menées dans des zones de transmission modérée à élevée du paludisme, a démontré que l'utilisation de la pyriméthamine/sulfadoxine dans le traitement préventif intermittent du paludisme chez les nourrissons dans le cadre du PEV offre une protection globale au cours de la première année de vie contre le paludisme clinique (30,3 %, IC 95 %, 19,8 %-39,4 %), l'anémie (21,3 %, IC 95 %, 8,3 %-32,5 %), les hospitalisations associées à la parasitémie palustre (38,1 %, IC 95 %, 12,5 %-

56,2 %) et les hospitalisations toutes causes confondues (22,9 %, IC 95 % 10 %-34 %). La pyriméthamine/sulfadoxine dans le traitement préventif intermittent du paludisme chez le nourrisson offre une protection individuelle contre le paludisme clinique pendant une période d'environ 35 jours après l'administration de chaque dose.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les caractéristiques d'absorption de MALAKANT DISPERSIBLE ont été déterminées après administration de comprimés uniques (contenant 25 mg de pyriméthamine et 500 mg de sulfadoxine) chez des volontaires sains à jeun, comme suit :

Variable pharmacocinétique	Valeur moyenne* ($\pm$ écart-type)	
	Pyriméthamine	Sulfadoxine
Concentration maximale ($C_{\max}$)	154 $\pm$ 21 ng/ml	65,8 $\pm$ 6,0 μ g/ml
L'aire sous la courbe (AUC_{0-72h}), une mesure de l'étendue de l'absorption.	7714 $\pm$ 824 ng-h/ml	3760 $\pm$ 300 μ g-h/ml
Temps pour atteindre la concentration maximale ($t_{\max}$)	4.55 $\pm$ 2.40 h	4.64 $\pm$ 6.53 h

* Moyenne arithmétique

Absorption

Après administration orale, la sulfadoxine et la pyriméthamine sont toutes deux bien absorbées (biodisponibilité > 90 %) chez l'adulte sain.

Distribution

Le volume de distribution de la pyriméthamine et de la sulfadoxine est de 2,3 l/kg et de 0,14 l/kg, respectivement. La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 90 % pour la pyriméthamine et la sulfadoxine. Tous deux traversent la barrière placentaire et passent dans le lait maternel.

Métabolisme

La pyriméthamine est transformée en plusieurs métabolites non identifiés. Environ 5% de la sulfadoxine apparaît dans le plasma sous forme de métabolite acétylé, environ 2 à 3% sous forme de glucuronide.

Élimination

Les demi-vies d'élimination sont d'environ 100 heures pour la pyriméthamine et d'environ 200 heures pour la sulfadoxine. Toutes deux sont éliminées principalement par les reins.

5.3 Données de sécurité précliniques

Toxicité générale

Les données non cliniques ne révèlent aucun danger particulier pour l'homme qui ne soit déjà couvert dans d'autres sections du CPM, sur la base des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité et de toxicité à doses répétées.

Génotoxicité

La pyriméthamine ne s'est pas révélée mutagène lors du test d'Ames. La pyriméthamine s'est révélée mutagène chez les animaux de laboratoire ainsi que dans la moelle osseuse humaine après 3 ou 4 doses quotidiennes consécutives totalisant 200 à 300 mg.

Carcinogénèse

La pyriméthamine ne s'est pas révélée cancérigène chez les souris femelles ou chez les rats mâles et femelles.

Toxicité pour la reproduction

La motilité et le nombre de spermatozoïdes ont été considérablement réduits chez les souris mâles traitées par la pyriméthamine, et leur taux de fertilité est tombé à zéro. Ces effets indésirables étaient réversibles à l'arrêt du traitement par la pyriméthamine. Des modifications testiculaires ont été observées chez les rats traités par pyriméthamine/sulfadoxine. Le taux de gestation des rats femelles n'a pas été affecté après un traitement de 10,5 mg/kg par jour, mais a été significativement réduit à des doses de 31,5 mg/kg par jour ou plus. La pyriméthamine/sulfadoxine s'est avérée tératogène chez les rats lorsqu'elle a été administrée à des doses hebdomadaires environ 12 fois supérieures à la dose humaine normale.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Crospovidone
Isomalt
Copolymère d'acide méthacrylique et de méthacrylate de méthyle
Povidone
Polyéthylène glycol
Bicarbonate de sodium
Acide citrique monohydraté
Sucralose
Goût d'orange
Silice colloïdale anhydre
Fumarate de stéaryle de sodium

6.2 Incompatibilités

Sans objet

6.3 Stabilité et conditions de conservation

Durée de conservation : 24 mois à compter de la date de fabrication.

Conditions de conservation : Conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ne pas conserver au-dessus de 30°C. Conserver les comprimés dans les plaquettes et l'emballage fourni afin de les protéger de la lumière.

Garde ce médicament hors de la portée et de la vue des enfants.

6.5 Nature du conditionnement primaire et contenu de l'emballage extérieur

Tablette Alu-PVC/PVDC de 3 comprimés.

Taille de l'emballage : 25 tablettes par carton.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. INSCRIPTION À UNE LISTE DES SUBSTANCES VÉNÉNEUSES

Liste I

8. FABRICANT

S Kant Healthcare Limited.
3-A Shiv Sagar Estate, North Wing
Dr. Annie Besant Road, Worli
Bombay -400018. Inde
Tél.: +(91-22) 66227575
Fax : +(91-22) 66227500
e-mail : info@sk1932.com

9. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

S Kant Healthcare Limited.
3-A Shiv Sagar Estate, North Wing
Dr. Annie Besant Road, Worli
Bombay -400018. Inde
Tél.: +(91-22) 66227575
Fax : +(91-22) 66227500
e-mail : info@sk1932.com

10. DATE DE LA DERNIÈRE RÉVISION DU TEXTE

05/2021