

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Malakant

Sulfadoxine + Pyriméthamine

1.1 Dosage

250 mg + 12.5 mg

1.2 Forme pharmaceutique

Comprimé dispersible

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé dispersible non pelliculé contient :

Sulfadoxine Eur. Ph.....250 mg

Pyriméthamine Eur. Ph.....12.5 mg

Excipients à effet notoire :

Chaque comprimé dispersible non pelliculé contient 25,5 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 dispersibles blancs à blanc cassé, circulaires, biconvexes, non enrobés, avec une ligne de rupture d'un côté et lisses de l'autre côté.

Les comprimés peuvent être divisés en deux moitiés égales.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

MALAKANT DISPERSIBLE JUNIOR est indiqué pour le traitement préventif intermittent du paludisme dans le cadre des soins prénatals aux femmes pendant leur première ou deuxième grossesse, dans les zones de transmission modérée à élevée du paludisme en Afrique.

MALAKANT DISPERSIBLE JUNIOR 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 la vaccination contre la rougeole, dans les zones de transmission modérée à élevée du paludisme en Afrique (taux d'inoculation entomologique annuel ≥ 10), où la combinaison de sulfadoxine et de pyriméthamine est toujours efficace (prévalence de la mutation Pfdhps 540 $\leq 50\%$).

Les directives officielles les plus récentes sur l'utilisation d'agents antipaludiques et les informations locales (y compris les profils de résistance) doivent être prises en compte.

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

4.2 Posologie et mode d'administration

MALAKANT DISPERSIBLE JUNIOR devrait idéalement être administré sous forme de traitement sous observation directe (TOD).

Traitement préventif intermittent du paludisme chez les nourrissons

Le traitement est administré 3 fois au cours de la première année de vie à environ 10 semaines, 14 semaines et 9 mois, en même temps que les enfants se présentent pour la vaccination de routine.

La bonne dose de MALAKANT DISPERSIBLE JUNIOR dépend du poids de l'enfant:

Poids	Dose (nombre de comprimés)	Quantité de substances actives par dose
Moins de 5 kg	½ comprimé	6,25 mg de pyriméthamine/125 mg de sulfadoxine
5 kg et plus	1 comprimé	12,5 mg de pyriméthamine/250 mg de sulfadoxine

Traitement préventif intermittent du paludisme pendant la grossesse

Lorsque des formulations plus appropriées et plus puissantes ne sont pas disponibles, MALAKANT DISPERSIBLE JUNIOR peut être utilisé pour le traitement préventif du paludisme chez la femme enceinte. La dose recommandée est de 6 comprimés, fournissant la dose totale requise de 75 mg / 1500 mg de pyriméthamine / sulfadoxine. Avant de commencer une telle utilisation de MALAKANT DISPERSIBLE JUNIOR, il est important de s'assurer que les patients peuvent être traités avec une dose complète.

Les doses doivent être administrées à au moins 1 mois d'intervalle, lors des visites prénatales prévues du début du deuxième trimestre jusqu'à l'accouchement. L'objectif est de s'assurer qu'au moins 3 doses de MALAKANT DISPERSIBLE JUNIOR sont administrées pendant la grossesse.

Mode d'administration

Comprimés dispersibles pour administration orale.

MALAKANT DISPERSIBLE JUNIOR 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.

Une dose manquée réduit la protection, mais n'empêche pas de recevoir la dose suivante.

Mode d'emploi

Pour les adultes, la procédure suivante doit être utilisée.

- Environ 50 mL d'eau potable propre doit être recueilli dans une petite tasse ou un verre propre et les comprimés doivent être ajoutés.
- Le récipient doit être agité doucement jusqu'à ce que les comprimés se dispersent, et tout le mélange doit être administré / pris immédiatement.
- Le récipient doit être rincé avec 10 mL d'eau supplémentaire, que le patient doit boire pour s'assurer que toute la dose est prise.

Pour utilisation chez les nourrissons:

- Le comprimé doit être divisé en deux le long de la ligne de rupture si nécessaire.
- Environ 10 mL d'eau potable propre doit être recueilli dans une petite tasse ou un verre propre et la dose appropriée doit être ajoutée.
- La tasse doit être agitée doucement jusqu'à ce que le comprimé se disperse et tout le mélange doit être donné à l'enfant pour qu'il le boive immédiatement.
- Le récipient doit être rincé avec 5 à 10 mL d'eau supplémentaire et donné à l'enfant à boire pour s'assurer que la totalité de la dose est prise.
- Si un enfant vomit la dose dans les 30 minutes qui suivent, il doit se reposer pendant 30 minutes et une dose de remplacement doit être administrée. S'il vomit une deuxième fois, aucune autre dose ne doit être tentée.

4.3 Contre-indications

MALAKANT DISPERSIBLE JUNIOR est contre-indiqué chez :

- les patients présentant une hypersensibilité à l'un des ingrédients actifs, aux sulfamides ou à l'un des excipients (voir section 6.1)
- les prématurés ou les nouveau-nés dans les 2 premiers mois de la vie, à cause de l'immaturation de leurs systèmes enzymatiques
- 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 JUNIOR doit être interrompue. La prudence est recommandée lors de l'administration répétée de MALAKANT DISPERSIBLE JUNIOR à des patients souffrant de dyscrasies sanguines et à ceux souffrant d'insuffisance hépatique ou rénale, chez qui les médicaments s'accumulent.

Acide folique

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

Maladie aiguë

MALAKANT DISPERSIBLE JUNIOR ne doit pas être administré si l'enfant a une maladie aiguë. Si l'enfant a le paludisme, un traitement spécifique doit être administré conformément aux directives officielles récentes.

Augmentation des effets indésirables

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

- a reçu de la pyriméthamine / sulfadoxine au cours des 30 derniers jours
- est séropositif et reçoit une prophylaxie par sulfaméthoxazole / triméthoprim

Réactions d'hypersensibilité

En raison d'un risque rare de réactions d'hypersensibilité sévères (voir section 4.3), le traitement par MALAKANT DISPERSIBLE JUNIOR doit être arrêté si l'on développe une éruption cutanée ou une réaction urticarienne.

Excipients

MALAKANT DISPERSIBLE JUNIOR contient 25,5 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 considérer la contribution des excipients de tous les médicaments que prend le patient.

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

L'utilisation concomitante de MALAKANT DISPERSIBLE JUNIOR avec le triméthoprim, ou le sulfaméthoxazole / triméthoprim 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 JUNIOR 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 section 5.3).

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

Au cours des deuxième et troisième trimestres de la grossesse, MALAKANT DISPERSIBLE JUNIOR peut être utilisé pour un 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. À l'exception des conditions qui précèdent, les sulfamides sont compatibles avec l'allaitement.

MALAKANT DISPERSIBLE JUNIOR peut être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

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

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

On ne s'attend pas à ce que les effets secondaires affectent l'attention ou réduisent la coordination, mais des effets indésirables tels que des étourdissements peuvent survenir, auquel cas les patients ne doivent pas conduire de véhicules ni utiliser de machines.

4.8 Effets indésirables

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

Les événements indésirables listés ci-dessous ne sont pas basés sur des études de taille adéquate, mais sur des données de la littérature généralement publiées après 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 chute 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 du 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 aplasique, anémie mégaloblastique, thrombocytopénie, leucopénie, anémie hémolytique, purpura, hypoprothrombinémie, méthémoglobinémie et éosinophilie

Troubles cardiaques

myocardite allergique / péricardite

Troubles de l'oreille et du labyrinthe

acouphènes, vertiges

Troubles endocriniens

la sulfadoxine, un sulfamide, est similaire à certains diurétiques (acétazolamide et thiazidiques) et aux sulfonamides hypoglycémisants. La diurèse et l'hypoglycémie sont survenues rarement chez des patients recevant du sulfamide.

Troubles oculaires

œdème périorbitaire, injection conjonctivale et sclérale

Troubles hépatobiliaires

hépatite, nécrose hépatocellulaire, pancréatite, élévation 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 sanguin 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 déclaration 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 déclaration.

4.9 Surdosage

Symptômes: maux de tête, anorexie, nausées, vomissements, agitation, convulsions, changements hématologiques (anémie mégaloblastique, leucopénie, thrombocytopénie), glossite, cristallurie.

Traitement: le patient doit être transféré d'urgence dans une unité spécialisée pour une surveillance étroite et un traitement de soutien comprenant, le cas échéant, du charbon actif et une administration de liquide; une benzodiazépine parentérale, de la phénytoïne ou un barbiturique peut être administré pour les convulsions. La fonction hépatique et rénale doit être surveillée et la numération globulaire doit être vérifiée à plusieurs reprises 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 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

Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible pour MALAKANT DISPERSIBLE JUNIOR.

Les caractéristiques d'absorption d'un médicament proportionnellement similaire (Pyriméthamine / Sulfadoxine 25/500 mg comprimé dispersible FDC de S Kant Healthcare Ltd, Inde) ont été déterminées après l'administration de comprimés uniques (contenant 25 mg de pyriméthamine et 500 mg de sulfadoxine) chez des volontaires sains à l'état de jeun comme suit:

Variable pharmacocinétique	Valeur moyenne* (± écart-type)	
	Pyriméthamine	Sulfadoxine
Concentration maximale (C _{max})	154 ± 21 ng/ml	65,8 ± 6,0 µg/ml
L'aire sous la courbe (AUC _{0-72h}), une mesure de l'étendue de l'absorption.	7714 ± 824 ng-h/ml	3760 ± 300 µg-h/ml
Temps pour atteindre la concentration maximale (t _{max})	4,55 ± 2,40 h	4,64 ± 6,53 h

* Moyenne arithmétique

Absorption

Après administration orale, la sulfadoxine et la pyriméthamine sont bien absorbées (biodisponibilité > 90%) chez les adultes en bonne santé.

Distribution

Le volume de distribution de la pyriméthamine et de la sulfadoxine est de 2,3 l / kg et 0,14 l / kg, respectivement. La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 90% à la fois pour la pyriméthamine et la sulfadoxine. Les 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. Les deux sont principalement éliminés par les reins.

5.3 Données de sécurité précliniques

Toxicité générale

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

Génotoxicité

La pyriméthamine n'a pas été trouvée mutagène dans le test d'Ames. 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 à 300 mg.

Carcinogénèse

La pyriméthamine n'a pas été trouvée 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 diminués chez les souris mâles traitées à la pyriméthamine et leur taux de fertilité est tombé à zéro. Ces effets indésirables étaient réversibles à l'arrêt de la pyriméthamine. Des modifications testiculaires ont été observées chez des rats traités par pyriméthamine / sulfadoxine. Le taux de gestation des rats femelles n'a pas été affecté après un traitement avec 10,5 mg / kg par jour, mais a été considérablement réduit à des doses de 31,5 mg / kg par jour ou plus. La pyriméthamine / sulfadoxine était tératogène chez le rat lorsqu'elle était administrée à des doses hebdomadaires d'environ 12 fois 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