

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. NOM DU MÉDICAMENT

G-COSPE®

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 500 mg de sulfadoxine et 25 mg de pyriméthamine.

Chaque comprimé contient également 20 mg de lactose monohydraté

Pour une liste complète des excipients, voir la section 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Pastilles rondes blanches, gaufrées avec "SP" sur les deux côtés et une ligne de score sur un côté

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

G-COSPE est indiqué pour le traitement préventif intermittent du paludisme lors de la première ou de la deuxième grossesse dans le cadre des soins prénatals, dans les zones de transmission modérée à élevée du paludisme en Afrique.

G-COSPE est également indiqué dans 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 zones de transmission modérée à élevée du paludisme d'Afrique (taux annuel d'inoculation entomologique ≥ 10), où l'association sulfadoxine et pyriméthamine est encore efficace (prévalence de la mutation Pfdhps 540 de $\leq 50\%$).

Il faut tenir compte des directives officielles les plus récentes sur l'utilisation des agents antipaludiques et des informations locales (y compris les profils de résistance).

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

4.2 Posologie et mode d'administration

Traitement préventif intermittent du paludisme pendant la grossesse

G-COSPE doit également être administré sous forme de traitement sous surveillance directe (DOT) de trois comprimés donnant la dose totale requise de 1500 mg/75mg de sulfadoxine/pyriméthamine.

Les doses doivent être administrées à chaque visite de soins prénatals (ANC) prévue, du début du deuxième trimestre jusqu'à l'accouchement, à condition que les doses de G-COSPE soient administrées à au moins un mois d'intervalle. L'OMS recommande un calendrier d'au moins quatre visites de soins prénatals pendant la grossesse. L'objectif est de s'assurer qu'au moins trois doses de G-COSPE sont reçues pendant la grossesse.

Traitement préventif intermittent chez le nourrisson

Le traitement est administré 3 fois au cours de la première année de vie, à l'âge de 10 semaines, 14 semaines et 9 mois environ, ce qui correspond au calendrier de vaccination de routine du Programme élargi de vaccination (PEV).

Le dosage correct de G-COSPE dépend du poids de l'enfant.

Les enfants pesant 5 kg ou plus doivent recevoir un demi-comprimé

Pour les enfants pesant moins de 5 kg, les ajustements de dose appropriés ne peuvent pas être effectués et d'autres formulations doivent être utilisées.

Mode d'administration

Comprimés pour administration orale.

G-COSPE peut être administré à jeun ou avec de la nourriture.

Pour l'utilisation chez les nourrissons, les comprimés peuvent être écrasés et ajoutés à une petite quantité de nourriture semi-solide ou de liquide, le tout devant être consommé immédiatement.

Si l'enfant vomit la dose dans les 30 minutes, il faut le laisser se reposer pendant 10 minutes et lui administrer une dose de remplacement.

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

4.3 Contre-indications

G-COSPE est contre-indiqué chez les patients présentant :

- 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
- Anémie mégaloblastique documentée due à une carence en folates.

4.4 Avertissements spéciaux et précautions d'emploi

En cas d'éruptions cutanées, de cytopénie ou de surinfection bactérienne ou fongique, l'utilisation de G-COSPE doit être interrompue. Il convient d'être prudent lors de l'administration répétée de G-COSPE aux patients souffrant de dyscrasie sanguine et à ceux souffrant d'insuffisance rénale et hépatique, 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 association avec le G-COSPE. L'acide folique à une dose quotidienne égale ou supérieure à 5 mg ne doit pas être administré en même temps que le G-COSPE car cela contrecarre son efficacité en tant qu'antipaludique.

Maladie aiguë

G-COSPE ne doit pas être administré si l'enfant souffre d'une maladie aiguë. Si l'enfant est atteint de paludisme, un traitement spécifique doit être administré conformément aux récentes directives officielles.

Augmentation des effets indésirables

Pour éviter des effets excessifs, G-COSPE ne doit pas être administré si le patient :

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

Réactions d'hypersensibilité

En raison d'un risque rare de réactions d'hypersensibilités évêes (voir rubrique 4.3), le traitement par G-COSPE doit être arrêté en cas de développement d'une éruption cutanée ou d'une réaction urticarienne.

Excipients

G-COSPE contient du lactose monohydraté. Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit total en lactase ou de malabsorption du glucose-galactose peuvent présenter des symptômes d'intolérance.

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 G-COSPE avec le triméthoprim, ou le sulfaméthoxazole/triméthoprim, ou un autre sulfamide peut augmenter les effets secondaires hématologiques et le risque de réactions cutanées évêes. L'utilisation concomitante doit donc être évitée.

Le risque d'effets indésirables hépatiques et hématologiques peut augmenter si G-COSPE est administré

avec d'autres médicaments présentant une toxicité hépatique ou hématologique.

4.6 Fertilité grossesse et allaitement

Grossesse

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

La sulfadoxine/pyriméthamine 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 2nd ou 3rd trimestres de la grossesse, G-COSPE peut être utilisé pour un traitement préventif intermittent pendant la grossesse.

Allaitement maternel

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 précédentes, les sulfamides sont compatibles avec l'allaitement.

G-COSPE peut être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

Aucune donnée humaine concernant l'effet de G-COSPE 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 et à utiliser des machines

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

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables légers associés à la sulfadoxine/pyriméthamine 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 de taille 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 plénitude

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, érythème noueux 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 anaphylactoides.

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

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 professionnels de la santé sont invités à signaler tout effet indésirable suspecté au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ou, s'il existe, via le système national de notification.

4.9 Overdose

Symptômes : céphalées, anorexie, nausées, vomissements, agitation, convulsions, modifications 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 l'administration de liquides ; une benzodiazépine parentérale, de la phénytoïne ou un barbiturique peuvent être administrés en cas de convulsions. Les fonctions hépatiques et rénales 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 depuis longtemps. 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 sulfadoxine/pyriméthamine.

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 sulfadoxine/pyriméthamine, par rapport à deux doses, augmentaient le poids moyen à la naissance d'environ 56 g (IC 95 %, 29-83), réduisaient le nombre de nourrissons de 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 basés 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 et contrôlées par placebo, menées dans des zones de transmission modérée à élevée du paludisme, a montré que l'utilisation de la sulfadoxine/pyriméthamine dans le traitement préventif intermittent du paludisme chez les nourrissons dérivés par le 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 personnelle contre le paludisme clinique pendant une période d'environ 35 jours après l'administration de chaque dose.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption de G-COSPE

Les caractéristiques d'absorption de G-COSPE ont été déterminées après administration de trois (3) comprimés chez des volontaires sains à l'état de jeûne, comme suit :

Variable pharmacocinétique	Valeur moyenne (± écart-type)	
	Pyriméthamine	Sulfadoxine
Concentration maximale (C _{max})	0,55 (0,07) µg/mL	183 (18) µg/mL
L'aire sous la courbe (AUC _{0-72h}), une mesure de l'étendue de l'absorption.	29,8(3,4) µg.h/mL	11037(1142) µg.h/mL
Temps pour atteindre la concentration maximale (t _{max}) [#]	5.5 (1.0 - 10.0) h	5.5 (4.0 - 48.0) h

#Médiane (fourchette)

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 cliniques

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

Carcinogène

La pyriméthamine ne s'est pas révélée cancérogène 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 traités 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 sulfadoxine/pyriméthamine. Le taux de gestation des rats femelles n'a pas été affecté après un traitement à la dose 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 sulfadoxine/pyriméthamine s'est révélée tératogène chez les rats lorsqu'elle était administrée à des doses hebdomadaires environ 12 fois supérieures à la dose normale chez l'homme.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Lactose monohydraté, hypromellose, glycolate d'amidon de sodium, cellulose microcristalline, laurylsulfate de sodium, stéarate de magnésium, amidon de maïs et hypromellose.

6.2 Incompatibilités

Non applicable.

6.3 Durée de conservation

36 mois

6.4 Précautions particulières pour le stockage

Ne pas stocker à plus de 30 °C. Conservez les comprimés sous blisters dans la boîte ou le carton fourni.

6.5 Nature et contenu de l'emballage

3 comprimés sont emballés dans une carte blister en PVC/Alu.

Taille des paquets :

- 1 blister par boîte,
- 10 blisters par boîte,
- 50 blisters par boîte,
- 100 blisters par boîte.

Les comprimés sont conditionnés dans un flacon HDPE avec un bouchon en polypropylène avec joint à induction contenant de gel de silice déshydratant.

Taille des paquets :

100 comprimés par flacon

1000 comprimés par flacon

6.6 Classification

Liste I, ce médicament est uniquement sous prescription médicale. Respectez les doses prescrites.

7. Fabricant

Guilin Pharmaceutical Co. Ltd.

No. 43 Qilidian Road

Guilin, Guangxi Chine, 541004

Tél. N°: +86 773 3675033

N° de fax : +86 773 3678692

Courriel : ra@guilinpharma.com

8. NUMÉRO DE RÉFÉRENCE OMS (Programme de préqualification de l'OMS)

MA113

9. DATE DE PREQUALIFICATION

31 octobre 2018

10. DATE DE RÉVISION DU TEXTE

Juin 2022