

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

COFANTRINE® Adultes

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Artéméther.....80 mg

Luméfantrine.....480 mg

Excipients : glycolate sodique d'amidon (20,00 mg), cellulose microcristalline (43,00 mg), alcool isopropylique, povidone (K-30) (7,20 mg), talc purifié (9,20 mg), acide stéarique (4,00 mg), silice colloïdale anhydre (2,40 mg), crospovidone (18,00 mg), WT-01115 wincoat couleur jaune (5,00 mg), dichlorométhane.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

COFANTRINE® Adultes est indiqué pour le traitement des infections paludiques non compliquées avec *Plasmodium falciparum*, y compris les infections par des formes mixtes impliquant *P. falciparum* et le traitement des infections résistantes à la plupart des autres médicaments antipaludiques. *Plasmodium falciparum* est un parasite, qui s'insère à l'intérieur des globules rouges.

COFANTRINE® Adultes est indiqué uniquement chez l'adulte.

4.2. Posologie et mode d'administration

Les comprimés doivent être pris avec de la nourriture ou des boissons riches en matières grasses comme le lait.

En cas de vomissements moins de 1 heure après la prise de COFANTRINE® Adultes, la dose doit être prise à nouveau. Si nécessaire, demandez des comprimés complémentaires à votre pharmacien.

Le premier jour, prendre la deuxième dose 8 heures après la première. Le deuxième et troisième jour prendre une dose deux fois par jour, une dose le matin et une dose le soir, comme indiqué dans le tableau suivant :

Poids de l'adulte	Nombre de comprimés recommandés					
	1 ^e jour		2 ^e jour		3 ^e jour	
≥ 35 kg	0 h	8 h	Matin	Soir	Matin	Soir
		1	1	1	1	1

4.3. Contre-indications

- Allergique (hypersensible) à l'artéméther, à la luméfantrine ou à tout autre composant de COFANTRINE® Adultes.

- Forme grave de paludisme qui a touché les parties du corps comme le cerveau, les poumons ou les reins.

4.4. Mises en garde et précautions d'emploi

Faites attention avec COFANTRINE® Adultes :

- Si vous avez des antécédents familiaux de mort subite en raison de problème cardiaque ou si un membre de votre famille est né avec des problèmes cardiaques;
- Si vous avez une maladie cardiaque telle que le changement de votre rythme cardiaque ou un signal anormal électrique appelé «l'intervalle QT», un ralentissement du rythme cardiaque ou une maladie cardiaque grave;
- Si vous avez une insuffisance rénale ou hépatique sévère;
- Si vous prenez ou avez pris d'autres médicaments pour le traitement du paludisme. Si vous avez un taux bas d'électrolytes dans le sang, tels que le potassium et le magnésium;
- Si vous prenez les médicaments suivants: flécaïnide, métoprolol, imipramine, amitriptyline, clomipramine, certains antibiotiques (macrolides, fluoroquinolones, imidazole), agents antifongiques triazolés, terfénadine, astémizole et cisapride.

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

Prévenez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez ou avez récemment pris un des médicaments suivants ou d'autres, y compris les médicaments vendus sans ordonnance :

- Si vous prenez d'autres médicaments pour traiter le paludisme, comme l'artéméther (potentialise l'activité d'autres antipaludiques);
- Médicaments utilisés pour traiter les problèmes de rythme cardiaque tels que la flécaïnide ou le métoprolol;
- Les médicaments utilisés pour traiter la dépression tels que l'imipramine, l'amitriptyline ou la clomipramine;
- Antibiotiques (macrolides, fluoroquinolones, imidazole) et antifongiques triazolés;
- Antihistaminiques non-sédatifs tels que la terfénadine, astémizole;
- Cisapride, utilisé pour stimuler le système digestif, par exemple dans le traitement de la constipation et le reflux gastro-œsophagien.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse : Il est conseillé de ne pas utiliser COFANTRINE® au cours du premier trimestre de la grossesse, cependant en tenant compte des risques du paludisme pour la vie de la mère et du fœtus, il peut être nécessaire de mettre en place un traitement avec COFANTRINE®, dans le cas où aucun autre traitement n'est disponible.

Allaitement: COFANTRINE® adultes ne doit pas être pris pendant l'allaitement. En raison de la longue demi vie d'élimination de la luméfántrine, il est recommandé que l'allaitement ne puisse pas commencer jusqu'au moins une semaine après l'arrêt de traitement.

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

L'usage et la conduite des machines sont déconseillés car des vertiges et des signes de fatigues ont été constatés chez certaines personnes.

4.8. Effets indésirables

Certains effets secondaires peuvent être graves et nécessiter une prise en charge médicale immédiate :

Rares (chez moins de 1 patient sur 1000)

Si apparition d'une éruption cutanée, gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficultés à avaler ou à respirer, prévenez immédiatement votre médecin. Ce sont les signes d'une réaction allergique.

Autres effets secondaires:

Très fréquents (affecte plus de 1 patient sur 10)

Accélération du rythme cardiaque, maux de tête, étourdissements, toux, vomissements, douleurs à l'estomac, sensation de malaise (nausées), douleurs musculaires ou articulaires, perte d'appétit, faiblesse générale, fatigue, troubles du sommeil.

Fréquents (chez moins de 1 patient sur 10)

Contractions musculaires involontaires (parfois accompagnés de spasmes rapides), troubles du rythme cardiaque (de l'intervalle QT), symptômes inexplicables persistants tels que des nausées, des problèmes d'estomac, perte d'appétit ou fatigue, faiblesse inhabituelle (signes de problèmes de foie), diarrhée, démarche anormale, picotement ou engourdissement des mains et des pieds, démangeaisons ou éruption cutanée, insomnie.

Peu fréquents (affecte moins de 1 patient sur 100)

Incapacité à coordonner les mouvements, diminution de la sensibilité de la peau, somnolence, démangeaisons.

4.9. Surdosage

En cas de surdosage accidentel, s'il vous plaît parlez-en à votre médecin ou pharmacien.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : ANTIPARASITAIRES, Antipaludéens. Code ATC : P01BF01.

A l'instar des autres médicaments antipaludiques (quinine, méfloquine halofantrine), la luméfántrine appartient à la famille des aryle-alcools aminés. Le site d'action antiparasite des deux composants est la vacuole alimentaire du parasite palustre. Là, ils interfèreraient avec le processus de polymérisation qui convertit la héméine, un intermédiaire toxique de la dégradation de l'hémoglobine, en hémozoïne, un pigment malarique non toxique. L'artéméther de son côté pourrait générer des métabolites réactifs toxiques par une interaction entre son pont peroxyde et le fer de l'hème. L'artéméther comme la luméfántrine ont une action secondaire inhibitrice sur la synthèse d'acides nucléiques et de protéines.

Les données issues des études in vitro et in vivo montrent que COFANTRINE[®] adultes n'induit pas de résistance.

L'activité antipaludique propre à l'artéméther et la luméfántrine, est renforcée par leur association dans COFANTRINE[®] adultes, laquelle a pu montrer une potentialisation des effets schizonticides sanguins.

Dans les études cliniques, COFANTRINE[®] adultes a montré une bonne efficacité dans les régions de résistance connue à la chloroquine ainsi que dans les régions de multirésistances (Thaïlande). De nombreuses études in vitro sur des isolats de parasites reproduits en laboratoire ainsi que sur des parasites fraîchement prélevés lors d'infections de différentes régions palustres endémiques, ont montré une synergie marquée des deux composants. Les résultats des études cliniques comparatives indiquent que COFANTRINE[®] adultes induit également une clairance plus rapide des gamétocytes que les antipaludiques non artémisininiques.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

La caractérisation pharmacocinétique de COFANTRINE[®] adultes est limitée par l'absence d'une formulation intraveineuse et par la variabilité inter et intra-individuelle très élevée des concentrations plasmatiques de l'artéméther et de la luméfántrine, ainsi que des paramètres pharmacocinétiques qui en découlent (AUC, C_{max}).

Absorption

L'artéméther est absorbé très rapidement, le pic de concentration plasmatique étant obtenu 2 h environ après la prise. L'absorption de la luméfántrine, un composé hautement lipophile, débute après un délai pouvant atteindre 2 h; le pic de concentration plasmatique est atteint en 6 à 8 h environ après la prise. Les aliments améliorent l'absorption de l'artéméther et de la luméfántrine: chez les volontaires sains, la biodisponibilité relative de l'artéméther a plus que doublé et celle de la luméfántrine a été majorée de 16 fois après un repas à haute teneur lipidique, comparée à une prise à jeun. Il a été également démontré que les aliments augmentent l'absorption de la luméfántrine chez les patients souffrant de paludisme, bien qu'à un niveau moins important (environ le double), très probablement en raison de la plus faible teneur en lipides des aliments pris par des patients en crise aiguë de paludisme. Les données d'interaction alimentaire disponibles indiquent que l'absorption de la luméfántrine à jeun est très faible, vraisemblablement moins de 10% de la dose. Les patients devront être encouragés vivement à prendre leur médicament avec un repas normal dès que les aliments peuvent être tolérés.

Distribution

L'artéméther et la luméfántrine se lient tous deux in vitro de façon importante aux protéines plasmatiques humaines (respectivement 97.9% et 99.9%). Des taux de liaison comparables ont été observés chez l'animal.

La distribution n'a pas été explorée davantage chez l'homme. Chez le rat, l'artéméther est bien distribué dans l'organisme, avec une certaine affinité pour le tissu adipeux brun et les glandes surrénales. Par contre, la luméfántrine présente une affinité pour le tissu adipeux et glandulaire, et à un certain degré pour les poumons, la rate (en raison d'une élimination lente du tissu lymphoïde) et la moelle osseuse.

Métabolisme

L'artéméther est métabolisé de façon rapide et importante (effet de premier passage hépatique substantiel). Les microsomes hépatiques humains métabolisent

l'artéméther en son principal métabolite biologiquement actif, la dihydroartémisinine (déméthylation), principalement grâce à l'enzyme CYP3A4/5. Ce métabolite a également été décelé chez l'homme in vivo.

La luméfantrine est N-débutylée au sein des microsomes hépatiques humains, principalement par le CYP3A4. In vivo chez l'animal (le chien et le rat), la glucuroconjugaison de la luméfantrine a lieu directement et après biotransformation oxydative. In vitro, la luméfantrine inhibe de manière significative l'activité du CYP2D6 aux concentrations plasmatiques thérapeutiques.

Élimination

L'artéméther est rapidement éliminé du plasma avec une demi-vie d'élimination d'environ 2 h. La luméfantrine est éliminée très lentement, avec une demi-vie terminale de 2 à 3 jours chez le volontaire sain, et de 4 à 6 jours chez le patient atteint de paludisme à falciforme. Les caractéristiques démographiques telles que le sexe et le poids semblent n'avoir aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique

de **COFANTRINE[®]** adulte.

On ne dispose d'aucune donnée concernant l'élimination urinaire chez l'homme. Chez le rat et chez le chien, il n'a pas été décelé d'artéméther inchangé dans les fèces ni dans les urines en raison de son métabolisme rapide et élevé lors de son premier passage hépatique. Cependant, quelques métabolites (non caractérisés chimiquement plus avant) ont été décelés tant dans les fèces que dans les urines. La luméfantrine est éliminée par la bile chez le rat et chez le chien, son excrétion principale étant fécale. Après administration orale chez le rat et le chien, la récupération qualitative et quantitative des métabolites dans la bile et les fèces a été relativement faible, la plus grande partie de la dose ayant été recouverte sous forme de molécules mères.

Cinétique dans les situations cliniques particulières

Aucune étude pharmacocinétique particulière n'a été effectuée chez des patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique, chez les enfants ou chez les personnes âgées. En ce qui concerne les concentrations plasmatiques de luméfantrine, il semble que chez les enfants, en raison des patients de ce groupe d'âge inclus dans les études cliniques, aucune augmentation du risque d'échec thérapeutique ou d'effets indésirables ne soit présente.

RÉSISTANCE ET RECRUESCENCE

Il n'a pas été observé de résistance des Plasmodium à l'artéméther. Il est peu susceptible qu'elle se produise en raison du mécanisme spécifique de l'action qui est très cytotoxique pour les Plasmodium (ouverture d'un pont en peroxyde). Une résistance apparente est parfois notée mais elle est principalement due aux couvées multiples des Plasmodium qui se développent à différentes heures chez le même patient. Dans des études commandées, la recrudescence n'excède pas 10%. En cas de recrudescence (rénale ou évidente), un nouveau traitement complet de trois jours est recommandé.

5.3. Données de sécurité préclinique

Sans objet

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Glycolate sodique d'amidon (20,00 mg), cellulose microcristalline (43,00 mg), alcool isopropylique, povidone (K-30) (7,20 mg), talc purifié (9,20 mg), acide stéarique (4,00 mg), silice colloïdale anhydre (2,40 mg), crospovidone (18,00 mg), WT-01115 wincoat couleur jaune (5,00 mg), dichlorométhane.

6.2. Incompatibilités

Sans objet

6.3. Durée de conservation

3 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver en dessous de 30°C à l'abri de la lumière et de l'humidité.
Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

6 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium)

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

IMEX PHARMA
Rose Belle Business Park,
Rose Belle,
Mauritius

8. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE :

28/11/2017

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I