

COARSUCAM™

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT :

COARSUCAM 25mg/67.5mg

Artésunate, amodiaquine

Comprimé

COARSUCAM 50mg/135mg

Artésunate, amodiaquine

Comprimé

COARSUCAM 100mg/270mg

Artésunate, amodiaquine

Comprimé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

COARSUCAM 25 mg/67,5 mg : comprimé contenant 25 mg d'artésunate et 88,16 mg de chlorhydrate d'amodiaquine (soit 67,5 mg d'amodiaquine base)

COARSUCAM 50 mg/135 mg : comprimé contenant 50 mg d'artésunate et 176,32 mg de chlorhydrate d'amodiaquine (soit 135 mg d'amodiaquine base).

COARSUCAM 100 mg/270 mg : comprimé contenant 100 mg d'artésunate et 352,64 mg de chlorhydrate d'amodiaquine (soit 270 mg d'amodiaquine base).

Les excipients sont énumérés à la section 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

COARSUCAM 25 mg/67,5 mg est un comprimé rond, bicouche : une couche est jaune, l'autre est blanche à légèrement jaune, avec une barre de cassure, gravé « AS » sur une face et « 25 » sur l'autre.

COARSUCAM 50 mg/135 mg est un comprimé rond, bicouche : une couche est jaune, l'autre est blanche à légèrement jaune, avec une barre de cassure, gravé « AS » sur une face et « 50 » sur l'autre.

COARSUCAM 100 mg/270 mg est un comprimé rond, bicouche : une couche est jaune, l'autre est blanche à légèrement jaune, avec une barre de cassure, gravé « AS » sur une face et « 100 » sur l'autre.

4. DONNÉES CLINIQUES

INDICATION THÉRAPEUTIQUE

Lors de la prescription de COARSUCAM, il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antipaludiques (voir 4.4 et 5.1).

COARSUCAM est indiqué dans le traitement des crises de paludisme non compliqué à *P. falciparum*, sensible au produit.

4.2. POSOLOGIE et MODE D'ADMINISTRATION

Voie orale

La dose théorique d'artésunate et d'amodiaquine doit être adaptée au poids corporel comme suit : 4 mg/kg d'artésunate et 10 mg/kg d'amodiaquine base une fois par jour pendant 3 jours.

La posologie de COARSUCAM peut cependant être adaptée en fonction du poids corporel ou de l'âge selon le tableau posologique suivant, correspondant à des doses effectivement administrées comprises entre 2 et 10mg/kg pour l'artésunate et, 7,5 et 15 mg/kg pour l'amodiaquine :

Intervalle de poids (intervalle d'âge approximatif)	produit	1^{er} jour de traitement	2^{ème} jour de traitement	3^{ème} jour de traitement
≥4,5 kg à <9 kg (2 à 11 mois)	Coarsucam 25 mg/67,5 mg blister de 3 cps	1 comprimé	1 comprimé	1 comprimé
≥9kg à <18kg (1 à 5 ans)	Coarsucam 50 mg/135 mg blister de 3 cps	1 comprimé	1 comprimé	1 comprimé
≥18kg à <36kg (6 à 13 ans)	Coarsucam 100 mg/270 mg blister de 3 cps	1 comprimé	1 comprimé	1 comprimé
≥ 36kg (14 ans et plus)	Coarsucam 100 mg/270 mg blister de 6 cps	2 comprimés	2 comprimés	2 comprimés

Les comprimés doivent être avalés avec de l'eau. Chez les enfants en bas âge, les comprimés peuvent être écrasés et administrés avec de l'eau.

En cas de vomissement dans la demi-heure suivant la prise, une nouvelle dose de COARSUCAM doit être administrée. Si les vomissements se poursuivent, il faut envisager de recourir à un traitement destiné aux formes sévères de paludisme.

4.3. CONTRE-INDICATIONS

COARSUCAM

Hypersensibilité aux principes actifs ou à l'un des excipients.

Amodiaquine

- Antécédent d'atteinte hépatique au cours d'un traitement par amodiaquine.
- Antécédent de réaction hématologique au cours d'un traitement par amodiaquine.
- Rétinopathie (en cas de traitement fréquent).

4.4. MISES EN GARDE SPÉCIALES ET PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'EMPLOI

Il convient de respecter les recommandations officielles sur la bonne utilisation des antipaludiques.

COARSUCAM

COARSUCAM n'a pas été évalué dans le traitement des formes compliquées de paludisme et n'est donc pas recommandé.

COARSUCAM n'a pas été évalué dans le traitement du paludisme à *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae* ou *Plasmodium ovale* et n'est par conséquent pas recommandé.

COARSUCAM n'a pas été évalué dans la prévention du paludisme et n'est donc pas recommandé.

COARSUCAM n'a pas été spécifiquement étudié chez les patients atteints de thalassémie ou de drépanocytose.

En l'absence d'études cliniques spécifiques, la prudence est de mise chez les patients présentant une insuffisance rénale ou une atteinte hépatique.

Amodiaquine

La toxicité (agranulocytose, hépatotoxicité) de l'amodiaquine utilisée au long cours (prophylaxie) a été observée. Il n'est pas démontré que cette toxicité puisse se développer après des cycles de traitement curatif réitéré.

Il convient de surveiller attentivement toute apparition de symptômes évoquant:

- Une hépatite en phase pré-ictérique, *a fortiori* un ictère ;
- Une agranulocytose (suggérée par exemple par un tableau clinique associant hyperthermie et/ou angine et/ou ulcérations buccales).

De tels symptômes imposent :

- l'arrêt immédiat du traitement,
- le contrôle immédiat des fonctions hépatiques et (ou) de l'hémogramme.

La poursuite du traitement par l'amodiaquine dans ces situations majore les risques de mortalité.

Des prolongations significatives des intervalles P, PQ, QRS et QTc ont été observées après administration de 30 et 35 mg/kg d'amodiaquine base pendant 3 jours mais sans corrélation avec les taux plasmatiques de monodesethylamodiaquine, ni association à des événements cliniques. Il convient d'être prudent lors de l'administration chez des patients ayant reçu récemment un autre antipaludique pouvant avoir des effets indésirables cardiovasculaires (quinine, quinidine, halofantrine, lumefantrine, mefloquine) ou chez les patients sous traitement cardiovasculaire (voir section 4.9 surdosage).

4.5. INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MÉDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTIONS

Artésunate

Aucune interaction pharmacocinétique n'a été identifiée avec d'autres antipaludiques majeurs. Il existe un risque théorique qu'une interaction pharmacodynamique avec la desferrioxamine puisse atténuer l'activité antipaludique de l'artésunate.

Amodiaquine

Des cas d'agranulocytose et d'hépatite ont été rapportés après utilisation d'amodiaquine (voir la section 4.8). C'est pourquoi la prudence s'impose en cas de prescription conjointe d'amodiaquine et de médicaments présentant une toxicité hépatique et/ou hématologique potentielle.

COARSUCAM

En l'absence de donnée d'efficacité et de tolérance, l'administration concomitante de COARSUCAM avec d'autres antipaludiques n'est pas recommandée.

La prudence s'impose en cas de prescription conjointe de COARSUCAM et de médicaments présentant une toxicité hépatique et/ou hématologique potentielle (voir la section 4.8).

En l'absence de données cliniques, l'administration concomitante de COARSUCAM et de médicaments inhibiteurs des cytochromes CYP 2A6 (méthoxsalen, pilocarpine ou tranlycypromine par exemple) et/ou 2C8 (triméthoprim, ritonavir, kétoconazole, montélukast ou gemfibrozil par exemple) n'est pas recommandée (voir la section 5.2).

Bien qu'aucune interaction pharmacocinétique n'ait été mise en évidence, l'amodiaquine et la déséthylamodiaquine inhibent le CYP 2D6 *in vitro* ce qui pourrait induire des interactions cliniquement significatives avec certains β -bloquants, antidépresseurs et antipsychotiques.

4.6. GROSSESSE ET ALLAITEMENT

Grossesse :

Le paludisme est connu pour être particulièrement dangereux au cours de la grossesse. Le rapport bénéfice/risque pour la mère et le fœtus doit être évalué par le prescripteur.

- ***Artésunate***

Des études de développement embryofœtal récemment publiées, menées chez le Rat et le Lapin, tendent à indiquer une faible incidence des malformations cardiovasculaires et des anomalies du squelette, à des doses proches des doses embryolétales, mais révèlent une embryotoxicité du produit à partir de 6 mg/kg/jour. (Voir la section 5.3)

Les données portant sur un nombre limité de grossesses exposées n'indiquent aucun effet indésirable des dérivés de l'artémisinine sur la grossesse ou sur la santé du fœtus/nouveau-né.

- Amodiaquine

La sécurité d'emploi de l'amodiaquine chez la femme enceinte n'a pas été établie de manière définitive bien qu'aucun potentiel tératogène ne soit apparu au terme de nombreuses années d'utilisation du produit.

- COARSUCAM

Au vu des données qui précèdent :

Au cours du premier trimestre de la grossesse, COARSUCAM ne doit pas être utilisé sauf si son administration est impérative, c'est-à-dire si ce traitement permet de sauver la vie de la mère et si aucun autre antipaludique n'est adapté ou toléré.

Lors des 2^e et 3^e trimestres de la grossesse, COARSUCAM peut être utilisé avec prudence, uniquement si les autres antipaludiques sont inadaptés.

Allaitement :

Il n'existe aucune donnée sur l'excrétion de COARSUCAM dans le lait maternel. La poursuite de l'allaitement peut être envisagée compte tenu du profil de tolérance du COARSUCAM.

4.7. EFFETS SUR L'APTITUDE À CONDUIRE DES VÉHICULES ET À UTILISER DES MACHINES

L'attention doit être attirée chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines sur les risques de somnolence, sensations vertigineuses et asthénie, attachés à l'emploi de ce médicament.

4.8. EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables sont classés par système organique, en fonction de leur fréquence, selon la convention suivante : très fréquents : $\geq 1/10$; fréquents : entre $\geq 1/100$ et $< 1/10$; peu fréquents : entre $\geq 1/1\ 000$ et $< 1/100$; rares : entre $\geq 1/10\ 000$ et $< 1/1\ 000$; très rares : $< 1/10\ 000$; inconnue : ne peut être estimée à partir des données disponibles.

Artésunate

La tolérance des dérivés de l'artémisinine a été évaluée par des études portant sur 8 844 patients ainsi que sur la base des études de post-commercialisation et de l'expérience enregistrée.

Classe/organe	Événements indésirables
Troubles sanguins et lymphatiques	Fréquents : neutropénie (hors agranulocytose) Peu fréquents : diminution du nombre de réticulocytes, anémie
Troubles du système nerveux	Très fréquents : céphalées, sensations vertigineuses Rares : convulsions

Classe/organe	Événements indésirables
Troubles cardiaques	Fréquents : modifications mineures de l'électrocardiogramme (augmentations de QTc et de PR), extrasystoles auriculaires, modifications non spécifiques de l'onde T.
Troubles gastro-intestinaux	Très fréquents : nausées, vomissements, douleur abdominale, diarrhées
Troubles hépato-biliaires	Peu fréquents : élévation des transaminases

Amodiaquine

Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec l'amodiaquine, notamment aux doses élevées et/ou lors des traitements prolongés :

- Troubles sanguins et lymphatiques : cas de leucopénie et de neutropénie (agranulocytose).
- Troubles du système nerveux : rares cas de neuromyopathie.
- Troubles oculaires, de type et de sévérité variables : troubles passagers de l'accommodation, opacifications cornéennes régressives à l'arrêt du traitement et, très rarement, rétinopathie irréversible justifiant un suivi ophtalmologique spécialisé.
- Troubles hépato-biliaires : cas sévères d'hépatite parfois fatale.
- Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : pigmentation ardoisée, notamment au niveau des doigts et des muqueuses.

Association libre artesunate amodiaquine

La tolérance de l'association artesunate amodiaquine a été évaluée par des études portant sur près de 4000 patients. Les études cliniques comparant l'association à l'amodiaquine seule n'ont révélé aucune preuve de toxicité accrue imputable à la co-administration d'artesunate, même sur les cellules sanguines.

La plupart des événements indésirables rapportés peuvent être des symptômes du paludisme présents lors de l'initiation du traitement. Les événements indésirables fréquemment rapportés lors des études de phase III sont énumérés ci-après :

Classe/organe	Événements indésirables
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Anorexie

Classe/organe	Événements indésirables
Troubles du système nerveux	Céphalées, sensations vertigineuses, somnolence
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Rhume, toux, grippe, bronchite, rhinite, frissons, angines
Troubles gastro-intestinaux	Nausées, vomissements, douleur abdominale, diarrhées
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané	Prurit
Troubles généraux et réactions au site d'administration	Asthénie, fièvre
Troubles sanguins et lymphatiques	Neutropénie et leucopénie asymptomatiques et réversibles
Troubles hépato-biliaires	Elévation asymptomatique des transaminases

Association fixe artesunate amodiaquine

Au cours d'une étude clinique menée au Burkina Faso chez 750 enfants (de moins de 5 ans), la tolérance de l'association fixe a été évaluée. Aucun effet indésirable inattendu n'a été observé dans cette étude comparant l'association fixe à l'association libre.

Pour les mises en garde particulières et les précautions d'emploi, voir la section 4.4.

En cas de survenue d'un effet indésirable grave ou inattendu, signalez-le au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et/ou à l'autorité de santé, selon la réglementation locale.

4.9. SURDOSAGE

En cas de suspicion de surdosage, le patient sera transféré d'urgence dans une unité spécialisée pour être surveillé en conséquence et recevoir un traitement symptomatique approprié.

Artésunate

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté à ce jour.

Amodiaquine

- La dose dangereuse d'amodiaquine ne peut être indiquée avec précision en raison du faible nombre de cas connus ; par analogie avec la chloroquine, elle peut être estimée aux environs de 2 grammes en une prise chez l'adulte.
- Symptômes : céphalées, sensations vertigineuses, troubles visuels, collapsus cardiovasculaire et convulsions, suivis d'un arrêt cardio-respiratoire brutal et précoce.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1. PROPRIÉTÉS PHARMACODYNAMIQUES

COARSUCAM

COARSUCAM est un traitement combiné à base d'artémisinine qui consiste, comme le recommande l'Organisation mondiale de la santé (OMS), en l'administration simultanée d'au moins deux schizonticides sanguins dotés de modes d'action indépendants, avec des cibles biochimiques intraparasitaires différentes.

COARSUCAM est notamment indiqué dans les zones où les taux de résistances des parasites à l'amodiaquine restent inférieurs aux niveaux recommandés.

Artésunate : Antipaludique (Code ATC : P01BE03).

L'artésunate est un dérivé hémisuccinate de la dihydroartémisinine, elle-même obtenue par réduction de l'artémisinine, un endoperoxyde de sesquiterpène lactone extrait d'une plante utilisée en médecine traditionnelle chinoise, connue sous le nom d'armoise annuelle (*Artemisia annua*).

Le mécanisme d'action chimique de l'artésunate, largement étudié, est clairement établi. Le pont endoperoxyde de l'artésunate est fractionné par l'hème à l'intérieur de l'érythrocyte infecté, donnant lieu à de l'oxygène singulet. Les protéines parasitaires sont ainsi alkylées, notamment dans les structures membranaires, provoquant la mort des parasites.

Les expériences *in vitro* sur *P. falciparum* ont montré que les dérivés de l'artémisinine sont actifs sur un large spectre du cycle parasitaire, allant du stade anneau, relativement inactif, aux schizontes tardifs. L'activité schizonticide et gamétocytocide de l'artésunate administré per os a été démontrée *in vivo*, aussi bien sur des souches chloroquino-sensibles de *Plasmodium* (*P. berghei* chez la souris et *P. knowlesi* chez le singe) que sur des souches chloroquino-résistantes (*P. berghei* chez la souris).

In vitro, l'artésunate se révèle inactif contre les formes extra-érythrocytaires, les sporozoïtes, les schizontes hépatiques ou les mérozoïtes.

Dans tous les modèles animaux étudiés, quelle que soit la souche ou la dose testée, lorsqu'il est administré par voie orale, l'artésunate agit toujours plus rapidement que la chloroquine per os ou la quinine en intraveineux. Chez des macaques (modèle animal le plus proche de l'homme) infectés par une souche chloroquino-résistante de *P. knowlesi*, la guérison a été obtenue avec la même dose d'artésunate et de quinine.

Les études de pharmacologie générale ont montré que dans les modèles animaux étudiés, l'artésunate, administré à une dose au moins égale à 50 fois la dose thérapeutique utilisée chez l'homme, reste sans effet sur le système nerveux central, l'appareil cardiovasculaire et le système respiratoire.

Amodiaquine Antipaludique (Code ATC : P01BA06).

L'amodiaquine est un antipaludique de synthèse de la famille des amino-4-quinoléines. Son activité se caractérise par une action schizonticide sur *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale* et *Plasmodium malariae*. C'est pourquoi il est utilisé pour traiter les formes aiguës par destruction des parasites intra-érythrocytaires.

Le mécanisme d'action des dérivés des amino-4-quinoléines sur *Plasmodium* n'est pas totalement élucidé. Il est néanmoins reconnu que ces dérivés, dont fait partie l'amodiaquine, pénètrent dans les érythrocytes infestés d'une manière spécifique et empêchent le parasite de polymériser l'hème en un produit insoluble appelé l'hémozoïne, ce qui conduit à la mort du parasite.

Les souches de *Plasmodium falciparum* résistantes aux amino-4-quinoléines (chloroquine, amodiaquine) sont présentes dans de nombreuses zones géographiques et leur distribution évolue constamment. L'amodiaquine reste cependant active sur de nombreuses souches de *P. falciparum* chloroquino-résistantes.

5.2. PROPRIÉTÉS PHARMACOCINÉTIQUES

Artésunate

- **Absorption**

Les paramètres pharmacocinétiques des dérivés de l'artémisinine en dose unique ne sont pas modifiés par la prise de nourriture.

Après administration orale, l'absorption est rapide et suivie d'une transformation majeure en dihydroartémisinine (DHA).

Après administration orale d'artésunate, une augmentation significative de la C_{max} et de l'aire sous la courbe (AUC) de la DHA a été observée chez des patients atteints de paludisme comparativement aux sujets sains, mais le délai nécessaire pour atteindre ces concentrations et l'élimination ultime du métabolite n'ont pas varié.

- **Distribution**

L'organe cible de l'artésunate est l'érythrocyte, avec une accumulation préférentielle dans les érythrocytes infestés par *Plasmodium falciparum*. Les études *in vitro* ont montré que l'accumulation de DHA était 300 fois plus élevée que dans les érythrocytes non infestés.

Chez l'homme, l'artésunate se fixe faiblement aux protéines.

- **Métabolisme**

L'artésunate est largement métabolisé. Son principal métabolite, la DHA, est le dérivé le plus actif de l'artémisinine.

Après administration orale ou intraveineuse, l'artésunate est transformé en DHA par les estérases sanguines et par certains cytochromes hépatiques, notamment le CYP2A6. La DHA est alors éliminée après glucuroconjugaison.

Aucune interaction significative entre l'artésunate et certains autres antipaludiques (pyronaridine, chloroquine, amodiaquine) n'a été mise en évidence par les études *in vitro* ou *in vivo* (proguanil-

atovaquone). Dans les tests *in vitro* effectués en présence de microsomes hépatiques humains, l'artésunate n'inhibe pas significativement la formation de carboxy-méfloquine mais s'oppose à la formation de carboxy-primaquine.

- **Élimination**

L'excrétion de l'artésunate chez l'homme n'a pas été totalement étudiée. Les données précliniques tendent à indiquer que l'artésunate est presque totalement métabolisé puisque moins de 1% de la dose administrée est retrouvée sous forme inchangée (urines, fèces et bile).

Amodiaquine

- **Absorption**

Après administration orale chez des sujets sains, l'amodiaquine est rapidement absorbée et transformée en son principal métabolite actif, la déséthylamodiaquine.

- **Distribution**

Les études *in vitro* ont montré que le métabolisme oxydatif de l'amodiaquine conduit à la formation de deux intermédiaires, la semi-quinonéimine et la quinonéimine, qui se fixent de manière irréversible aux protéines, notamment aux enzymes microsomales hépatiques de l'homme et de la souris.

La monodéséthylamodiaquine, le principal métabolite de l'amodiaquine, est principalement trouvée dans le sang, à des concentrations très supérieures à celles de l'amodiaquine inchangée. Sa concentration dans le sang total est 4 à 6 fois plus élevée que dans le plasma. Cette substance est présumée être le seul dérivé contribuant significativement à l'activité antipaludique dans le sang.

- **Métabolisme**

L'amodiaquine est métabolisée par déséthylation, oxydation et glucuroconjugaison. Le métabolisme de premier passage hépatique est élevé et la monodéséthylamodiaquine est la source première de l'activité antiparasitaire. La principale voie métabolique de l'amodiaquine conduisant à la monodéséthylamodiaquine passe par l'isoenzyme du cytochrome CYP 2C8.

- **Élimination**

L'amodiaquine est éliminée principalement par biotransformation, environ 2% seulement étant excrétés dans l'urine sous forme inchangée.

L'excrétion urinaire sur 7 jours de la monodéséthylamodiaquine et d'un métabolite inconnu représente au total environ 8,5% de la dose administrée.

Interaction artésunate-amodiaquine

L'administration d'une dose unique des produits en association n'a pas d'impact significatif sur les caractéristiques pharmacocinétiques des molécules mères ou de leurs métabolites.

Association artésunate-amodiaquine

Les paramètres pharmacocinétiques de l'amodiaquine (AQ), de la déséthyl-amodiaquine (Déséthyl AQ), de l'artésunate (AS) et de la dihydroartémisinine (DHA), après administration de 2 comprimés de COARSUCAM (soit une dose totale de 200 mg d'artésunate et 540 mg d'amodiaquine base) chez des volontaires sains (n=32) sont résumés dans le tableau suivant :

	AQ	Desethyl AQ	AS	DHA
Tmax (h)	1.33 ± 1.61	2.90 ± 1.63	0.42 ± 0.25	0.72 ± 0.25
Cmax (ng/ml)	9.18 ± 2.99	147.89 ± 61.3	162.93 ± 122.06	460.4 ± 175.58
AUCo-t (ng.h/ml)	65.74 ± 29.90	9947.8 ± 4312.3	89.88 ± 45.40	712.2 ± 253.35
AUCo-∞ (ng.h/ml)	89.84 ± 39.66	11451 ± 6836.7	97.82 ± 49.68	718.95 ± 257.13
T½ (h)	9.93 ± 4.18	689.18 ± 356.55	0.50 ± 0.38	1.66 ± 0.58

Population particulière

Patients atteints d'affection hépatique : Les paramètres pharmacocinétiques des dérivés de l'artémisinine ne sont pas modifiés chez des sujets atteints de cirrhose du foie.

Aucune étude spécifique n'a été menée dans ces populations avec COARSUCAM.

5.3. DONNÉES DE SÉCURITÉ PRÉCLINIQUES

Aucune étude préclinique spécifique n'a été effectuée sur la coadministration des monocomposants.

Des données précliniques ont été obtenues pour les deux composés administrés séparément.

Les principaux résultats précliniques sont rapportés ci-après.

- Toxicité générale :

Artésunate : La toxicité de l'artésunate se manifeste chez le rat et le chien après administration orale répétée de doses ≥ 50 et 82,5 mg/kg/jour, respectivement, soit 12,5 et 20,6 fois la dose thérapeutique proposée chez l'homme. Dans les deux espèces, la toxicité se traduit par des modifications de la moelle osseuse (hypoplasie des populations myéloïdes et érythroïdes, avec une certaine régénération aux doses plus faibles, comme le montre l'augmentation des réticulocytes qui s'effondrent ensuite aux doses très toxiques), ainsi que par des lésions hépatiques et rénales (chez le rat seulement), associées à une hypoplasie lymphoïde chez le chien uniquement (diminution des lymphocytes circulants).

Amodiaquine : Il n'existe aucune donnée sur la toxicité de l'amodiaquine après administration orale répétée chez l'animal.

- Génotoxicité :

Artésunate : Les tests *in vitro* (test d'Ames) et *in vivo* (test du micronucleus chez la souris) n'ont révélé aucun potentiel mutagène.

Amodiaquine : Les tests *in vitro* (test d'Ames) et *in vivo* (tests d'échange des chromatides sœurs et des aberrations chromosomiques) ont montré que l'amodiaquine est légèrement mutagène, tout comme la chloroquine.

- Carcinogénèse : Aucune étude n'a été menée sur le potentiel carcinogène de COARSUCAM ni sur celui des deux produits examinés séparément.

- Étude de la fonction de reproduction :

Artésunate : Les études de développement embryofœtal, publiées récemment, menées chez la ratte et la lapine selon les protocoles de l'ICH, ont révélé une faible incidence des malformations cardiovasculaires et des anomalies du squelette, à des doses proches des doses embryolétales. Les doses liées à des effets indésirables mineurs ou inexistantes étaient de l'ordre de 5 à 7 mg/kg/jour. Dans ces mêmes études, la molécule s'est révélée embryotoxique, à partir de 6 mg/kg/jour.

Amodiaquine : Il n'existe aucune donnée concernant la toxicité de l'amodiaquine sur le système de reproduction et le développement embryofœtal. Certaines données sur les effets tératogènes de la chloroquine, autre dérivé amino-4-quinoléines, sont synthétisées ci-après. La chloroquine est tératogène aux doses élevées, comprises entre 250 et 1 500 mg/kg chez l'animal, avec une mortalité foetale de 25%. À 1 000 mg/kg, des malformations oculaires apparaissent chez 45% des animaux. Des études autoradiographiques ont montré par ailleurs que la chloroquine administrée au début ou à la fin de la période de gestation s'accumule dans les yeux et les oreilles. Chez le rat, de faibles doses retardent la croissance et les doses élevées provoquent des malformations du squelette. L'injection d'une dose de 40 mg/kg de chloroquine à la fin de la période de gestation chez la ratte entraîne un retard de maturation pulmonaire chez le fœtus.

Les résultats obtenus avec la chloroquine tendent à indiquer que le composé exerce une certaine embryofœtotoxicité lorsqu'il est administré durant la gestation. L'amodiaquine présentant une structure chimique similaire, elle pourrait également être tératogène.

- Études de toxicopharmacologie

Artésunate : Aux doses très élevées administrées chez le rat et le chat, l'artésunate induit une dépression de toutes les grandes fonctions de l'organisme (appareils gastro-intestinal, respiratoire et cardiovasculaire), généralement après une administration intraveineuse de doses dépassant 300 mg/kg, soit l'équivalent d'environ 75 fois la dose orale recommandée dans la pratique clinique. La fonction rénale apparaît modifiée à des doses relativement plus faibles (à partir de 12 mg/kg suivis d'une perfusion de 0,024 mg/mn pendant une heure chez le rat).

Amodiaquine : Aucun programme « standard » de toxicopharmacologie « standard » n'a été mené sur l'amodiaquine. Seules certaines études spécifiques ont été conduites rétrospectivement pour expliquer les effets indésirables observés chez l'homme, notamment après administration du produit dans la prévention du paludisme.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1. LISTE DES EXCIPIENTS

- Croscarmellose sodique
- Povidone K30
- Silice colloïdale anhydre
- Cellulose microcristalline
- Stéarate de magnésium
- Carbonate de calcium DC (carbonate de calcium et amidon de maïs)

6.2. INCOMPATIBILITÉS

Sans objet.

6.3. DURÉE DE CONSERVATION

La durée de conservation du produit conditionné pour la vente est de 2 ans.

6.4. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Le produit doit être conservé à moins de 30°C dans son conditionnement initial.

6.5. NATURE ET CONTENU DE L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

COARSUCAM 25 mg/67,5 mg :
3 comprimés sous plaquettes aluminium/aluminium
Boîte contenant 1 ou 25 blisters par emballage.

COARSUCAM 50 mg/135 mg
3 comprimés sous plaquettes aluminium/aluminium
Boîte contenant 1 ou 25 blisters par emballage.

COARSUCAM 100 mg/270 mg
3 comprimés sous plaquettes aluminium/aluminium, pour les enfants de 6 à 13 ans.
6 comprimés sous plaquettes aluminium/aluminium, pour les adultes et les enfants de plus de 14 ans.
Boîte contenant 1 ou 25 blisters par emballage.

6.6. INSTRUCTIONS POUR L'UTILISATION, LA MANIPULATION ET L'ÉLIMINATION

Sans objet.

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

Sanofi-aventis
Route de Rabat R.P.1 – Aïn Sebâa
20250 Casablanca - Maroc

8. PRÉSENTATIONS ET NUMÉROS D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE