

PAMSUNATE 60mg

(Artesunate for injection Ph. Int.)

COMPOSITION:
Each vial contains:
Artesunate Ph.Int. ... 60mg,
[Ph.Int. Specs.]

Ingredients	Concentration % w/w	Quantities /Vial	Role of Ingredient
Artesunate Ph. int with 3% overage	103 % w/w	61.8mg	API (*Active Pharmaceutical Ingredient) is calculated at 100% potency. Adjust potency of Powder accordingly if it varies.
Sodium Bicarbonate 5% USP	1ml ampoule	1ml ampoule	Solvent for reconstitution
Celine 0.9% USP	5ml ampoule	5ml ampoule	Solvent for reconstitution

Excipients with known effects: Sodium Bicarbonate

INDICATIONS: PAMSUNATE Injection is indicated for the initial treatment of severe malaria in adult and paediatric patients. Treatment of severe malaria with PAMSUNATE Injection should always be followed by a complete treatment course of an appropriate oral antimalarial regimen.

DOSAGE AND ADMINISTRATION: Adults: Adults and children: Artesunate is administered at a dose of 2.4mg of Artesunate/kg body weight, by intravenous (IV) or intramuscular (IM) injection, at 0, 12 and 24 hours, then once daily until oral treatment can be substituted.

Preparation: Because of the instability of Artesunate in aqueous solutions the reconstituted solution must be used within one hour of preparation. Therefore, the required dose of Artesunate should be calculated and the number of vials of Artesunate needed should be determined prior to reconstituting the Artesunate powder.

RECONSTITUTION METHOD:

PAMSUNATE Injection 60mg: Step 1: Add 1ml Sodium Bicarbonate Injection 5% from the ampoule into the vial containing the Artesunate powder. Shake the vial for several minutes to mix well until the powder is completely dissolved and the solution is clear. If the solution appears cloudy or a precipitate is present, it should be discarded.

Step 2: For I.V. use: Add 5ml Sodium Chloride Injection 0.9% from the ampoule into the vial containing the Artesunate powder & mix well & use by slow I.V. route over 2-3 minutes. The reconstituted Artesunate solution should always be used immediately, and discarded if not used within one hour.

For I.M. use: Add 2ml Sodium Chloride Injection 0.9% from the ampoule into the vial containing the Artesunate powder & mix again & use by I.M. route.

Note: For Intramuscular Injection, withdraw the required volume of Artesunate solution from the vial with a syringe and then inject intramuscularly; the anterior thigh is usually the preferred Site for injection. If the total volume of solution to be injected intramuscularly is large, it may be preferable to divide the volume and inject it at several sites, e.g. both thighs.

CONTRAINDICATIONS: PAMSUNATE Injection is contraindicated in patients with hypersensitivity to Artesunate or other Artemisinins.

WARNINGS & PRECAUTIONS:

Non-falciparum malaria: Artesunate has not been evaluated in the treatment of severe malaria due to Plasmodium vivax, Plasmodium malariae or Plasmodium ovale.

Resistance to antimalarials: Local information on the prevalence of resistance to antimalarials should be considered in choosing the appropriate combination antimalarial regimen for use with PAMSUNATE Injection.

Post-treatment haemolytic anaemia: Delayed haemolytic anaemia following treatment with injectable Artesunate has been observed in children in malaria endemic areas and in non-immune travellers presenting with severe falciparum malaria. The risk was most pronounced in patients with hyperparasitaemia and in younger children. Some cases have been severe and required blood transfusion.

Hepatic / renal impairment: Dosage adjustment is not considered necessary in patients with hepatic or renal impairment.

Paediatric population: In clinical trials, the efficacy and safety of intravenous and intramuscular Artesunate have been similar in adult and paediatric populations.

DRUG INTERACTIONS: Artesunate is rapidly and extensively converted dihydroartemisinin (DHA), the active metabolite, primarily by plasma and erythrocyte esterases. DHA elimination is also rapid (half-life approximately 45 min) and the potential for drug-drug interactions appears limited. In vitro drug-interaction studies have demonstrated minimal effects of Artesunate on cytochrome P450 isoenzymes.

FERTILITY, PREGNANCY AND LACTATION: Pregnancy: Severe malaria is especially hazardous during pregnancy, therefore full dose parenteral Artesunate treatment should be administered at any stage of pregnancy without delay.

Breastfeeding: Limited information indicates that dihydroartemisinin, the active metabolite of Artesunate, is present at low levels in breast milk. The drug levels are not expected to cause any adverse effects in breastfed infants. The amount of drug present in breast milk does not protect the infant from malaria.

Fertility: The relevance of this finding for humans is unknown.

Rev: 06-24/0/WA/60mg

Effects on driving and use of machines: No studies have been carried out on the effects on the ability to drive vehicles and use machines. Patients should be advised not to drive or operate machinery if they feel tired or dizzy, fatigued or dizziness.

ADVERSE REACTIONS: Blood and lymphatic systems disorders, Uncommon: Neutropenia, anaemia (both occasionally severe) and thrombocytopenia.
Very rare: Pure red cell aplasia.

Frequency unknown: Post-treatment haemolytic anaemia, mild and transient decrease in reticulocyte count.

Nervous system disorders

Common: Dizziness, light-headedness, headache, insomnia and tinnitus (with or without decrease in auditory function).

Very rare: Peripheral neuropathy (or paraesthesia).

Respiratory disorders

Common: Cough and nasal symptoms.

Gastrointestinal disorders

Common: Altered taste, nausea, vomiting, abdominal pain, cramps and diarrhoea.

Rare: Raised serum amylase and pancreatitis.

Hepatobiliary disorders

Uncommon: Transient rises in liver transaminases (AST,ALT).

Rare: Hepatitis.

Skin and subcutaneous tissue disorders

Common: Rash and alopecia.

Musculoskeletal and connective tissue disorders

Common: Arthralgia and muscle disorders.

General disorders and administration site conditions

Common: Fatigue

Immune system disorders

Uncommon: Hypersensitivity.

OVERDOSAGE: Experience of acute overdose with Artesunate is limited. A case of overdose has been documented in a 5-year-old child who was inadvertently administered rectal Artesunate at a dose of 88mg/kg/day over 4days, representing a dose more than 7-fold higher than the highest recommended Artesunate dose. The overdose was associated with pancytopenia, melena, seizures, multi-organ failure and death. Treatment of overdose should consist of general supportive measures.

PHARMACODYNAMICS: Mechanism of action: Artesunate is a hemisuccinate derivative of dihydroartemisinin, which is itself formed by the reduction of Artemisinin. Artemisinin is a sesquiterpene lactone endoperoxide extracted from qinghao (sweet wormwood, Artemisia annua L.), a plant which has been used for centuries in traditional Chinese medicine. Artesunate and the Artemisinins are the most rapid acting of the antimalarials, and they have also been shown to enhance splenic clearance of infected erythrocytes by reducing cytoadherence.

PHARMACOKINETICS: Absorption: Intravenous: After intravenous injection Artesunate is very rapidly biotransformed to its active metabolite, dihydroartemisinin (DHA). Consequently, Artesunate half-life(t1/2) is estimated to be less than 5 minutes. High concentrations of DHA are observed within 5 minutes of Artesunate IV administration.

Intramuscular: Artesunate is rapidly absorbed following intramuscular injection, and peak plasma levels are generally achieved within 30 minutes of administration. The corresponding Artesunate t1/2 values were estimated to be 48 minutes in children and 41 minutes in adults, and Cmax values were 1.7 and 2.3mmol/L, for children and adults, respectively.

Distribution: Plasma protein binding of dihydroartemisinin was determined to be 93% in patients and 88% in healthy volunteers.

Metabolism: Artesunate is extensively and rapidly hydrolysed by plasma esterases, with possible minimal contribution by CYP2A6. The main metabolite, dihydroartemisinin, accounts for most of the in vivo antimalarial activity of oral Artesunate, however, following IV administration, Artesunate may contribute more significantly.

Elimination: DHA is further metabolized in the liver via glucuronidation and is excreted in the urine: a-dihydroartemisinin-b-glucuronide has been identified as the major urinary product in patients with falciparum malaria.

LIST 1 – only on prescription

INSTRUCTIONS: Store below 30°C. Protect from heat, light and moisture. Keep out of the reach of children.

PRESENTATION: PAMSUNATE Injection 60mg pack contains: Single dose vial of Artesunate for Injection 60mg, one ampoule of 1ml Sodium Bicarbonate 5% Injection and one ampoule of 5ml Celine 0.9% Injection.

Marketing authorization holder:

PAMPARMA

Silicone Oasis DDP Building A1 – DUBAI – Emirats Arabes Unis

Manufactured by:

Surge LABORATORIES,

10km, Faisal Abad Road, Bikhi district, Sheikupura, PAKISTAN

DATE OF LAST REVISION: July 2024

PAM
harma

Marketed By:

PAMPARMA

Silicone Oasis, DDP, Building A1, Dubai Emirats Arabes Unis.

Manufactured by: **Surge Laboratories (Pvt.) Ltd.**

10th Km, Faisalabad Road, Bikhi, District Sheikupura-Pakistan.

Rev: 06-24/0/WA/60mg

PAMSUNATE 60mg

(Artésunate pour injection Ph. Int.)

COMPOSITION:

Chaque flacon contient :
Artésunate Ph.Int. ... 60mg,
[Ph.Int. Specs.]

Ingredients	Concentration % w/w	Quantité/ampoule	Role de l'ingrédient
Artésunate Ph. int avec 3% de surdosage	103 % w/w	61.8 mg	API (*Ingrédient pharmaceutique actif) L'activité de l'ingrédient pharmaceutique actif est calculée à 100 %. Ajuster l'activité de la poudre en conséquence si elle varie.
Bicarbonate de sodium 5% USP	0,5ml ampoule	1ml ampoule	Solvant pour reconstitution
Celine 0,9% USP	5 ml ampoule	5 ml ampoule	Solvant pour reconstitution

Excipients à effets notoires: Bicarbonate de sodium

INDICATIONS THERAPEUTIQUES: PAMSUNATE injectable est indiqué pour le traitement initial du paludisme grave chez les adultes et les enfants. Le traitement du paludisme grave par PAMSUNATE injectable doit toujours être suivi d'un traitement complet par un régime antipaludique oral approprié.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION: Adultes: Adultes et enfants: L'artésunate est administré à une dose de 2,4 mg d'artésunate/kg de poids corporel, par injection intraveineuse (IV) ou intramusculaire (IM), à 0, 12 et 24 heures, puis une fois par jour jusqu'à ce que le traitement oral puisse être remplacé.

Préparation: En raison de l'instabilité d'Artésunate dans les solutions aqueuses, la solution reconstituée doit être utilisée dans l'heure qui suit sa préparation. Par conséquent, la dose d'artésunate requise doit être calculée et le nombre de flacons d'artésunate nécessaires doit être déterminé avant de reconstituer la poudre d'artésunate.

MÉTHODE DE RECONSTITUTION: Etape 1: Ajouter 1ml de Bicarbonate de sodium injectable 5% de l'ampoule dans le flacon contenant la poudre d'Artésunate. Agiter le flacon pendant plusieurs minutes pour bien mélanger jusqu'à ce que la poudre soit complètement dissoute et que la solution soit claire. Si la solution est trouble ou si un précipité est présent, elle doit être jetée.

Etape 2: Pour une utilisation par voie intraveineuse: Ajouter 5 ml de chlorure de sodium injectable à 0,9 % de l'ampoule dans le flacon contenant la poudre d'artésunate, bien mélanger et utiliser par voie intraveineuse lente pendant 2 à 3 minutes. La solution reconstituée d'artésunate doit toujours être utilisée immédiatement et jetée si elle n'est pas utilisée dans l'heure qui suit.

Pour une utilisation I.M: Ajouter 2 ml de chlorure de sodium injectable à 0,9 % de l'ampoule dans le flacon contenant la poudre d'artésunate, mélanger à nouveau et utiliser par voie intraveineuse.

Note: Pour une injection intramusculaire, prélever le volume requis de solution d'artésunate dans le flacon à l'aide d'une seringue, puis l'injecter par voie intramusculaire; le site d'injection préféré est généralement la partie antérieure de la cuisse. Si le volume total de solution à injecter par voie intramusculaire est important, il peut être préférable de diviser le volume et de l'injecter sur plusieurs sites, par exemple sur les deux cuisses.

CONTRE-INDICATIONS: PAMSUNATE injectable est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à l'artésunate ou à d'autres artémisinines.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI: Paludisme non falciparum: l'artésunate n'a pas été évalué dans le traitement du paludisme grave dû à Plasmodium vivax, Plasmodium malariae ou Plasmodium ovale.

Résistance aux antipaludiques: Les informations locales sur la prévalence de la résistance aux antipaludiques doivent être prises en compte dans le choix de l'association antipaludique appropriée à utiliser avec PAMSUNATE injectable.

Hémolyticanémie post-traitement: Une hémolyticanémie retardée après un traitement par artésunate injectable a été observée chez des enfants vivant dans des régions où le paludisme est endémique et chez des voyageurs non immunisés présentant un paludisme grave à falciparum. Le risque était plus prononcé chez les patients atteints d'hyperparasitémie et chez les jeunes enfants. Certains cas ont été graves et ont nécessité une transfusion sanguine.

Insuffisance hépatique / rénale: Une adaptation de la posologie n'est pas jugée nécessaire chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique ou rénale.

Population pédiatrique: Dans les essais cliniques, l'efficacité et la sécurité de l'artésunate intraveineux et intramusculaire ont été similaires dans les populations adultes et pédiatriques.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES: L'artésunate est rapidement et largement converti en dihydroartémisinine (DHA), le métabolite actif, principalement par les estérases plasmatiques et érythrocytaires. L'élimination de la DHA est également rapide (demi-vie d'environ 45 minutes) et le risque d'interactions médicamenteuses semble limité. Des études d'interaction médicamenteuse in vitro ont démontré que les effets de l'artésunate sur les isoenzymes du cytochrome P450 étaient minimes. Peu d'études cliniques sur les interactions médicamenteuses ont été réalisées, mais aucune interaction cliniquement significative n'a été identifiée.

REPRODUCTION, LA GROSSESSE ET L'ALLAITEMENT: Grossesse: Le paludisme grave est particulièrement dangereux pendant la grossesse, c'est pourquoi le traitement par artésunate parentéral à pleine dose doit être administré sans délai à n'importe quel stade de la grossesse.

Allaitement: Des informations limitées indiquent que la dihydroartémisinine, le métabolite actif de l'artésunate, est présente à de faibles niveaux dans le lait maternel. On ne s'attend pas à ce que les concentrations du médicament entraînent des effets indésirables chez les nourrissons allaités. La quantité de médicament présente dans le lait maternel ne protège pas le nourrisson contre le paludisme.

Fertilité: La pertinence de ce résultat pour l'homme est inconnue.

Rev: 06-24/0/WA/60mg

Effets sur la conduite et l'utilisation de machines: Aucune étude n'a été réalisée concernant les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Il convient de conseiller aux patients de ne pas conduire ou utiliser de machines s'ils se sentent fatigués ou étourdis, s'ils se sentent fatigués ou étourdis.

EFFETS INDÉSIRABLES: Troubles des systèmes sanguin et lymphatique
Peu fréquents: neutropénie, anémie (toutes deux parfois sévères) et thrombocytopénie.
Très rare: aplasie érythrocytaire pure.

Fréquence inconnue: Anémie hémolytique après traitement, diminution légère et transitoire du nombre de réticulocytes.

Troubles du système nerveux

Fréquents: vertiges, étourdissements, céphalées, insomnie et acouphènes (avec ou sans diminution de la fonction auditive).

Très rare: neuropathie périphérique (ou paresthésie).

Troubles respiratoires

Fréquents: toux et symptômes nasaux.

Troubles gastro-intestinaux

Fréquents: altération du goût, nausées, vomissements, douleurs abdominales, crampes et diarrhée.

Rares: Augmentation de l'amylase sérique et pancréatite.

Troubles hépatobiliaires

Peu fréquents: augmentation transitoire des transaminases hépatiques (AST, ALT).

Rare: hépatite.

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquents: éruption cutanée et alopecie.

Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif

Fréquents: arthralgie et troubles musculaires.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquent: fatigue

Troubles du système immunitaire

Peu fréquent: hypersensibilité.

SURDOSAGE: L'expérience du surdosage aigu avec l'artésunate est limitée. Un cas de surdosage a été documenté chez un enfant de 5 ans à qui l'on a administré par inadvertance de l'artésunate par voie rectale à raison de 88 mg/kg/jour pendant 4 jours, ce qui représente une dose plus de 7 fois supérieure à la dose d'artésunate la plus élevée recommandée. Le surdosage a été associé à une pancytopenie, un méléna, des crises d'épilepsie, une défaillance de plusieurs organes et la mort. Le traitement du surdosage doit consister en des mesures générales de soutien.

PHARMACODYNAMIQUE: Mécanisme d'action: L'artésunate est un dérivé hémisuccinate de la dihydroartémisinine, elle-même formée par réduction de l'artémisinine. L'artémisinine est un endopéroxyde de lactone sesquiterpénique extrait du qinghao (armoise douce, *Artemisia annua* L.), une plante utilisée depuis des siècles dans la médecine traditionnelle chinoise. L'artésunate et les artémisines sont les antipaludiques qui agissent le plus rapidement. Il a également été démontré qu'ils améliorent la clairance splénique des érythrocytes infectés en réduisant la cytoadhérence.

PHARMACOCINÉTIQUE: Absorption: Intraveineuse: Après injection intraveineuse, l'artésunate est très rapidement biotransformé en son métabolite actif, la dihydroartémisinine (DHA). Par conséquent, la demi-vie de l'artésunate (t_{1/2}) est estimée à moins de 5 minutes. Des concentrations élevées de DHA sont observées dans les 5 minutes suivant l'administration IV d'Artésunate. **Intramusculaire:** L'artésunate est rapidement absorbé après une injection intramusculaire et les concentrations plasmatiques maximales sont généralement atteintes dans les 30 minutes suivant l'administration. Les valeurs correspondantes du t_{1/2} d'Artésunate ont été estimées à 48 minutes chez les enfants et à 41 minutes chez les adultes, et les valeurs de la C_{max} étaient de 1,7 et 2,3 mmol/L, respectivement pour les enfants et les adultes.

Distribution: La liaison de la dihydroartémisinine aux protéines plasmatiques a été déterminée à 93 % chez les patients et à 88 % chez les volontaires sains.

Métabolisme: L'artésunate est largement et rapidement hydrolysé par les estérases plasmatiques, avec une contribution possiblement minime du CYP2A6. Le principal métabolite, la dihydroartémisinine, est responsable de la majeure partie de l'activité antipaludique in vivo de l'artésunate oral, cependant, après une administration IV, l'artésunate peut contribuer de façon plus significative à l'activité antipaludique in vivo de l'artésunate. La contribution de l'artésunate peut être plus importante.

Élimination: L'ADH est métabolisé dans le foie par glucuronidation et est excrété dans l'urine; l'a-dihydroartémisinine-b-glucuronide a été identifié comme le principal produit urinaire chez les patients atteints de paludisme à falciparum.

CONSERVATION: Conserver à une température inférieure à 30°C. Protéger de la chaleur, de la lumière et de l'humidité. Tenir hors de portée des enfants.

PRÉSENTATION: L'emballage de PAMSUNATE Injection 60mg contient : Un flacon à dose unique d'Artésunate pour injection 60mg, une ampoule de 1ml de bicarbonate de sodium 5% pour injection et une ampoule de 5ml de Celine 0.9% pour injection.

LISTE 1 – uniquement sur ordonnance

Détenteur de l'AMM: **PAMPARMA**

Silicone Oasis DDP Building A1 – DUBAI – Emirats Arabes Unis

Fabriqué par: **Surge LABORATORIES**.

10km, Faisal Abad Road, Bikhi district, Sheikupura, PAKISTAN

DATE DE LA DERNIÈRE RÉVISION: Juillet 2024



Titulaire de L'autorisation de mise sur le Marche:
PAMPARMA

Silicone Oasis, DDP, Building A1, Dubai Emirats Arabes Unis.

Nom et Adresse du Fabricant: Surge Laboratories (Pvt.) Ltd.

10th Km, Faisalabad Road, Bikhi, District Sheikhpura-Pakistan.

Rev: 06-24/0/WA/60mg