

Résumé des Caractéristiques du Produit

1. Nom du médicament:

RAPINATE – 120

1.1 Nom du médicament:

Artesunate injectable 120 mg

1.2 **Dosage:** 120mg

2. Composition qualitative et quantitative:

Chaque emballage contient :

Artesunate pour injection

Chaque ampoule contient : 120 mg d'Artésunate

Une ampoule de 2 ml de bicarbonate de sodium Injection BP

Chaque ml contient: Bicarbonate de sodium PB 5,0% w / v

Une ampoule de 10 ml de chlorure de sodium injectable BP

Chaque ml contient: Chlorure de sodium BP 0,9% w / v

3. Forme Pharmaceutique : Injection

Poudre cristalline blanche.

4. Particularités cliniques

4.1 Indications thérapeutiques:

RAPINATE est indiqué pour le traitement du paludisme sévère à *Plasmodium falciparum* chez les adultes et les enfants.

4.2 Posologie et mode d'administration:

Adultes et Enfants:

RAPINATE est administré à une dose de 2,4 mg de Artesunate / kg de poids corporel, par voie 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 possible.

RAPINATE doit être administré pendant au moins 24 heures (3doses), quelle que soit la capacité du patient à tolérer les traitements oraux précédents.

☐ Reconstitution et administration RAPINATE injectable

- Injecter la solution de bicarbonate de sodium à 5% dans le flacon RAPINATE injectable. Agiter le flacon pendant 2 à 3 minutes et attendre jusqu'à ce que la poudre se dissout complètement pour donner une solution claire. Ne pas utiliser la solution n'est pas clair. Insérez une aiguille stérile dans le flacon pour expulser l'air contenu dans le flacon.
- Injection par voie intraveineuse (IV). -Ajouter 10ml de 5% de dextrose ou du sérum physiologique (chlorure de sodium à 0,9%) à la solution limpide dans le flacon afin d'obtenir un volume de 12 ml avec une concentration de 10 mg par 1 ml artésunate.
Prélever la quantité nécessaire de la solution finale de l'artésunate dans la seringue stérile et injecter lentement à une vitesse de 3 à 4ml par minute.
- **For IM Injection:** Add 4ml of 5 % dextrose or physiological saline (0.9 % sodium chloride) to the clear solution in the vial to produce a final solution containing 20mg artesunate per 1mL (total volume 6mL). Withdraw the required amount of the solution into a sterile syringe and inject slowly intramuscularly.
Pour l'injection en IM: Ajouter 2ml de 5% de dextrose ou de sérum physiologique (chlorure de sodium à 0,9%) à la solution limpide dans le flacon pour obtenir une solution finale contenant 20mg d'artésunate par 1ml (volume total 3ml). Prélever la quantité nécessaire de la solution dans une seringue stérile et injecter lentement par voie intramusculaire.

4.3 Contre-indications:

Les effets secondaires courants observés sont : vertiges, étourdissements, céphalées, insomnie, acouphènes, toux, les symptômes nasaux, altération du goût, nausées, vomissements, douleurs ou crampes abdominales, diarrhée, éruption cutanée, alopecie, arthralgies, troubles musculaires , fatigue, malaise, fièvre et douleur au site de l'injection.

Les effets secondaires rares sont : neutropénie, anémie, aplasie, neuropathie, pancréatite et hépatite.

4.4 Mises en garde spéciale et précautions d'emploi

L'efficacité de l'artésunate n'a pas été évalué dans le traitement du paludisme grave à Plasmodium vivax, Plasmodium malariae ou Plasmodium ovale.

La prévalence de la résistance aux antipaludiques devrait être prise en considération dans le choix du traitement par des combinaisons antipaludiques appropriés avant une éventuelle utilisation avec RAPINATE.

Des précautions doivent être prises lors de l'administration en IV et IM de l'artésunate aux patients souffrant d'une insuffisance hépatique ou rénale.

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

L'élimination des métabolites de l'artésunate est rapide d'où peu de risques d'interactions médicamenteuses.

Lors des études in vitro il a été observé des effets minimes de Artesunate sur les isoenzymes du cytochrome P450.

4.6 Grossesse et allaitement:

Le paludisme grave pendant la grossesse est très dangereux; RAPINATE doit être administré pendant la grossesse et l'allaitement si les avantages l'emportent sur les risques.

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

Il n'y a pas d'information sur l'effet de l'artésunate sur la capacité à conduire ou à utiliser des machines. L'état clinique du patient doit être considéré lors de l'évaluation de sa capacité à conduire ou à utiliser des machines

4.8 Effets indésirables:

Courants observés : vertiges, étourdissements, Céphalées, insomnie, acouphènes, toux, les symptômes nasaux, altération du goût, nausées, vomissements, douleurs ou crampes abdominales, diarrhée, éruption cutanée, alopecie, arthralgies, troubles musculaires , fatigue, malaise, fièvre et la douleur au site de l'injection.

Rares observés: neutropénie, anémie, aplasie, neuropathie, pancréatite et hépatite.

4.9 Surdosage:

En cas du surdosage accidentel des mesures de soutien devraient être entreprises dans les services spécialisés.

5. Propriétés pharmacologiques:

5.1 Propriétés Pharmacodynamique

Classe pharmacothérapeutique: Antipaludique. Schizonticide sanguin,
ATC Code antipaludiques: P01BE03

Mécanisme d'action:

L'artésunate est un dérivé de l'hémisuccinate de dihydroartémisinine, qui est elle-même formée par la réduction de l'artémisinine. L'artémisinine est un endoperoxyde sesquiterpène lactone extrait de Qinghao (armoise, *Artemisia annua* L.), une plante qui a été utilisée pendant des siècles en médecine.

L'utilisation traditionnelle chinoise des artémisinines résulte probablement du clivage du pont endoperoxyde interne par réaction avec hème dans l'érythrocyte infecté, générant ainsi des radicaux libres qui alcalinise des protéines parasitaires vitaux.

Cependant il a été rapporté que l'artémisinine inhibe le calcium adénosine triphosphatase qui est essentiel aux parasites.

Les artémisinines se distinguent des autres antipaludiques par leur capacité à tuer à tous les stades les érythrocytaires du parasite du paludisme, y compris le stade relativement inactif annulaire et schizontes ainsi que les gamétocytes responsables de la transmission du paludisme. L'artesunate et les artémisinines sont les antipaludiques qui agissent plus vite, et ont également démontré leur pouvoir de clairance splénique des érythrocytes infectés en réduisant la cytoadhérence.

In vitro, la dihydroartémisinine (DHA), le métabolite actif de l'artesunate, présente une activité similaire contre les clones résistants à la chloroquine et sensibles à la chloroquine du *P. falciparum*. Artesunate et les autres artémisinines sont essentiellement inactifs contre les formes extra-érythrocytaires, les sporozoïtes, les schizontes hépatiques ou mérozoïtes.

Efficacité et sécurité clinique

Dans le SEAQUAMAT (South East Asian Quinine Artesunate Malaria Trial), une étude internationale, ouverte, randomisée, multicentrique menée au Bangladesh, en Inde, en Indonésie et au Myanmar sur 1461 patients atteints de paludisme grave (y compris 1259 adultes) ont été traités par voie intraveineuse soit avec l'artesunate ou la quinine. L'artesunate a été administré à 2,4 mg / kg IV à 0, 12 et 24 h, puis toutes les 24 h jusqu'à ce que le patient puisse tolérer un traitement par voie orale. Quinine a été administrée en IV à 20 mg / kg pendant 4 heures, puis 10 mg / kg plus de 2 à 8 heures, 3 fois par jour jusqu'à ce que le patient puisse tolérer un traitement par voie orale.

La mortalité dans le groupe artesunate était de 15% contre 22% dans le groupe quinine, pour une réduction du risque de décès de 34,7% ($p = 0,0002$). L'analyse de sous-groupe a montré un plus grand bénéfice de l'artesunate par rapport à la quinine chez les patients avec une parasitémie > 10%.

La réduction de la mortalité observée chez les 202 patients pédiatriques (<15 ans) est apparu en accord avec les résultats globaux, mais le nombre d'enfants était trop infime pour tirer une conclusion statistiquement significative.

L'artesunate en IV a été bien toléré, tandis qu'avec la quinine un risque important d'hypoglycémie a été observé.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques:

Intraveineuse

Après injection intraveineuse, l'artesunate est très rapidement biotransformé en son métabolite actif, Dihydroartémisinine (DHA). Par conséquent, la demi-vie de l'artesunate ($t_{1/2}$) est estimée à moins de 5 minutes.

Suite à une dose en IV unique de 2,4 mg / kg, les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) de l'artesunate sont estimées à 77 μ mol / L dans une étude chez les enfants gabonais atteints de paludisme grave, 42 et 36 pmol / L dans deux études chez les adultes vietnamiens atteints de paludisme simple.

Des concentrations élevées de DHA sont observées dans les 5 minutes suivant l'administration IV de l'artésunate.

Dans les études ci-dessus (adultes et enfants), les plages de valeurs pour la durée de la concentration maximale (Tmax) est estimée $t_{1/2}$ pour DHA était 0,5-15 minutes et 21-64 minutes, respectivement, tandis que les valeurs DHA Cmax variaient de 5,3 à 10,6 $\mu\text{mol} / \text{L}$.

Voie intramusculaire

L'artésunate est rapidement absorbé après injection intramusculaire, et les concentrations plasmatiques maximales sont généralement atteintes dans les 30 minutes suivant l'administration.

Après injection IM les Cmax de l'artésunate étaient plus basses sur 45 dossiers d'enfants et à 20 dossiers chez les adultes comparé à l'injection par voie IV.

Cependant, les taux d'élimination de l'artésunate chez les enfants et les adultes étaient plus lents chez 32 enfants et chez 13 adultes respectivement après l'injection IM, comparée à l'injection IV

Ainsi, après une injection IM de 2,4 mg / kg d'artésunate, l'absorption est rapide chez les enfants gabonais et les adultes vietnamiens, avec des valeurs respectives Tmax de 8 à 12 minutes.

La $t_{1/2}$ de l'artésunate correspondante aux valeurs a été estimée à 48 minutes chez les enfants et 41 minutes chez les adultes, et les valeurs des Cmax étaient 1,7 et 2,3 $\mu\text{mol} / \text{L}$, pour les enfants et les adultes, respectivement.

Après une injection IM les valeurs des Cmax de l'artésunate étaient donc plus faible d'environ 45 fois chez les enfants et 20 fois chez les adultes par rapport à l'injection IV.

Cependant, les taux d'élimination de l'artésunate chez les enfants et les adultes étaient 32 fois et 13 fois plus lent, respectivement, après l'injection IM, par rapport à IV.

Distribution

L'accumulation de DHA est sensiblement plus importante dans les globules rouges infectés par *P. falciparum*.

La Liaison de la Dihydroartémisinine aux protéines plasmatiques a été de 93% chez les patients et 88% chez des volontaires sains.

Métabolisme et élimination.

L'artésunate est largement et rapidement hydrolysé par les estérases plasmatiques, avec une possible contribution minimale des CYP2A6.

Le principal métabolite, Dihydroartémisinine, représente la majeure partie de l'activité antipaludique in vivo de l'artésunate par voie orale, cependant, après administration IV. L'artésunate peut être contribué de manière plus significative.

Le DHA est métabolisé dans le foie via glucuronidation et est excrétée dans l'urine; en a-Dihydroartemisinin- β -glucuronide identifié comme étant le métabolite majeur éliminé par les urines des patients atteints de paludisme à *P.falciparum*.

Population spéciale:

Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible chez les patients souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique.

Toutefois, sur la base des mécanismes connus du métabolisme et l'élimination de l'artésunate, combinées avec les données cliniques provenant des patients atteints de paludisme grave et accompagné d'insuffisance rénale ou hépatique à des degrés divers, aucune modification de dose n'a été jugée nécessaire en cas d'insuffisance rénale ou hépatique.

5.3 Données de sécurité précliniques

Toxicité générale

L'artesunate présente une faible toxicité. Après administration répétée de 50 mg / kg / jour chez le rat et de 82,5 mg / kg / jour chez les chiens, à savoir environ 10 et 17 fois la dose thérapeutique maximale proposée chez l'homme, aucun signe de toxicité n'a été observé dans les organes hématopoïétiques, le système immunitaire, le foie et les reins.

Génotoxicité

L'artesunate n'a montré aucun potentiel mutagène ou clastogène in vitro et in vivo lors des essais.

(Ames, micronoyau de souris) .Carcinogénèse

Aucune étude sur le potentiel carcinogène de l'artésunate n'a été menée

Carcinogénèse

Aucune étude du potentiel de cancérigène d'Artesunate n'a été conduite.

Études de toxicologie sur la reproduction

L'artesunate par voie orale a entraîné une toxicité fœtale (dose-dépendante) chez des rats, des lapins et des singes, ce qui entraîne la résorption du fœtus et l'avortement, ainsi qu'une faible incidence de malformations cardiaques et squelettiques.

La dose sans effet nocif observé (NOAEL) était de 12 mg / kg chez les singes enceintes (expositions 3 et 7 jours) et le non ou le faible niveau d'effets indésirables était de 5-7 mg / kg chez les rats enceintes et les lapins (12 expositions par jour), tous deux sont au-dessus de la plage de dose thérapeutique (2,4-4,8 mg / kg) et la durée d'exposition prévue pour le traitement du paludisme sévère chez l'homme. Chez les rats, les embryons de fœtus étaient plus sensibles

pendant les 9 à 14 jours de gestation qu'à d'autres moments le taux d'embryotoxicité a été considérablement réduit

Les études de sécurité pharmacologique:

Un léger effet sédatif, diminution de la température corporelle, l'effet natriurétique moyen et une diminution de la clairance de la créatinine ont été observées avec l'artésunate après injection intraveineuse unique de 200 mg / kg (souris), 450 mg / kg (rats, lapins et chiens) et à la suite d'une unique dose orale de 180 mg / kg chez le rat mâle.

Chez les chiens l'administration IV 10, 20, 50 et 50 mg/kg Artesunate pendant 14 jours n'a montré aucun effet clinique significatif, y compris aucuns signes de neurotoxicité, sur le poids corporel, sur l'ECG (sur l'intervalle QT), la fréquence cardiaque, la tension, ou le rythme respiratoire.

6 PHARMACEUTIQUES:

6.1 Liste des excipients

Excepté les excipients de la formulation de la poudre stérile. Solvant pour reconstitution: bicarbonate de sodium et de chlorure de sodium.

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments

6.3 Durée de vie

24 Mois

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver dans un endroit frais et sec, en dessous de 30°C. et à l'abri de la lumière.
La solution reconstituée doit être utilisée immédiatement.

6.5 Nature et contenu de l'emballage

Chaque emballage contient:

- Un flacon de poudre pour injection artésunate 120 mg
- Une Ampoule stérile de 2 ml de bicarbonate de sodium à 5,0% en poids
- Une ampoule stérile de 10 ml de chlorure de sodium à 0,9% en poids

6.6 Disposition et manipulation particulières

Pas d'exigences particulières