

Résumé des caractéristiques du produit (SmPC)

1. Nom du médicament

SCOSUNATE-120 (Artésunate pour injection 120 mg)

2. Composition qualitative et quantitative

Chaque Vail contient

Artésunate 120mg

3. Forme pharmaceutique

Poudre pour injection

4. Particularités cliniques

4.1 Indication thérapeutique

L'artésunate pour injection 120 mg, administré par voie intraveineuse ou intramusculaire, est indiqué pour le traitement du paludisme grave causé par *Plasmodium falciparum*, chez les adultes et les enfants. Il convient de prendre en considération les directives officielles sur l'utilisation appropriée des agents antipaludiques.

4.2 Posologie et mode d'administration

Dose :

Adultes et enfants pesant plus de 20 kg ou plus : L'artésunate pour injection 120mg est administré à la 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 qu'un traitement oral puisse être substitué.

Enfants pesant moins de 20 kg : L'artésunate pour injection 120mg est administré à la dose de 3 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 qu'un traitement oral puisse être substitué.

Mode d'administration

L'artésunate pour injection 120mg doit être administré pendant au moins 24 heures (3 doses), indépendamment de la capacité du patient à tolérer la médication orale plus tôt. Après au moins 24 heures d'administration d'artésunate pour injection 120 mg, et si le patient est capable de tolérer un traitement oral, il faut passer à un traitement complet par une combinaison d'antipaludiques oraux. Les directives thérapeutiques pertinentes doivent être consultées lors du choix d'un régime approprié.

Préparation

En raison de l'instabilité de l'artésunate dans les solutions aqueuses, la solution reconstituée doit être utilisée dans l'heure qui suit sa préparation. Par conséquent, la dose requise d'artésunate doit être calculée (dose en mg = poids du patient en kg x 2,4 ou dose en mg = poids

du patient en kg x 3 pour les enfants pesant moins de 20 kg, respectivement) et le nombre de flacons d'artésunate nécessaires doit être déterminé avant de reconstituer la poudre d'artésunate.

Reconstitution de la solution d'artésunate

À l'aide d'une seringue, prélever 2 ml du solvant de bicarbonate de sodium fourni dans l'ampoule et l'injecter dans le flacon contenant la poudre d'artésunate. Agitez 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 apparaît trouble ou si un précipité est présent, elle doit être jetée. La solution d'artésunate reconstituée doit toujours être utilisée immédiatement, et jetée si elle n'est pas utilisée dans l'heure qui suit.

Après reconstitution, la solution doit être diluée selon la méthode d'injection, comme décrit ci-dessous.

Pour injection intraveineuse (IV) (10 mg/ml)

A l'aide d'une seringue, ajouter 10 ml de chlorure de sodium à 0,9% pour injection au flacon contenant la solution d'artésunate reconstituée. Cela donnera 12 ml d'une solution contenant 10 mg/ml d'artésunate. Agiter pour bien mélanger, en s'assurant que la solution obtenue est toujours claire. Si la solution apparaît trouble ou si un précipité est présent, elle doit être jetée. Le volume de la solution nécessaire (ml) sera :

$$\text{Volume (ml)} = [\text{dose (mg)}] \div 10$$

Prélevez le volume requis de solution d'artésunate dans le flacon à l'aide d'une seringue, puis injectez lentement par voie intraveineuse, en 1 à 2 minutes. L'artésunate pour injection 120 mg ne doit PAS être administré sous forme de perfusion intraveineuse.

Pour injection intramusculaire (IM) (20 mg/ml) A l'aide d'une seringue, ajouter 4 ml de chlorure de sodium à 0,9% pour injection au flacon contenant la solution d'artésunate reconstituée. Cela donnera 6 ml d'une solution contenant 20 mg/ml d'artésunate. Agiter pour bien mélanger, en s'assurant que la solution obtenue est toujours claire. Si la solution apparaît trouble ou si un précipité est présent, elle doit être jetée. Le volume de la solution nécessaire (ml) sera : $\text{Volume (ml)} = [\text{dose (mg)}] \div 20$ Prélever le volume requis de solution d'artésunate dans le flacon à l'aide d'une seringue, puis l'injecter par voie intramusculaire ; la partie antérieure de la cuisse est généralement le site d'injection préféré. 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 en plusieurs endroits, par exemple sur les deux cuisses.

Ne pas utiliser d'eau pour injection pour la reconstitution de la poudre d'artésunate ou pour la dilution de la solution obtenue avant l'injection.

Insuffisance hépatique et rénale : Un ajustement de la dose n'est pas nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale.

4.3 Contre-indications

L'artésunate pour injection 120mg est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité à l'artésunate ou à d'autres artémisinines.

4.4 Avertissements spéciaux 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 du régime d'association antipaludique approprié à utiliser avec l'Artésunate pour injection 120mg.

Anémie hémolytique post-traitement

Une anémie hémolytique tardive après un traitement à l'artésunate injectable a été observée chez des enfants vivant dans des zones d'endémie palustre et chez des voyageurs non immunisés présentant un paludisme grave à falciparum. Le risque était plus prononcé chez les patients présentant une hyper parasitémie et chez les jeunes enfants. Certains cas ont été graves et ont nécessité une transfusion sanguine. Il est donc conseillé d'être vigilant quant à l'apparition d'une anémie tardive, en particulier chez les patients hyperparasitémiques et les jeunes enfants. Compte tenu des incertitudes persistantes concernant le risque d'hémolyse retardée, un suivi minimum doit être strictement observé jusqu'au 28ème jour.

Les données concernant la pharmacocinétique de l'artésunate chez les patients atteints d'insuffisance hépatique et/ou rénale sont limitées. Sur la base des données issues des études menées chez les patients atteints de paludisme grave, ainsi que du métabolisme connu de l'artésunate, une adaptation de la posologie n'est pas considérée comme nécessaire chez les patients atteints 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.

4.5 Interaction avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

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 min) et le potentiel d'interactions médicamenteuses semble limité. Les études in vitro sur les interactions médicamenteuses ont démontré que les effets de l'artésunate sur les isoenzymes du cytochrome P450 sont minimes. Peu d'études cliniques sur les interactions médicamenteuses ont été réalisées ; toutefois, aucune interaction cliniquement significative n'a été identifiée.

4.6 Grossesse et 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. Dans les études animales, l'artésunate a été associé à une toxicité fœtale au cours du premier trimestre de la grossesse. L'expérience clinique limitée de l'utilisation de l'artésunate au cours du premier trimestre de la grossesse ainsi que les données

cliniques de femmes enceintes traitées par des dérivés de l'artémisinine au cours des deuxième et troisième trimestres, n'indiquent pas d'effets indésirables de l'artésunate sur la grossesse ou sur la santé du fœtus/nouveau-né. En outre, une étude d'observation menée chez 1179 femmes enceintes atteintes de paludisme à falciparum au premier trimestre (dont 183 ont été traitées par des dérivés de l'artémisinine de première ligne) n'a montré aucune différence dans le risque de fausse couche ou de malformation congénitale majeure entre les dérivés de l'artémisinine et le traitement par la quinine.

Allaitement maternel

Des informations limitées indiquent que la dihydroartémisinine, le métabolite actif de l'artésunate, est présente à de faibles niveaux dans le lait maternel. Les niveaux de médicament ne devraient pas provoquer d'effets indésirables chez les nourrissons allaités. La quantité de médicament présente dans le lait maternel ne protège pas le nourrisson contre le paludisme.

Fertilité

Aucune étude spécifique avec l'artésunate chez l'homme n'a été menée pour évaluer les effets sur la fertilité. Dans une étude de toxicité sur la reproduction chez le rat, des lésions testiculaires et épидидymaires ont été observées, mais aucun effet sur la fertilité n'a été constaté (voir rubrique 5.3). La pertinence de ce résultat pour l'homme est inconnue.

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

Il n'existe pas d'information sur l'effet de l'artésunate sur l'aptitude à conduire ou à utiliser des machines. L'état clinique du patient doit être pris en compte lors de l'évaluation de l'aptitude à conduire ou à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

L'effet secondaire le plus important rapporté de l'artésunate est une réaction allergique sévère rare (risque estimé à environ 1 patient sur 3000), qui a impliqué une éruption urticarienne ainsi que d'autres symptômes, notamment une hypotension, un prurit, un oedème et/ou une dyspnée. Une hémolyse retardée potentiellement grave (Post-Artesunate Delayed Hemolysis, PADH) a été fréquemment rapportée chez les voyageurs et les enfants.

Les effets secondaires mineurs plus courants associés à l'administration IV ont inclus des étourdissements, des vertiges, des éruptions cutanées et une altération du goût (goût métallique/amer). Une élévation transitoire des transaminases hépatiques, des nausées, des vomissements, de l'anorexie et de la diarrhée ont également été fréquemment signalés, mais il n'est pas certain que ces événements puissent être des symptômes de paludisme grave.

Les effets indésirables considérés comme au moins possiblement liés à l'artésunate sont listés ci-dessous par système corporel, classe d'organe et fréquence absolue. Les fréquences sont définies comme très fréquentes ($\geq 1/10$), fréquentes ($1/100$ - $1/10$), peu fréquentes ($1/1000$ - $1/100$), rares ($1/10\ 000$ - $1/1000$) et très rares ($< 1/10\ 000$).

Troubles des systèmes sanguin et lymphatique

Très fréquent : anémie hémolytique post-traitement chez les voyageurs, diminution légère et transitoire du nombre de réticulocytes.

Commun à très commun : anémie hémolytique post-traitement dans les zones endémiques.

Peu fréquent : Neutropénie et anémie (toutes deux parfois graves), thrombocytopénie, agranulocytose, réticulocytopenie, érythroblastopénie.

Très rare : aplasie érythrocytaire pure

Troubles du système nerveux

Fréquent : étourdissements, vertiges, maux de tête, insomnie, acouphènes (avec ou sans diminution de la fonction auditive).

Très rare : neuropathie périphérique (ou paresthésie).

Troubles cardio-vasculaires

Peu fréquent : troubles du rythme et de la conduction. Quelques cas d'effets indésirables cardiaques et notamment des troubles du rythme (bradycardie, arythmie sinusale) et de la conduction (allongement du QTc, conduction sinusale anormale) ont été récemment décrits. Un cas d'arrêt cardiaque a été rapporté dans un contexte de paludisme grave avec défaillance multi-organique mais la causalité de l'artésunate n'a pas été établie. On ne sait pas si les événements cardio-vasculaires doivent être attribués à l'artésunate ou au paludisme grave, mais compte tenu du fait que d'autres dérivés de l'artémisinine (arthemeter, arteether) ont été associés à un allongement de l'intervalle QT dans les données précliniques, l'ECG doit être surveillé avant et pendant le traitement, en particulier chez les patients ayant des antécédents de troubles cardiovasculaires ou présentant des facteurs de risque.

Rare : ischémie artérielle, rétinopathie hypertensive.

Troubles respiratoires

Fréquent : toux et/ou symptômes nasaux

Troubles gastro-intestinaux

Fréquent : altération du goût, nausées, vomissements, douleurs ou crampes abdominales, diarrhée.

Rare : Augmentation du taux d'amylase sérique, pancréatite.

Troubles hépatobiliaires

Peu fréquent : élévation transitoire des transaminases hépatiques (AST, ALT).

Rare : hépatite, cholécystite calcaire.

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquent : éruption cutanée, alopecie

Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif

Fréquent : arthralgie, troubles musculaires

Troubles généraux et conditions du site d'administration

Fréquent : fatigue, malaise, fièvre, douleur au point d'injection.

Troubles du système immunitaire

Peu fréquent : hypersensibilité

4,9 Surdose

L'expérience de 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 une dose de 88 mg/kg/jour pendant 4 jours, soit une dose plus de 7 fois supérieure à la plus forte dose d'artésunate recommandée. Le surdosage a été associé à une pancytopénie, un méléna, des convulsions, une défaillance de plusieurs organes et la mort. Le traitement du surdosage doit consister en des mesures générales de soutien.

5. Propriétés pharmacologiques

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique : Antimalarique, code ATC : P01BE03

Mécanisme d'action

L'artésunate est un dérivé hémisuccinate de la dihydroartémisinine, qui est elle-même formée par la réduction de l'artémisinine. L'artémisinine est un endoperoxyde de lactone sesquiterpénique extrait du qinghao (absinthe douce, *Artemisia annua* L.), une plante utilisée depuis des siècles dans la médecine traditionnelle chinoise.

Le mécanisme d'action des artémisinines implique probablement le clivage du pont endoperoxyde interne par réaction avec l'hème dans l'érythrocyte infecté, générant ainsi des radicaux libres qui alkylent les protéines parasitaires vitales. Cependant, il a également été signalé que les artémisinines inhibent une adénosine triphosphatase calcique parasitaire essentielle.

Les artémisinines se distinguent des autres antipaludiques par leur capacité à tuer tous les stades érythrocytaires du parasite du paludisme, y compris le stade annulaire relativement inactif et les schizontes tardifs, ainsi que les gamétocytes responsables de la transmission du paludisme. L'artésunate et les artémisinines 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.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Intraveineuse

Après injection intraveineuse, l'artésunate est très rapidement bio transformé 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. Après une dose IV unique de 2,4 mg/kg, les concentrations plasmatiques maximales d'artésunate (C_{max}) ont été estimées à 77 $\mu\text{mol/L}$ dans une étude menée chez des enfants gabonais atteints de paludisme grave, et à 42 et 36 $\mu\text{mol/L}$ dans deux études menées chez des adultes vietnamiens atteints de paludisme non compliqué.

Des concentrations élevées de DHA sont observées dans les 5 minutes suivant l'administration IV d'artésunate. Dans les études ci-dessus (adultes et enfants), les fourchettes de valeurs pour le temps estimé jusqu'à la concentration maximale (t_{max}) et la $t_{1/2}$ pour le DHA étaient respectivement de 0,5 à 15 minutes et de 21 à 64 minutes, tandis que les valeurs de C_{max} du DHA étaient comprises entre 5,3 et 10,6 $\mu\text{mol/L}$.

Intramusculaire

L'artésunate est rapidement absorbé après injection intramusculaire, et les concentrations plasmatiques maximales sont généralement atteintes dans les 30 minutes suivant l'administration. Ainsi, après injection IM de 2,4 mg/kg d'artésunate, l'absorption était rapide chez les enfants gabonais et les adultes vietnamiens, avec des valeurs Tmax de 8 et 12 minutes, respectivement. Les valeurs de t1/2 de l'artésunate correspondantes ont été estimées à 48 minutes chez les enfants et 41 minutes chez les adultes, et les valeurs de Cmax étaient de 1,7 et 2,3 µmol/L, respectivement chez les enfants et les adultes.

Après une injection IM, les valeurs de la Cmax de l'artésunate étaient donc environ 45 fois plus faibles chez les enfants et 20 fois plus faibles chez les adultes par rapport à une injection IV. Cependant, les taux d'élimination de l'artésunate chez les enfants et les adultes étaient respectivement 32 fois et 13 fois plus lents après une injection IM, par rapport à une administration IV.

Distribution

Il a été démontré que la DHA s'accumule considérablement dans les érythrocytes infectés par *P. falciparum*. La liaison de la dihydroartémisinine aux protéines plasmatiques a été déterminée à 93 % chez les patients et à 88 % chez les volontaires sains.

Métabolisme et élimination

L'artésunate est largement et rapidement hydrolysé par les estérases plasmatiques, avec une contribution minimale possible du CYP2A6. Le principal métabolite, la dihydroartémisinine, est à l'origine de la majeure partie de l'activité antipaludique in vivo de l'artésunate oral ; toutefois, après une administration IV, l'artésunate peut contribuer de manière plus significative. L'ADH est encore métabolisé dans le foie par glucuronidation et est excrété dans l'urine ; l' α -dihydroartémisinine- β -glucuronide a été identifié comme le principal produit urinaire chez les patients atteints de paludisme à *falciparum*.

Population spéciale :

Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible chez les patients présentant une altération de la fonction rénale ou hépatique. Cependant, sur la base des mécanismes connus de métabolisme et d'élimination de l'artésunate, combinés aux données cliniques obtenues chez des patients atteints de paludisme grave et présentant une atteinte rénale et/ou hépatique à des degrés divers, aucune modification de la dose n'est jugée nécessaire en cas d'insuffisance rénale ou hépatique.

5.3 Données de sécurité précliniques

Toxicité générale

L'artésunate présente une faible toxicité aiguë. Après administration répétée de 50 mg/kg/jour chez le rat et de 82,5 mg/kg/jour chez le chien, soit environ 10 et 17 fois la dose thérapeutique maximale proposée chez l'homme, de rares cas d'hépatotoxicité modérée (4%) ont été rapportés, avec régression dans 100% des cas sans séquelles. La toxicité hématopoïétique sur la ligne rouge et blanche est responsable de réticulocytopenies et de leucopenies d'origine centrale. La toxicité semble porter sur les progéniteurs de la lignée érythroïde. Il existe également un effet négatif sur les capacités de phagocytose des neutrophiles et une inhibition de la prolifération lymphocytaire (in vitro).

Génotoxicité

L'artésunate n'a pas montré de potentiel mutagène ou clastogène dans les tests in vitro et in vivo (Ames, micronoyau de souris).

Carcinogénèse

Aucune étude sur le potentiel cancérogène de l'artésunate n'a été réalisée.

6. Particularités pharmaceutiques

6.1 Liste des excipients

Aucun excipient n'a été utilisé dans la formulation de l'artésunate pour injection.

6.2 Incompatibilités

Non applicable.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières pour le stockage

Conserver en dessous de 30°C. Protéger de la lumière. La solution reconstituée doit être conservée à une température inférieure à 30°C et doit être utilisée dans l'heure qui suit.

6.5 Nature et contenu du conteneur

La poudre d'artésunate pour injection 120mg est conditionnée dans un flacon en verre transparent de 20ml avec un bouchon en caoutchouc et un sceau en aluminium. Chaque flacon est placé dans un plateau avec une ampoule de bicarbonate de sodium injectable (2ml) et une ampoule de chlorure de sodium injectable (10ml) et chaque plateau est emballé dans un carton unitaire avec la notice.

6.6 Précautions particulières pour l'élimination et les autres manipulations

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux exigences locales.

7. Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

ALCHEMY MEDICINE PVT. LTD.

Bhawanpur, Roorkee,

Distt. Haridwar, Uttarakhand INDIA.

8. Numéro(s) d'autorisation de mise sur le marché

Non applicable