

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. NOM DU MÉDICAMENT

Palsunate Injection (Artésunate pour injection 60 mg)

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient : 60 mg d'artésunate en poudre

Injection de bicarbonate de sodium : Chaque ampoule de 1 ml contient une injection de bicarbonate de sodium (5 % p/v).

Injection de chlorure de sodium : Chaque ampoule de 5 ml contient une injection de chlorure de sodium (0,9 % p/v).

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Artésunate pour injection : poudre cristalline blanche

Solvant (injection de bicarbonate de sodium) : Liquide clair et incolore

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indication thérapeutique

Palsunate Injection, administré par voie intraveineuse ou intramusculaire, est indiqué dans le traitement du paludisme grave causé par *Plasmodium falciparum*, chez l'adulte et l'enfant.

4.2 POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION DOSE:

Adultes et enfants : L'injection de Palsunate est administrée 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.

L'injection de Palsunate doit être administrée pendant au moins 24 heures (3 doses), quelle que soit la capacité du patient à tolérer une médication par voie orale plus tôt. Après au moins 24 heures d'injection de Palsunate et s'il est capable de tolérer un traitement oral, le patient doit suivre un traitement complet par un traitement antipaludique combiné. Les directives de traitement pertinentes doivent être consultées lors de la sélection du schéma thérapeutique 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. Par conséquent, la dose d'artésunate requise doit être calculée (dose en mg = poids du patient en kg x 2,4) et le nombre de flacons d'artésunate nécessaires doit être déterminé avant la reconstitution de la poudre d'artésunate.

Reconstitution de la solution d'artésunate

À l'aide d'une seringue, retirez de l'ampoule 1 ml du solvant de bicarbonate de sodium fourni et injectez-la 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 semble trouble ou si un précipité est présent, il convient de la jeter.

La solution d'artésunate reconstituée doit toujours être utilisée immédiatement et jetée si elle n'est pas utilisée dans l'heure.

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

Pour injection intraveineuse (IV)

A l'aide d'une seringue, ajoutez 5 ml de chlorure de sodium à 0,9% pour injection au flacon contenant le

Solution d'artésunate reconstituée. Cela donnera 6 ml d'une solution contenant de l'artésunate 10 mg / ml. Agitez pour bien mélanger, en vous assurant que la solution obtenue est toujours limpide. Si la solution semble trouble ou un précipité est présent, il devrait être jeté.

Le volume requis sera égal à : (dose souhaitée en mg) ml dix

Prélevez le volume requis de solution d'artésunate dans le flacon avec une seringue, puis injecter lentement par voie intraveineuse, la vitesse d'IV correspondant au bolus lent : 3-4 ml / min.

L'injection de Palsunate ne doit PAS être administrée en perfusion intraveineuse.

Pour injection intramusculaire (IM)

A l'aide d'une seringue, ajoutez 2 ml de chlorure de sodium à 0,9% pour injection au flacon contenant la solution d'artésunate reconstituée. Cela donnera 3 ml d'une solution contenant de l'artésunate 20 mg / ml. Agitez pour bien mélanger, en vous assurant que la solution obtenue est toujours limpide. Si la solution semble trouble ou un précipité est présent, il devrait être jeté.

Le volume requis sera égal à : (dose souhaitée en mg) ml 20

Prélevez le volume requis de solution d'artésunate dans le flacon avec une seringue, puis injecter par voie intramusculaire; la cuisse antérieure est généralement le site d'injection préféré. Si le total le volume de solution à injecter par voie intramusculaire est important, il peut être préférable de diviser le volume et injectez-le sur plusieurs sites, par exemple les deux cuisses. Ne pas utiliser d'eau pour injection pour reconstituer la poudre d'artésunate ou pour diluer le solution résultante avant l'injection.

Insuffisance hépatique et rénale:

Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale.

4.3 Contre-indications

Palsunate Injection est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité à l'artésunate ou à d'autres artémisinines.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Paludisme non falciparum

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

Passage au traitement par voie orale

Le traitement aigu du paludisme grave à P. falciparum par injection de palsunate doit toujours être suivi d'un traitement complet par un traitement antipaludique combiné par combinaison orale.

Résistance aux antipaludéens

Les informations locales sur la prévalence de la résistance aux antipaludéens doivent être prises en compte lors du choix de la combinaison antipaludique appropriée à utiliser avec Palsunate Injection. Les directives de traitement pertinentes doivent être consultées.

Anémie post-traitement

Malgré une diminution transitoire du nombre de réticulocytes, l'anémie cliniquement significative associée à l'artésunate IV n'a pas été courante dans les essais cliniques. Cependant, des cas occasionnels d'anémie hémolytique post-traitement suffisamment graves pour nécessiter une transfusion ont été rapportés.

Insuffisance hépatique / rénale:

Les données concernant la pharmacocinétique de l'artésunate chez les patients insuffisants hépatiques et / ou rénaux sont limitées. Sur la base des données provenant d'études chez des patients atteints de paludisme grave, ainsi que du métabolisme connu de l'artésunate, un ajustement de la posologie n'est pas considéré nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale.

Population pédiatrique

Au cours des essais cliniques, l'efficacité et la sécurité de l'artésunate par voie intraveineuse et intramusculaire ont été similaires chez les populations adultes et pédiatriques.

4.5 INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MEDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTIONS

L'artésunate est rapidement et largement converti en dihydroartémisinine (DHA), le métabolite actif, principalement par les estérases plasmatiques et érythrocytaires. L'élimination du DHA est également rapide (demi-vie d'environ 45 min) et le potentiel d'interactions médicamenteuses semble limité. Des études d'interactions médicamenteuses in vitro ont démontré des effets minimes de l'artésunate sur les isoenzymes du cytochrome P450. Peu d'études cliniques d'interaction médicamenteuse ont été réalisées; cependant, 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 un traitement antipaludique parentéral à dose complète doit être administré sans délai.

L'expérience clinique de l'utilisation de l'artésunate pendant la grossesse est limitée. Dans les études animales, l'artésunate a été associé à une toxicité fœtale au cours du premier trimestre de la grossesse. À ce jour, les données cliniques concernant la sécurité au cours du premier trimestre n'ont pas indiqué un risque accru de lésions fœtales.

Le traitement par artésunate ne doit pas être interrompu au cours du premier trimestre s'il peut sauver la vie de la mère. Comme dans d'autres populations, la preuve que l'artésunate réduit le risque de décès dus au paludisme sévère par rapport aux autres traitements doivent être pris en compte.

Dans une étude portant sur 461 femmes thaïlandaises enceintes (44 au cours de leur premier trimestre) traitées par artémisinines (principalement artésunate), il n'y avait aucune preuve évidente d'effets indésirables parmi les 414 femmes pour lesquelles l'issue de la grossesse était connue. Les taux observés d'avortement, de mortinaissance, d'anomalies congénitales et d'insuffisance pondérale à la naissance étaient comparables aux taux communautaires.

Lors d'essais cliniques de 1999 à 2006, 2 045 femmes enceintes en Thaïlande, en Gambie et au Soudan ont été traitées par l'artésunate, seul ou en association avec d'autres antipaludiques, notamment la quinine, la méfloquine, l'atovaquone-proguanil et la sulfadoxine-pyriméthamine. Chez ces patientes, dont la plupart étaient dans leur deuxième ou troisième trimestre de grossesse, il n'y avait pas de différences significatives par rapport à la communauté générale en ce qui concerne le poids à la naissance, la durée des gestations, le poids placentaire ou les taux d'anomalies congénitales, ou dans les paramètres de croissance et de développement des nourrissons suivis pendant un an.

Allaitement / allaitement

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

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et l'utilisation de machines

Il n'y a aucune information sur l'effet de l'artésunate sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

L'état clinique du patient doit être pris en compte lors de l'évaluation de son aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

4.8 EFFETS INDESIRABLES

L'effet indésirable le plus important rapporté de l'artésunate est une réaction allergique sévère rare (risque estimé d'environ 1 patient sur 3000), qui a impliqué une éruption urticarienne ainsi que d'autres symptômes, y compris une hypotension, un pruritus, un œdème et / ou une dyspnée. Les effets secondaires mineurs les plus courants associés à l'administration IV ont inclus des étourdissements, des éruptions cutanées et une altération du goût (goût métallique / amer). Des nausées, des vomissements, de l'anorexie et de la diarrhée ont également été rapportés, mais il n'est pas certain que ces événements aient été des symptômes de paludisme grave. Les événements indésirables considérés comme au moins possiblement liés à l'artésunate sont énumérés ci-dessous par système corporel, classe d'organe et fréquence absolue. Les fréquences sont définies comme étant très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($1 / 100-1 / 10$), peu fréquent ($1/1\ 000-1 / 100$), rare ($1/10\ 000-1 / 1\ 000$) et très rare ($<1/10\ 000$).

Troubles du système sanguin et lymphatique

Peu fréquent: neutropénie et anémie (toutes deux parfois sévères), thrombocytopénie

Très rare: aplasie pure de l'aplasie des globules rouges II

Fréquence inconnue: anémie post-traitement (voir ci-dessous), diminution légère et transitoire du nombre de réticulocytes Troubles du système nerveux

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

Très rare: neuropathie périphérique (ou paresthésie)

Troubles respiratoires

Fréquent: toux, symptômes nasaux

Problèmes gastro-intestinaux

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

Rare: augmentation de l'amylase sérique, pancréatite

Troubles hépatobiliaires

Peu fréquent: élévations transitoires des transaminases hépatiques (AST, ALT)

Rare: hépatite

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquent: éruption cutanée, alopécie

Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif

Fréquent: arthralgie, troubles musculaires

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquent: fatigue, malaise, fièvre, douleur au site d'injection

Troubles du système immunitaire

Peu fréquent: hypersensibilité

Anémie post-traitement

En général, malgré des diminutions transitoires du nombre de réticulocytes, une anémie cliniquement significative attribuée à l'artésunate IV n'a pas été courante dans les essais cliniques sur le paludisme grave. Cependant, dans une série de cas de 25 patients en Europe traités par artésunate IV pour le paludisme sévère acquis dans une zone d'endémie, 6 patients ont développé une anémie hémolytique post-traitement significative, se présentant aussi tard que 3 semaines après le traitement, et 5 d'entre eux transfusion nécessaire. L'étiologie de l'hémolyse reste inconnue.

4.9 Surdosage

L'expérience d'un surdosage aigu avec l'artésunate est limitée. Un cas de surdosage a été documenté chez un enfant de 5 ans qui a reçu par inadvertance de l'artésunate rectal à une dose de 88 mg / kg / jour pendant 4 jours, soit une dose plus de 7 fois supérieure à la dose d'artésunate la plus élevée recommandée. .

Le surdosage était associé à une pancytopenie, une méléna, des convulsions, une défaillance multiorganique.

Le traitement d'un surdosage doit comprendre des mesures générales de soutien.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: antipaludique, code

ATC: P01BE03

Mécanisme d'action:

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

Le mécanisme d'action des artémisinines implique vraisemblablement le clivage du pont endoperoxyde interne par réaction avec l'hème dans l'érythrocyte infecté, générant ainsi des radicaux libres qui alkylent les protéines vitales du parasite. Cependant, il a également été rapporté que les artémisinines inhibent un parasite essentiel, la calcium adénosine triphosphatase. Les artémisinines se distinguent des autres antipaludiques par leur capacité à tuer tous les érythrocytaires stades du parasite du paludisme, y compris le stade de l'anneau relativement inactif et les schizontes tardifs, ainsi que les gamétocytes responsables de la transmission du paludisme. L'artésunate et les artémisinines sont l'action la plus rapide des antipaludiques, et il a également été démontré qu'ils améliorent la clairance splénique des érythrocytes infectés en réduisant la cytoadhérence.

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Intraveineux

Après injection intraveineuse, l'artésunate est biotransformé très rapidement en son métabolite actif, 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 $\mu\text{mol} / \text{L}$ dans une étude chez des enfants gabonais atteints de paludisme sévère, et à 42 et 36 $\mu\text{mol} / \text{L}$ dans deux études chez des adultes vietnamiens paludisme simple.

Des concentrations élevées de DHA sont observées dans les 5 minutes suivant l'administration d'artésunate IV. Dans les études ci-dessus (adultes et pédiatriques), les plages de valeurs pour le temps estimé jusqu'au maximum la concentration (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} de DHA variaient de 5,3 à 10,6 $\mu\text{mol} / \text{L}$.

Intramusculaire

L'artésunate est rapidement absorbé après l'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 a été rapide chez les enfants gabonais et les adultes vietnamiens, avec des valeurs de Tmax de 8 et 12 minutes, respectivement. Les valeurs correspondantes de l'artésunate t_{1/2} ont été estimées à 48 minutes chez les enfants et à 41 minutes chez les adultes, et les valeurs de C_{max} étaient de 1,7 et 2,3 µmol / L, pour les enfants et les adultes, respectivement.

Après injection IM, les valeurs de la C_{max} de l'artésunate étaient donc inférieures d'environ 45 fois chez les enfants et de 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 respectivement 32 fois et 13 fois plus lents après l'injection IM, par rapport à l'administration IV.

Distribution

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

Métabolisme et élimination

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

Population spéciale:

Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible pour les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique. Cependant, sur la base des mécanismes connus de métabolisme et d'élimination de l'artésunate, associés aux données cliniques de patients atteints de paludisme sévère et de troubles rénaux et / ou hépatiques associés à divers degrés, aucune modification posologique n'est considérée comme nécessaire en cas d'insuffisance rénale ou hépatique.

5.3 Données de sécurité préclinique

Toxicité générale

L'artésunate présente une faible toxicité aiguë. Après administration répétée de 50 mg / kg / jour chez le rat et 82,5 mg / kg / jour chez le chien, soit environ 10 et 17 fois la dose thérapeutique maximale proposée chez l'homme, des signes de toxicité ont été observés au niveau des organes hématopoïétiques, du système immunitaire et réponse, le foie et les reins.

Génotoxicité

L'artésunate n'a montré aucun 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 menée.

Études de toxicologie de la reproduction

L'artésunate oral a provoqué une toxicité fœtale dose-dépendante chez le rat, le lapin et le singe, entraînant une résorption fœtale et un avortement, ainsi qu'une faible incidence de malformations cardiaques et squelettiques.

La dose sans effet indésirable observé (NOAEL) était de 12 mg / kg chez les singes gravides (3 et 7 jours expositions) et le niveau d'effet indésirable nul ou faible était de 5 à 7 mg / kg chez les rates ou les lapines gravides (expositions de 12 jours), les deux étant au-dessus de la plage de doses thérapeutiques (2,4 à 4,8 mg / kg) et de la durée d'exposition attendue pour le traitement du paludisme grave chez l'homme. Chez le rat, les embryons-fœtus étaient les plus sensibles des jours 9 à 14 de gestation; à d'autres moments, l'embryotoxicité était significativement réduite.

Études pharmacologiques de sécurité

Un léger effet sédatif, une diminution de la température corporelle, un léger effet natriurétique et une diminution de la clairance de la créatinine ont été observés avec l'artésunate après des doses intraveineuses uniques de 200 mg / kg (souris), 450 mg / kg (rats, lapins et chiens) et après doses orales de 180 mg / kg chez les rats mâles. Les chiens Beagle recevant de l'artésunate IV à 10, 20, 50 et 50 mg / kg pendant 14 jours n'ont pas présenté d'effets cliniques significatifs, y compris des signes de neurotoxicité, des effets sur le poids corporel, des anomalies de l'ECG (y compris des modifications de l'intervalle QT), la fréquence cardiaque, tension artérielle ou fréquence respiratoire.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Solvant : bicarbonate de sodium, Diluant : chlorure de sodium

6.2 Incompatibilités

Aucun connu

6.3 Durée de vie

36 mois

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver à moins 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 récipient

1 flacon en verre de type I avec bouchons en caoutchouc de type I de couleur grise et couvercle en aluminium avec un couvercle en plastique bleu flip-off.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

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

MYRA HEALTHCARE

Shree OM Sadguru CHS, Plot No. 122, Sector 50-E,

Seawood, Nerul West, Navi Mumbai 400706, India

E-mail: myrahealthcare@hotmail.com

8. D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

[Sans objet]

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

[Sans objet]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[16/11/2022]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.