

Résumé des caractéristiques du produit (fiche technique du produit)

AQUANATE 30

(Artésunate Injectable 30 mg)

1. NOM DU MÉDICAMENT

AQUANATE 30 (Artésunate Injectable 30 mg)

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient:

Artésunate..... 30 mg

Le pack contient:

Ampoule de 0.5 ml de bicarbonate de sodium solution injectable BP..... 5% p/v

Ampoule de 2.5 ml de chlorure de sodium solution injectable BP..... 0,9% p/ v

3. FORME PHARMACEUTIQUE:

Injection à sec

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES

Aquanate, administré par voie intraveineuse ou intramusculaire, est indiqué pour le traitement du paludisme sévère causé par *Plasmodium falciparum*, chez l'adulte et l'enfant.

b) POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Dose:

Adultes et enfants pesant 20 kg ou plus: Aquanate est administré à une dose de 2,4 mg d'artésunate / 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 qu'un traitement oral puisse être remplacé.

Enfants pesant moins de 20 kg: Aquanate est administré à la dose de 3 mg d'artésunate / 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 qu'un traitement oral puisse être remplacé (voir rubrique 5.1)

Mode d'administration

L'aquanate doit être administré pendant au moins 24 heures (3 doses), quelle que soit la capacité du patient à tolérer plus tôt les médicaments oraux. Après au moins 24 heures d'Aquanate, et lorsqu'il est capable de tolérer une médication orale, le patient doit passer à un traitement complet d'un traitement antipaludique combiné par voie orale.

Préparation

En raison de l'instabilité de l'artésunate en solution aqueuse, la solution reconstituée doit être utilisée dans l'heure suivant sa préparation. Par conséquent, la dose requise d'artésunate doit

être calculée et le nombre de flacons d'artésunate nécessaire doit être déterminé avant de reconstituer la poudre d'artésunate.

Reconstitution de la solution d'artésunate

À l'aide d'une seringue, prélever le solvant de bicarbonate de sodium fourni de 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 limpide. Si la solution semble 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.

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

Pour injection intraveineuse (IV)

À l'aide d'une seringue, ajoutez le chlorure de sodium à 0,9% pour solution injectable dans le flacon contenant la solution d'artésunate reconstituée. Cela donnera une solution contenant 10 mg / ml d'artésunate. Agitez pour bien mélanger, en vous assurant que la solution obtenue est toujours limpide. Si la solution semble trouble ou si un précipité est présent, elle doit être jetée.

Le volume requis sera égal à: (dose souhaitée en mg) / 10 ml.

Prélever le volume requis de solution d'artésunate du flacon avec une seringue, puis injecter lentement par voie intraveineuse, pendant 1 à 2 minutes.

Aquanate ne doit PAS être administré en perfusion intraveineuse.

Pour injection intramusculaire (IM)

À l'aide d'une seringue, ajouter au flacon contenant la solution d'artésunate reconstituée le volume suivant du chlorure de sodium 0,9 % fourni pour le solvant d'injection: 1 ml pour Aquanate 30 mg, 2 ml pour Aquanate 60 mg ou 4 ml pour Aquanate 120 mg. Cela donnera une solution contenant 20 mg / ml d'artésunate. Agitez bien le mélange, en vous assurant que la solution obtenue est toujours limpide. Si la solution semble trouble ou si un précipité est présent, elle doit être jetée.

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

Prélever le volume requis de solution d'artésunate du flacon avec une seringue, puis injecter par voie intramusculaire; la cuisse antérieure 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 sites, par ex. les deux cuisses.

N'utilisez pas d'eau pour préparations injectables pour la reconstitution de la poudre d'artésunate ou pour la dilution de la solution obtenue avant l'injection.

Insuffisance hépatique et rénale:

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale.

4.3 CONTRE INDICATIONS

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

4.4 MISES EN GARDE SPECIALES ET PRECAUTIONS D'UTILISATION

Paludisme non falciparum

L'artésunate n'a pas été évalué dans le traitement du paludisme sévère dû au *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 lors du choix de l'association antipaludique appropriée à utiliser avec Aquanate.

Anémie hémolytique post-traitement

Une anémie hémolytique retardée après un traitement par artésunate injectable a été observée chez les enfants dans les zones d'endémie palustre et chez les voyageurs non immunisés présentant un paludisme sévère dû au *P. falciparum*. Le risque était prononcé chez les patients atteints d'hyperparasitémie et chez les jeunes enfants. Certains cas ont été graves et ont nécessité une transfusion sanguine. Il est donc conseillé de faire preuve de vigilance en cas d'anémie retardée, en particulier chez les patients hyperparasitémiques et les jeunes enfants, et un suivi prolongé doit être envisagé (par exemple 14 à 28 jours).

Insuffisance hépatique / rénale

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 d'études chez des patients atteints de paludisme sévère, ainsi que du métabolisme connu de l'artésunate, un ajustement posologique n'est pas considéré comme nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale.

Population pédiatrique

Dans les essais cliniques, l'efficacité et l'innocuité de l'artésunate intraveineux et intramusculaire ont été similaires dans les populations adultes et pédiatriques.

Il n'y a pas de données cliniques disponibles pour les nourrissons pesant moins de 5 kg et les adultes pesant plus de 100 kg.

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 l'estérase plasmatique et érythrocytaire. 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 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 sévère est particulièrement dangereux pendant la grossesse, c'est pourquoi un traitement par artésunate parentéral à dose complète doit être administré à tout stade de la grossesse sans délai. Dans les études chez l'animal, l'artésunate a été associé à une toxicité fœtale au cours du premier trimestre de la grossesse. Expérience clinique limitée de l'utilisation de l'artésunate au cours du premier trimestre de la grossesse ainsi que données cliniques sur plus de 2500 femmes enceintes ou sur la santé du fœtus / nouveau-né.

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 taux du 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 LA CAPACITÉ DE CONDUIRE ET D'UTILISER DES 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 l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

L'effet indésirable le plus important rapporté avec 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 prurit, un œdème et / ou une dyspnée.

Les effets secondaires mineurs les plus courants associés à l'administration IV ont inclus des vertiges, des étourdissements, des éruptions cutanées et une altération du goût (goût métallique / amer). Nausées, les effets 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 suit très fréquentes ($\geq 1 / 10$), fréquentes ($1 / 100$ - $1 / 10$), peu fréquentes ($1 / 1000$ - $1 / 100$), rares ($1 / 10000$ - $1 / 1000$) et très rares ($< 1 / 10000$).

Troubles du système sanguin et lymphatique

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

Très rare: aplasie pure des globules rouges

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

Troubles du système nerveux

Fréquent: vertiges, 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 (ASAT, ALAT)

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

Des cas d'anémie hémolytique retardée ont été identifiés chez des voyageurs non-immunisés après un traitement de paludisme sévère avec de l'artésunate injectable. Certains étaient graves et nécessitaient des transfusions sanguines. Dans une étude menée auprès d'enfants africains âgés de 6 mois à 10 ans dans des zones d'endémie palustre, 5 enfants sur 72 (7%) ont présenté une anémie hémolytique retardée après un traitement par artésunate injectable, et un enfant a dû subir une transfusion. Le risque était augmenté avec l'hyperparasitémie dans tous les groupes d'âge et chez les enfants plus jeunes. L'apparition de l'hémolyse et de l'anémie était évidente 14 à 28 jours après le traitement par artésunate. La vigilance pour cet effet indésirable est conseillée.

Population pédiatrique:

Le profil d'innocuité de l'artésunate injectable est similaire chez l'enfant et l'adulte.

4.9 SURDOSE

Les cas de surdosage aigu avec l'artésunate sont limités. 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 pancytopénie, un méléna, des convulsions, une défaillance multiorganique et la mort.

Le traitement du surdosage doit consister en des mesures générales de soutien.

5 PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique: antipaludéen

Mécanisme d'action

L'artésunate est un dérivé d'hémisuccinate de la dihydroartémisinine, qui est lui-même formée par la réduction de l'artémisinine. L'artémisinine est un endoperoxyde de lactone sesquiterpénique extrait du ginghao (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 vitales du parasite. Cependant, l'artémisinine a aussi été signalée comme inhibitrice essentielle de l'adénosine triphosphatase calcique parasite.

Les artémisinines se distinguent des autres antipaludiques par leur capacité à tuer 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 à action la plus rapide, 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 puissance 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 extra-érythrocytaires, les sporozoïtes, les schizontes hépatiques ou les mérozoïtes.

5.2. PROPRIÉTÉS PHARMACOCINÉTIQUES

Intraveineux

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. Après une dose IV unique de 2,4 mg/kg, les concentrations plasmatiques maximales d'artésunate (C_{max}) ont été estimées à 77 µmol/L dans une étude chez des enfants gabonais atteints de paludisme grave, et à 42 et 36 µmol/L dans deux études chez des adultes vietnamiens atteints de paludisme non compliqué.

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'à la concentration maximale (t_{max}) et $t_{1/2}$ pour le DHA étaient de 0,5 à 15 minutes et de 21 à 64 minutes, respectivement, tandis que les valeurs de la C_{max} du DHA variaient de 5,3 -10,6 µmol / 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 T_{max} de 8 et 12 minutes, respectivement. Les valeurs correspondantes d'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 Cmax 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 32 fois plus lents, respectivement, après injection IM, par rapport aux administrations IV.

Distribution

Il a été démontré que le DHA s'accumule substantiellement dans les érythrocytes infectés par *P. falciparum*. Il a été déterminé que 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 majeure partie de l'activité antipaludique in vivo de l'artésunate oral après administration IV. L'artésunate peut contribuer de façon 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 dû au *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, combinés aux données cliniques de patients atteints de paludisme sévère et de troubles rénaux et / ou hépatiques associés à divers degrés, aucune modification de dose n'est considérée comme nécessaire en cas d'insuffisance rénale ou hépatique.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. LISTE DES EXCIPIENTS

N'est pas applicable

6.2 INCOMPATIBILITÉS

N'est pas applicable.

6.3 DURÉE DE VIE

2 années

6.4 Précautions particulières de stockage

Conservez dans un endroit frais. Protéger de la lumière.

6.5 NATURE ET CONTENU DE L'EMBALLAGE

7.5 ml flacon en verre de silex

0.5 ml ampoule en verre

2.5 ml ampoule de verre

6.6 PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES POUR L'ÉLIMINATION ET LES AUTRES MANIPULATIONS

Tenir hors de portée des enfants.

LISTE I

7 TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Rena Exports Private Limited
411/412, Hub Town Viva, Near W.E.H.,
Shankarwadi, Jogeshwari (E),
Mumbai-400060
www.renaexports.com

8 NUMÉRO (S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

E-2019-0711

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

06/02/2019