

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

MALAVAN 120 mg, poudre pour solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Artésunate..... 120 mg
Pour un flacon.

Excipients : pas d'excipients.

Solvants pour reconstitution : bicarbonate de sodium & chlorure de sodium.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution injectable.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement curatif du paludisme grave provoqué par *Plasmodium falciparum*.

4.2. Posologie et mode d'administration

Adultes et enfants de plus de 20 kg : 2,4 mg d'artésunate par kg, à administrer en injection intraveineuse (IV) ou intramusculaire (IM) ; à intervalle de 0, 12, et 24 heures, puis une fois par jour jusqu'à ce qu'un traitement par voie orale puisse être administré en relais.

Adultes et enfants de moins de 20 kg : 3 mg d'artésunate par kg, à administrer en injection intraveineuse (IV) ou intramusculaire (IM) ; à intervalle de 0, 12, et 24 heures, puis une fois par jour jusqu'à ce qu'un traitement par voie orale puisse être administré en relais.

MALAVAN doit être administré pendant un minimum de 24 heures (en 3 doses), indépendamment de la capacité du patient à tolérer un traitement par voie orale plus tôt.

Le traitement peut être prolongé jusqu'à une durée totale de 7 jours maximum.

Reconstitution de MALAVAN :

Ajouter l'ampoule de 2 ml de bicarbonate de sodium dans le flacon contenant la poudre d'artésunate.

Agiter le flacon pendant quelques minutes pour bien mélanger, jusqu'à ce que la poudre soit complètement dissoute et que la solution soit limpide.

Avec la seringue retirer l'excédent d'air.

Diluer la solution en fonction du type d'injection choisi, comme décrit ci-dessous (puis injecter immédiatement, la solution reconstituée doit être jetée si elle n'est pas utilisée dans l'heure) :

Injection intraveineuse (IV)

Ajouter l'ampoule de 10 ml de solution injectable de chlorure de sodium dans le flacon contenant la solution reconstituée d'artésunate. Cela créera une solution de 12 ml, contenant de l'artésunate dosé à 10mg/ml. Secouer pour bien mélanger, la solution obtenue doit rester limpide.

Le volume nécessaire est égal à :

Pour les moins de 20 kg : $V = \frac{3,0 \text{ mg} \times \text{poids corporel (kg)}}{10}$

Pour les plus de 20 kg : $V = \frac{2,4 \text{ mg} \times \text{poids corporel (kg)}}{10}$

Prélever avec une seringue le volume nécessaire de solution d'artésunate du flacon, et injecter lentement par voie intraveineuse (3 ou 4 ml par minute).

Ne doit pas être administré en perfusion IV.

Injection intramusculaire (IM) :

Ajouter 4 ml de solution injectable de chlorure de sodium à 0,9% dans le flacon contenant la solution reconstituée d'artésunate. Cela donnera une solution de 6 ml, contenant de l'artésunate dosé à 20 mg/ml. Secouer pour bien mélanger, la solution obtenue doit rester limpide.

Le volume nécessaire est égal à :

Pour les moins de 20 kg : $V = \frac{3,0 \text{ mg} \times \text{poids corporel (kg)}}{20}$

Pour les plus de 20 kg : $V = \frac{2,4 \text{ mg} \times \text{poids corporel (kg)}}{20}$

Prélever avec une seringue le volume nécessaire de solution d'artésunate du flacon et injecter lentement par voie intramusculaire.

4.3. Contre-indications

Allergie à l'artésunate, à un dérivé de l'artémisine ou à l'un des composants de MALAVAN (rubrique 6).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

- 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 doit être prise en compte pour le choix d'un antipaludique approprié en combinaison avec MALAVAN.
- L'artésunate injectable doit être administré avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale.
- Compte tenu des effets indésirables hématologiques potentiels du MALAVAN (cf rubrique 4.8), les examens sanguins suivants devront être réalisés à J3, J7, J14, J21, J28 : - numération formule sanguine - taux de réticulocytes - taux de LDH - taux d'haptoglobine En cas d'anémie, un bilan étiologique doit être réalisé.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

L'élimination des métabolites de l'artésunate est rapide donc le risque d'interactions médicamenteuses est limité. Des études in vitro sur les interactions médicamenteuses ont démontré des effets minimes de l'artésunate sur les isoenzymes du cytochrome P450.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Ce médicament ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse sauf si le bénéfice escompté pour la mère est supérieur au risque potentiel encouru par le fœtus.

Allaitement

Les femmes ne doivent pas allaiter pendant le traitement.

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

MALAVAN n'a pas fait l'objet d'études sur les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Les plus fréquemment rapportés sont :

- Cutanés : éruptions, démangeaisons
- Sphère ORL : toux, encombrement nasal, bourdonnement d'oreille
- Système nerveux central : vertiges, convulsions, céphalées, insomnie
- Appareil digestif : goût amer, nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales, perte d'appétit
- Troubles cardiaques : ralentissement du rythme cardiaque (bradychardie), anomalies à l'électrocardiogramme (allongement de l'intervalle QT)
- Douleurs articulaires et musculaires
- Troubles généraux : fièvre, perte de cheveux
- Augmentation du volume urinaire

Les moins fréquemment rapportés sont :

- Anomalies biologiques : élévation transitoire du taux de transaminases hépatiques
- Anémie
- Diminution réversible du taux de réticulocytes et des globules blancs.

4.9. Surdosage

En cas de suspicion d'un surdosage, un traitement symptomatique et de soutien sera administré de façon appropriée en fonction du tableau clinique.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antiparasitaire. Code ATC : P01BE03.

L'artésunate est un dérivé hémisuccinate de la dihydroartémisinine, elle-même obtenue par réduction de l'artémisinine. L'efficacité schizonticide de l'artésunate administrée par voie orale a été prouvée in vivo sur des souches de plasmodium chloroquino sensibles et sur des souches chloroquino résistantes.

L'avantage d'utiliser les dérivés de l'artémisinine réside dans leur rapidité d'action.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Après injection intraveineuse de 120 mg d'artésunate, la Cmax est d'environ 11µg/ml, le temps de demi-vie d'élimination est de 15 à 45 minutes, la clairance d'environ 2.33L/h/kg.

L'artésunate est fortement métabolisé, son principal métabolite la dihydroartémisinine, s'accumule de manière préférentielle dans les érythrocytes impaludés.

Le temps de demi-vie d'élimination de la dihydroartémisinine est de 30 à 100 minutes, la Cmax de 0.74µg/ml après administration orale de 100 mg d'artésunate, la biodisponibilité relative est bonne (82%)

5.3. Données de sécurité préclinique

Sans objet

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Excipients : pas d'excipients.

Solvants pour reconstitution : bicarbonate de sodium & chlorure de sodium.

6.2. Incompatibilités

MALAVAN ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3. Durée de conservation

2 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

Stocker dans un endroit sec, en dessous de 30°C. Protéger de la lumière.

La solution reconstituée doit être utilisée immédiatement.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

1 flacon de 120 mg d'artésunate en poudre

1 ampoule de 2 ml de bicarbonate de sodium 5,0% pour injection

1 ampoule de 10 ml de chlorure de sodium 0,9% pour injection

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

IMEX PHARMA

Rose Belle Building, Unit 3

Rose Belle Business Park

Mauritius

8. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE :

16/03/2018

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I