

NOTE D'INFORMATION THERAPEUTIQUE DESTINEE AU PRESCRIPTEUR

AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION NOMINATIVE

MALACEF® (artésunate) 60 mg, poudre et solvant pour solution injectable

L'artésunate est un dérivé hémisynthétique de l'artémisinine qui ne bénéficie pas d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) ni en Europe ni aux Etats-Unis.

Les laboratoires Guilin Pharmaceutical fabriquent une forme injectable à base d'artésunate qui bénéficie d'une AMM en Chine.

Les laboratoires ACE-pharmaceuticals importent actuellement cette spécialité qu'ils reconstruisent et distribuent dans certains pays européens pour une utilisation à titre « compassionnel » sous le nom de marque de MALACEF® (artésunate) 60 mg, poudre et solvant pour solution injectable.

En France, dans le cadre des ATU nominatives, MALACEF® (artésunate) 60 mg, poudre et solvant pour solution injectable est destiné au traitement de patients présentant un accès grave de paludisme à *Plasmodium falciparum* conformément aux recommandations de l'OMS de 2006, révisées en 2010⁶ et à celles de la Conférence de Consensus nationale sur la « prise en charge et prévention du paludisme d'importation à *Plasmodium falciparum* », révisée en 2007⁷. Les critères sont listés au sein de la fiche de demande initiale de traitement (cf. annexe D1).

1. Posologie et mode d'administration

Si le patient reçoit de la quinine IV depuis moins de 24 heures, un relai par MALACEF® est possible.

Posologie et durée de traitement

La posologie recommandée chez l'adulte et l'enfant est de 2,4 mg/kg à 0 heure, 12 heures et 24 heures, puis toutes les 24 heures. Un maximum de 9 doses, soit 7 jours de traitement complet pourra être administré.

Le traitement par voie IV sera poursuivi tant que la voie orale ne sera pas possible ou chez un patient intubé ventilé.

Un relais par voie orale peut être envisagé après 3 doses minimum de MALACEF®. Ce relais *pers os* (traitement complémentaire complet) est obligatoire pour tout traitement inférieur à 9 doses de MALACEF®. Il a pour but d'éviter les recrudescences tardives.

Les médicaments antipaludiques pouvant être utilisés pour ce relai sont de préférence des bithérapies comprenant un dérivé d'artémisinine : l'artémether-luméfántrine ou la DHA-piperaquine et en cas de contre-indication à l'utilisation de la luméfántrine ou de la piperaquine, l'atovaquone-proguanil, ou la méfloquine.

Le relai peut s'effectuer à n'importe quel moment dans la journée faisant suite à la dernière injection de MALACEF® et selon le schéma posologique habituel du traitement de relais. Par soucis de facilité de prise, le relai sera effectué afin de garantir des horaires compatibles avec le rythme de vie du patient.

Mode d'administration

La solution doit être administrée par voie intraveineuse immédiatement après reconstitution (cf chapitre Mode de reconstitution) ou dans un délai maximum de 6 heures.

La vitesse d'injection est de 3 ml par minute.

L'administration de la solution dans une perfusion n'est pas recommandée.

⁶ Guidelines for the treatment of malaria – 2nd edition, WHO 2010

⁷ SPILF. Med Maladies Infect. 2008 ; 38 : 68-117.

En l'absence d'études de compatibilité, le MALACEF® ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

2. Mises en garde et précautions d'emploi

Compte tenu des effets indésirables hématologiques potentiels du MALACEF® (cf rubrique 5), 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.

3. Contre-indications

Allergie à l'artésunate, à l'un des dérivés de l'artémisinine ou à l'un des composants du médicament.

4. Grossesse et allaitement

Grossesse :

Ce médicament peut être utilisé au cours de la grossesse au 2^{ème} et 3^{ème} trimestre. Au cours du premier trimestre de grossesse, le traitement sera administré 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.

5. Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec l'artésunate et les dérivés de l'artémisinine sont :

- cutanés : rash, prurit,
- système nerveux central : vertiges, convulsions, acouphènes,
- appareil digestif : vomissements, diarrhée, douleurs abdominales,
- troubles cardiaques : bradycardie, anomalies à l'électrocardiogramme (allongement de l'intervalle QT),
- troubles généraux : fièvre, perte de cheveux, céphalée,
- augmentation du volume urinaire,
- anomalies biologiques :
 - élévation transitoire du taux des transaminases hépatiques,
 - anémie
 - diminution réversible du taux de réticulocytes et des globules blancs dans le sang.

6. Précautions particulières de conservation

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière et de l'humidité et à une température comprise entre +15 et +25°C.

La durée de conservation avant reconstitution est de 3 ans.

7. Mode de reconstitution et d'utilisation

MALACEF® se présente sous la forme d'un flacon de poudre d'artésunate et d'un flacon de solvant contenant 1 ml d'une solution de bicarbonate de sodium.

- 1) Ajouter la solution de bicarbonate de sodium (1 ml) dans le flacon contenant la poudre ;
- 2) Agiter doucement pendant quelques minutes jusqu'à obtention d'une solution limpide ;
- 3) Laisser le gaz (CO₂) s'échapper du flacon par une aiguille ;
- 4) Ajouter dans le flacon 5 ml de solution de glucose à 5 % de préférence ou 5 ml de solution saline (0,9 %)
- 5) Agiter jusqu'à obtention d'une solution homogène et limpide;
- 6) La solution ainsi obtenue peut être injectée au patient. La concentration de cette solution est de 10mg/ml d'artésunate et son volume est de 6 ml.

Distributeur : ACE Pharmaceuticals BV // ARTECEF BV
Schepenveld 41, NL-3891 ZK, Zeewolde
PO Box 1262, NL-3890 BB, Zeewolde
The Netherlands
Tel +31.36.5227201/ Fax:+31.36.5229096