

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Artesiane® Suppegel

Artéméther

1.1 Dosage : 40 mg

1.2 Forme pharmaceutique Capsule rectale¹

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque capsule rectale contient 40 mg d'artéméther.

Excipient à effet notoire : Huile de soja, raffinée

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE ET PRÉSENTATION

Capsule rectale

Capsule molle transparente, oblongue avec un contenu huileux légèrement jaune.

Boîte de 6 unités.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement du paludisme provoqué par toutes les formes de Plasmodium, y compris les souches les plus résistantes. L'Artesiane Suppegel est spécifiquement indiqué dans le traitement du Paludisme sévère et dans le traitement en pré-transfert. Dans le traitement du Paludisme simple l'Artesiane Suppegel peut être utilisé si l'application d'une forme orale est difficile ou impossible.

Traitement des crises aiguës de paludisme dues au Plasmodium falciparum. Les capsules rectales /suppegels sont destinés à appliquer en urgence, au moment que

¹ Capsule rectale est la dénomination de cette forme en pharmacopée, Suppegel est la dénomination appliquée pour les patients.

l'administration des autres formes est difficile ou impossible. Ce médicament est plutôt prévu à la disposition des mères afin de traiter leurs adolescents en absence de l'aide médicale. Cette présentation s'applique en particuliers aux régions rurales des pays en voie de développement. En cas d'infection par *P. vivax*, la recrudescence se montre fréquemment, un retraitement en thérapie combiné est recommandé.

Selon les recommandations un traitement en monothérapie avec l'Artesiane suppegel devrait être suivi par une cure complète d'un CTA efficace par voie orale.

L'Artesiane suppegel est spécifiquement indiqué dans le traitement de pré-transfert du paludisme grave. En cas de présomption de paludisme grave, et lorsque le temps entre le transfert du patient en unité de soins et le début du traitement est > 6h, un traitement de pré-transfert est préconisé. Si un transfert est impossible le traitement en doit suivre son cours jusqu'à ce que le patient soit en mesure de prendre un traitement par voie orale et faire une cure complète avec une CTA efficace.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Le dosage dépend de la sévérité du cas et de l'état clinique du patient.

Dose habituelle: Dose de 4 mg/kg de poids corporel le premier jour,
Dose de 2 mg/kg à partir du deuxième jour.

Les capsules rectales (suppegels) sont en général utilisés surtout chez les enfants et les adolescents et chez les personnes âgées ayant des difficultés d'avaler, ou des problèmes gastro-intestinaux ainsi qu'en cas graves comme le neuropaludisme, en présentant une diminution de l'état de conscience ou en cas de coma.

À partir que le patient reprenne conscience ou, en absence des problèmes gastro-intestinaux, le traitement sera suivi par un traitement par voie orale avec une CTA efficace.

Population pédiatrique

Le dosage dépend de la sévérité du cas et de l'état clinique du patient.

Un traitement complet est un traitement de 5 jours.

Dose habituelle: Dose de 4 mg/kg de poids corporel le premier jour.

Dose de 2 mg/kg à partir du deuxième jour.

Mode d'administration

Administration par voie rectale. La capsule est introduite dans l'anus et poussée dans le rectum. Si nécessaire, le patient est gardé en position couchée afin d'éviter l'expulsion de la capsule.

4.3 Contre-indications

- Patients présentant une hypersensibilité connue à la substance active artéméthér .
- Patients présentant une hypersensibilité connue à l'arachide ou au soja ou aux excipients de l'enveloppe de la capsule, indiquée à la section 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Une résistance de Plasmodium à l'action de L'artéméthér n'a pas été observée. Il est peu probable qu'une résistance se développe étant donné le mécanisme d'action spécifique de l'artéméthér très cytotoxique envers les Plasmodia (ouverture d'un pont peroxyde). Une résistance apparente se manifeste quelquefois mais résulte principalement d'infestations multiples et répétées de Plasmodia chez le même patient. Dans le cadre d'études contrôlées, le taux de rechute ne dépasse pas 3 %. En cas de rechute (réelle ou apparente), un nouveau traitement complet de 5 jours s'impose.

Population pédiatrique

L'administration rectale de l'artéméthér pour les enfants et les bébés est envisagée lorsque le vomissement est un symptôme éminent du paludisme.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

- En cours des études avec Artesiane® (artéméthér), aucune interaction médicamenteuse spécifique n'a été observée.
- L'artéméthér potentialise l'effet antipaludique d'autres antipaludiques ayant un mode d'action différent.
- L'artéméthér est métabolisé principalement par l'enzyme cytochrome CYP3A4, mais n'inhibe pas cette enzyme à des concentrations thérapeutiques.

- L'utilisation combinée avec des inhibiteurs et/ou des inducteurs du CYP3A4 n'aura pas d'effet sur l'activité antipaludique, mais pourrait modifier le rapport entre l'artéméther et la dihydroartémisine.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Fertilité

Il n'y a pas d'information des effets de l'artéméther sur la fertilité humaine.

Grossesse

Il convient d'éviter l'utilisation d'artéméther durant la grossesse, particulièrement au cours du premier trimestre.

Compte tenu du risque élevé de paludisme pendant la grossesse, pour la mère et le fœtus, le médecin responsable devrait considérer l'utilisation de l'artéméther essentielle, en particulier dans les cas de paludisme cérébral. L'élimination rapide des parasites est essentielle dans le paludisme sévère et les dérivés de l'artémisine (artéméther) atteignent ce point en étant les plus rapides à agir de la maladie. Dans le paludisme cérébral et compliqué, une thérapie de soutien général est nécessaire.

Allaitement

Aucune donnée sur l'excrétion dans le lait maternel n'est disponible.

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

Une influence sur l'aptitude à conduire ou à utiliser des machines n'a pas été signalée après l'administration d'artéméther.

4.8 Effets indésirables

L'artéméther par voie rectale généralement bien toléré.

Dans de rares cas, une irritation rectale locale peut être observée.

Effets indésirables en tenant compte de toutes les formes pharmaceutiques disponibles d'artéméther

Des modifications biologiques, telles qu'une augmentation des transaminases et une diminution du nombre de réticulocytes, sont rares et transitoires et ne s'accompagnent habituellement d'aucune manifestation clinique.

Une diminution de la fréquence cardiaque sinusale, sans modification au niveau de l'électrocardiogramme, a également été rapportée.

A des doses élevées, des douleurs abdominales passagères, des acouphènes et de la diarrhée ont été rapportés.

4.9 Surdosage

Aucun effet indésirable sévère n'a été signalé lors de l'administration à plusieurs reprises de la dose thérapeutique.

Aucun antidote spécifique n'est connu.

En cas de surdosage accidentel et sévère, un traitement symptomatique dans un centre spécialisé est recommandé.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antipaludique, dérivé simple d'artémisinine
Code ATC : **P01BE02**

Artéméther est un dérivé de l'artémisine.

L'Artéméther a une grande spécificité de stade contre les parasites du stade sanguin, des stades de l'anneau à des schizonts précoces. Il réduit également le transport de gamétocytes, limitant la transmission du paludisme de l'infection traitée.

L'artéméther est rapidement métabolisé en un métabolite actif dihydroartémisine (DHA). L'activité antipaludique de l'artéméther et du DHA a été attribuée à la fraction endoperoxyde. La présence du pont peroxyde s'ouvrant à l'intérieur du parasite (libérant de l'oxygène en état de naissance et formation des radicaux libres) semble être un élément essentiel de l'activité antipaludique.

Le site d'action antiparasitaire d'artéméther et du DHA est la vacuole digestive du parasite antipaludique, où on pense qu'ils interfèrent avec la conversion de l'hème, un

intermédiaire toxique pour le parasite produit pendant la décomposition de l'hémoglobine, en hémazoïne non toxique, pigment de plasmodium.

Les résultats cliniques et parasitologiques de l'arthéméther rectal et de la quinine par voie intraveineuse, dans une étude avec 103 enfants atteints de paludisme cérébral, montre une efficacité similaire.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

L'artéméther administré par voie intramusculaire est absorbé assez rapidement et atteint des niveaux thérapeutiques dans la première heure et la C_{max} en 4 – 9 heures.

La voie rectale d'administration fournit une biodisponibilité similaire à l'injection intramusculaire, mais il existe une grande variabilité dans l'absorption après les deux voies. Bien que la variabilité interindividuelle de la biodisponibilité soit rapportée, l'administration rectale a démontré qu'elle génère une efficacité thérapeutique acceptable.

Chez les patients atteints de paludisme sévère, l'artéméther semble être absorbé plus lentement et de manière plus erratique.

La distribution radioactive de l'artéméther marqué s'est avérée égale entre les cellules et le plasma.

Le degré de liaison aux protéines plasmatiques était très variable en fonction des espèces étudiées. Elle est d'environ 50% ou plus chez l'homme.

L'artéméther est métabolisé dans le foie principalement par le CYP3A4, et transformé en dérivé déméthylé, la dihydroartémisinine (DHA). La dihydroartémisine est ensuite convertie en métabolites inactifs.

L'élimination est rapide avec un temps de demi-vie d'élimination ($T_{1/2}$) de 1 – 3 heures. La dihydroartémisinine, étant elle-même un antipaludique puissant, présente un $T_{1/2}$ d'environ 1 – 3 heures.

5.3 Données de sécurité préclinique

Études de toxicité pour la reproduction

L'embryotoxicité a été observée dans les études de toxicité reproductive des rats et des lapins menées avec l'artéméther. Les artémisines sont connues étant embryotoxiques.

Neurotoxicité

Contrairement à l'artéméther parentéral, montrant la neurotoxicité chez les animaux expérimentaux, ces résultats n'ont pas été observés dans les études cliniques, neurophysiologiques et pathologiques chez l'homme.

Pharmacologie de sécurité cardiovasculaire

Sur la base des données non-cliniques disponibles, un potentiel d'allongement de QTc chez l'humain ne peut être exclu.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Contenu de la capsule rectale

Huile de soja raffinée

Enveloppe de la capsule

Glycérol

Gélatine

Eau purifiée

6.2 Incompatibilités

Sans objet

6.3 Stabilité et conditions de conservation

Durée de conservation : 3 ans

Conditions de conservation : Conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

6.5 Nature du conditionnement primaire et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette (blister) en PVC/PE/PVDC – Aluminium contenant 6 unités.

Boîte contenant 6 capsules rectales.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. INSCRIPTION À UNE LISTE DES SUBSTANCES VÉNÉNEUSES

Liste I

8. FABRICANT

Fabricant des capsules rectales (vrac)

ARCO-Chemie GmbH, Wetterstrasse 33-37, 58313 Herdecke, Allemagne.

Conditionnement

Tjoapack Netherlands B.V, Nieuwe Donk 9, Etten -Leur 4879 AC- Les Pays-Bas.

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

Dafra Pharma GmbH, Mühlenberg 7, 4052 Bâle, Suisse.

10. DATE DE LA DERNIÈRE RÉVISION DU TEXTE

02/2020