

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

GLUCANTIME 1,5 g/5 ml, solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Antimoniote de méglumine.....	1,5000
g	
Quantité correspondante en antimoine.....	0,4050
g	

Pour une ampoule de 5 ml.

Excipients à effet notoire : Disulfite de potassium, sulfite de sodium anhydre

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement de la leishmaniose viscérale (Kala azar) et de la leishmaniose cutanée (sauf *Leishmania aethiopica* résistante).

4.2. Posologie et mode d'administration

Leishmaniose viscérale :

Injection intramusculaire de 20 mg/kg/jour d'antimoine (soit 75 mg/kg/jour d'antimoniote de méglumine), sans dépasser 850 mg d'antimoine, pendant au moins 20 jours consécutifs. Le traitement doit être poursuivi jusqu'à disparition des parasites dans des ponctions de rate effectuées à intervalle de 14 jours.

En cas de récurrence, la cure doit être immédiatement recommencée avec les mêmes doses quotidiennes.

Leishmaniose cutanée :

- A l'exception des formes à *Leishmania braziliensis* et *Leishmania amazonensis* :

Les injections au niveau des lésions ne doivent être envisagées qu'au stade précoce. L'infiltration doit être profonde jusqu'à l'obtention d'un blanchiment complet à la base de la lésion.

Un traitement par voie générale est nécessaire quand les lésions sont trop nombreuses, enflammées, ulcérées ou situées dans un endroit où des cicatrices risqueraient d'être

inesthétiques ou incapacitantes, en particulier s'il y a obstruction des voies lymphatiques ou atteinte cartilagineuse.

Traitement local : Injection de 1 à 3 ml à la base de la lésion, renouvelée une fois (ou 2 fois en l'absence de résultat apparent), à intervalles de 1 ou 2 jours.

Traitement général : Injection intramusculaire de 10 à 20 mg/kg/jour d'antimoine (soit de 37 à 75 mg/kg/jour d'antimoniate de méglumine) jusqu'à guérison clinique ou disparition du parasite dans le suc dermique recueilli par scarification, puis quelques jours au-delà.

- Pour *Leishmania braziliensis* (leishmaniose cutanée et cutanéomuqueuse) et *Leishmania amazonensis* (leishmaniose cutanéomuqueuse) :

Injection intramusculaire de 20 mg/kg/jour d'antimoine (soit 75 mg/kg/jour d'antimoniate de méglumine) jusqu'à guérison et pendant :

- au moins 4 semaines pour *Leishmania braziliensis*,
- plusieurs mois pour *Leishmania amazonensis*.

4.3. Contre-indications

- hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1,
- insuffisances rénale, cardiaque ou hépatique.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde

En raison du risque d'intolérance à l'antimoine, il est conseillé de surveiller, les fonctions hépatique et rénale tout au long du traitement (voir les sections 4.8 et 4.9).

Les patients doivent être informés de contacter leur médecin si des symptômes évocateurs de lésions hépatiques surviennent. Chez ces patients, le traitement par GLUCANTIME doit être interrompu et la fonction hépatique évaluée. GLUCANTIME ne doit pas être réintroduit chez les patients ayant un épisode d'atteinte hépatique en cours de traitement et pour lequel aucune autre cause des lésions hépatiques n'a été déterminée.

L'antimoniate de méglumine peut provoquer un allongement de l'intervalle QT et une arythmie sévère. Il est conseillé de surveiller le tracé de l'ECG et la prudence devrait être exercée lors de l'utilisation de l'antimoniate de méglumine chez les patients ayant des facteurs de risque connus pour entraîner un allongement de l'intervalle QT tel que, par exemple:

- déséquilibre électrolytique non corrigé (par exemple, hypokaliémie, hypomagnésémie)
- syndrome congénital du QT long
- maladie cardiaque (par exemple infarctus du myocarde, bradycardie)
- utilisation concomitante de médicaments connus pour induire un allongement de l'intervalle QT (par exemple, certains antiarythmiques de classe IA et III, certains antidépresseurs tricycliques, certains macrolides, certains antipsychotiques, autres antiparasitaires) (voir les sections 4.5, 4.8, et 4.9).

Réactions d'hypersensibilité (incluant choc anaphylactique et réactions d'hypersensibilité de type IV) ; parfois graves, ont été signalés avec l'utilisation de l'antimoniote de méglumine. Si des signes et des symptômes de réactions allergiques se produisent, le traitement par GLUCANTIME doit être interrompu et un traitement symptomatique approprié doit être instauré (voir rubrique 4.3).

Excipients à effet notoire

Ce médicament contient du « sulfite » et peut, dans de rares cas, provoquer des réactions d'hypersensibilités sévères et des bronchospasmes.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par ampoule de 5 ml, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Précautions particulières d'emploi

Une alimentation riche en protéines doit être administrée pendant toute la durée du traitement, celui-ci étant précédé si possible par la correction d'une éventuelle carence en fer ou de toute autre carence spécifique.

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

+ Médicaments connus pour induire un allongement de l'intervalle QT

L'antimoniote de méglumine doit être utilisé avec précaution chez les patients recevant des médicaments connus pour induire un allongement de l'intervalle QT (par exemple certains antiarythmiques de classe IA et III, certains antidépresseurs tricycliques, certains macrolides, certains antipsychotiques, d'autres antiparasitaires) (voir la section 4.4.).

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les données précliniques disponibles dans la littérature suggèrent que l'antimoniote de méglumine est associé à un effet létal sur l'embryon et/ou un retard de développement chez l'animal juvénile, à des doses environ 100 fois supérieures à la dose thérapeutique chez l'homme de 20 mg/kg, (voir la section 5.3.).

Il n'existe pas de données cliniques disponibles à ce jour évoquant un potentiel effet tératogène ou foetotoxique de l'antimoniote de méglumine chez l'homme.

Cependant, l'administration de GLUCANTIME ne devrait pas être utilisée pendant la grossesse, sauf dans les pathologies mettant en jeu le pronostic vital, où le bénéfice potentiel pour la mère l'emporte sur le préjudice potentiel pour le fœtus.

Allaitement

Le passage ou non de l'antimoniote de méglumine dans le lait maternel n'est pas connu à ce jour. En conséquence, l'allaitement est déconseillé en cas de traitement par GLUCANTIME.

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

Sans objet.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été observés et rapportés durant le traitement avec les fréquences suivantes : très fréquent (? 1/10), fréquent (? 1/100 à < 1/10), peu fréquent (? 1/1 000 à < 1/100), rare (? 1/10 000 à < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), inconnu (ne peut pas être estimé sur la base des données disponibles).

Classes de systèmes d'organes	Effets indésirables	Fréquence
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Anorexie	Fréquent
Affections du système nerveux	Faiblesse musculaire**	Peu fréquent
	Céphalées	Très fréquent
Affections cardiaques	Arythmie (voir rubrique 4.4)	Peu fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Toux**	Fréquence indéterminée
	Dyspnée	Peu fréquent
Affections gastro-intestinales	Nausées**	Fréquent
	Vomissements**	Fréquent
	Douleurs abdominales	Fréquent
	Pancréatites	Fréquence indéterminée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Hyperhidrose**	Fréquence indéterminée
	Rash	Peu fréquent
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Arthralgies	Très fréquent
	Myalgies	Très fréquent
Affections du système immunitaire	Réactions d'hypersensibilité (incluant choc anaphylactique et réactions d'hypersensibilité de type IV) (voir rubrique 4.4)	Fréquence indéterminée
Affection du rein et des voies urinaires	Insuffisance rénale aiguë (voir rubrique 4.4)	Fréquence indéterminée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fièvre**	Fréquent
	Frissons**	Rare
	Malaise	Peu fréquent
	?dème de la face	Fréquence indéterminée
Investigations	Modification des tests de la fonction rénale	Fréquence indéterminée
	Altérations de l'électrocardiogramme, dose dépendant et généralement réversible	Peu fréquent
	Inversion des ondes T*	Peu fréquent
	Allongement de l'intervalle QT*	Fréquent

Classes de systèmes d'organes	Effets indésirables	Fréquence
Affections hépatobiliaires	Résultats anormaux des tests de la fonction hépatique	Peu fréquent
	Lésion hépatocellulaire (particulièrement observée en association avec une insuffisance rénale)	Fréquence indéterminée
	Augmentation des enzymes hépatiques	

* le plus souvent, une inversion des ondes T et un allongement de l'intervalle QT précèdent l'apparition d'une arythmie grave.

** ces effets peuvent survenir en début de traitement.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

En cas de dose totale trop élevée, atteintes hépatique (ictère grave), rénale (insuffisance rénale aiguë), cardiaque (bradycardie, allongement de l'intervalle QT, aplatissement ou inversion de l'onde T), hématopoïétique (anémie, agranulocytose), neurologique (polynévrite).

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antileishmaniens, code ATC : P01CB01.

L'antimoniote de méglumine a une activité leishmanicide.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Plus de 80 % est excrété sous forme inchangée dans les urines, dans les 6 heures qui suivent l'administration.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les données précliniques disponibles dans la littérature suggèrent que l'antimoniote de méglumine, est associée à un effet létal sur l'embryon et/ou à un retard de développement chez l'animal juvénile à des doses élevées comme décrit ci-dessous :

- L'administration d'antimoniote de méglumine aux rats femelles pendant toute la durée de leur gestation s'est avérée embryotoxique et a provoqué un retard de développement des rats nouveaux-nés lorsque les doses administrées étaient supérieures ou égales à 150 mg d'antimonium pentavalent/kg de poids corporel/jour.

- Il a été également décrit qu'une dose de 300 mg/kg/jour d'antimoniote de méglumine administré à des rates gestantes a réduit le poids de naissance et le nombre de nouveau-nés viables parmi les portées. Parmi la descendance, l'antimoniote de méglumine n'a pas eu d'impact significatif sur le développement des fonctions reproductrices.
- Une administration pendant 10 jours d'antimoniote de méglumine (300 mg/kg/jour) aux rates pendant la période d'organogenèse a entraîné un effet léthal sur les embryons et a entraîné une augmentation de l'incidence des variations du développement de l'os atlas.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Disulfite de potassium, sulfite de sodium anhydre, eau pour préparations injectables.

6.2. Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3. Durée de conservation

Avant ouverture : 3 ans.

Après ouverture : le produit doit être utilisé immédiatement.

6.4. Précautions particulières de conservation

Avant ouverture : pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

5 ml en ampoule bouteille en verre incolore de type I. Boîte de 5.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

GLUCANTIME est une solution limpide.

Dans de rares cas, de petites particules peuvent être présentes dans la solution.

En cas de présence de particules, bien agiter les ampoules avant utilisation.

Si les particules persistent, ne pas utiliser l'ampoule.

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

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE

82 AVENUE RASPAIL

94250 GENTILLY

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 327 266 7 7 : 5 ml en ampoule (verre incolore). Boîte de 5.

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament non soumis à prescription médicale.