

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. NOM DU MÉDICAMENT

Argesun® 30 mg

Argesun® 60 mg

Argesun® 120 mg

Argesun® 180 mg

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 30 mg d'artésunate.

Chaque ampoule est remplie de 1,5 ml de solvant, contenant 8,4 mg de bicarbonate de sodium et 20 mg d'arginine par ml de solution.

Chaque flacon contient 60 mg d'artésunate.

Chaque ampoule est remplie de 3 ml de solvant, contenant 8,4 mg de bicarbonate de sodium et 20 mg d'arginine par ml de solution.

Chaque flacon contient 120 mg d'artésunate.

Chaque ampoule est remplie de 6 ml de solvant, contenant 8,4 mg de bicarbonate de sodium et 20 mg d'arginine par ml de solution.

Chaque flacon contient 180 mg d'artésunate.

Chaque ampoule est remplie de 9 ml de solvant, contenant 8,4 mg de bicarbonate de sodium et 20 mg d'arginine par ml de solution.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Artésunate pour injection: poudre cristalline blanche

8,4 mg/ml de bicarbonate de sodium et 20 mg/ml de solution d'arginine injectable pour la dilution :

Liquide clair et incolore

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indication thérapeutique

Argesun®, administré par voie intraveineuse ou intramusculaire, est indiqué dans le traitement du paludisme grave causé par *Plasmodium falciparum*.

Les schémas de traitement doivent tenir compte des directives officielles les plus récentes (p. ex. celles de l'OMS) et des informations locales sur la prévalence de la résistance aux médicaments antipaludiques.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Après reconstitution à la dose souhaitée, **Argesun®** doit être administré par injection intraveineuse ou intramusculaire lente, avec un minimum de 3 doses sur 24 heures. Les doses d'artésunate dépendent du poids du patient. Des doses proportionnelles plus élevées sont recommandées chez les enfants pesant moins de 20 kg, chez qui l'exposition est plus faible que chez les adultes et les enfants plus âgés :

<i>Adultes et enfants pesant 20 kg ou plus :</i>	2,4 mg/kg
<i>Enfants pesant moins de 20 kg :</i>	3 mg/kg

Une dose doit être administrée à l'admission (0 heure), puis 12 heures et 24 heures après l'admission. Si nécessaire, de nouvelles doses peuvent être administrées une fois par jour, jusqu'à ce que le patient soit en mesure de tolérer le traitement oral.

La thérapie doit ensuite être complétée par un traitement d'association oral à base d'artémisinine pendant 3 jours. La première dose orale doit être prise 8 à 12 heures après la dernière injection d'artésunate.

Lorsque le traitement complet du paludisme grave n'est pas réalisable mais que les injections d'Argesun® sont disponibles, les adultes et les enfants peuvent recevoir une dose unique par voie intramusculaire d'artésunate avant d'être orientés vers une structure de soins appropriée.

Insuffisance hépatique et rénale

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique ou rénale (voir sections 4.4 et 5.2).

Mode d'administration

Pour les instructions relatives à la reconstitution d'Argesun® avant administration, voir section 6.6. La solution injectable doit être fraîchement préparée avant chaque dose et ne doit pas être conservée.

Argesun® doit être administré par injection intraveineuse ou intramusculaire lente pendant 1 à 2 minutes dans la partie antérieure de la cuisse. Si le volume total de solution à injecter par voie intramusculaire est important (plus de 2 ml pour les jeunes enfants ou plus de 5 ml pour les adultes), il peut être préférable de diviser le volume et de l'injecter dans plusieurs sites, par exemple dans les deux cuisses.

Indications pour la reconstitution

Lorsqu'il est correctement reconstitué, un flacon d'Argesun® donne 3 ml d'une solution pour administration par voie intraveineuse ou intramusculaire (20 mg/ml).

Pour les patients pesant plus de 25 kg, il faudra prévoir plus d'1 flacon d'Argesun® pour chaque dose. Le nombre requis de paquets de produits est à définir comme suit :

Poids du patient	Nombre de flacons d'artésunate (30 mg) nécessaires	Nombre de flacons d'artésunate (60 mg) nécessaires	Nombre de flacons d'artésunate (120 mg) nécessaires	Nombre de flacons d'artésunate (180 mg) nécessaires
jusqu'à 25 kg	2	1	--	--
26 à 50 kg	4	2	1	--
51 à 75 kg	6	3	1+1/2	1
76 à 100 kg	8	4	2	1+1/3

Une fois reconstituée, la solution d'artésunate doit être utilisée dans l'heure.

4.3 Contre-indications

Argesun® est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité à l'artésunate ou à d'autres dérivés de l'artémisinine.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Paludisme non falciparum

L'artésunate n'a pas été évalué dans le traitement du paludisme grave à *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae* ou *Plasmodium ovale* (voir section 5.1).

Anémie hémolytique post-traitement

Une anémie hémolytique retardée après traitement par l'artésunate injectable a été observée chez les enfants des zones d'endémie paludique et chez les voyageurs non immunisés présentant un paludisme grave à *P. falciparum*. L'apparition se produit généralement au moins 7 jours, et parfois plusieurs semaines, après le début du traitement à l'artésunate. Le risque était le plus prononcé chez les patients présentant une hyperparasitémie et chez les enfants plus jeunes. Certains cas ont été graves et ont nécessité une transfusion sanguine.

La vigilance à l'égard de l'anémie retardée est donc recommandée, en particulier chez les patients hyperparasitémiques et les enfants plus jeunes, et un suivi prolongé doit être envisagé (par exemple, 14 à 28 jours). Comme le rapport bénéfice / risque global reste très favorable pour l'artésunate injectable dans le traitement du paludisme grave et ce traitement est toujours recommandé.

Réticulocytopenie

Les artémisinines ont montré des effets inhibiteurs directs sur les précurseurs érythroïdes humains in vitro et inhibent les réponses de la moelle osseuse (en particulier les précurseurs des globules rouges) dans des modèles animaux. Des données précliniques animales et des données humaines issues d'essais cliniques ont suggéré qu'une réticulocytopenie réversible se produit au moins fréquemment en association avec un traitement intraveineux par artésunate (voir section 4.8).

Le nombre de réticulocytes se rétablit après l'arrêt du traitement.

Insuffisance hépatique / rénale:

Les données concernant la pharmacocinétique de l'artésunate chez les patients présentant une insuffisance hépatique et / ou rénale sont limitées. D'après les données pharmacocinétiques d'études sur des patients atteints de paludisme sévère, ainsi que de nos connaissances sur le métabolisme de l'artésunate (voir rubrique 5.2), un ajustement de la posologie n'est pas considéré comme nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale.

Population pédiatrique

Au cours des essais cliniques, l'efficacité et la sécurité de l'artésunate par voie intraveineuse et intramusculaire ont été similaires chez les populations adultes et pédiatriques.

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

Après avoir été administré par voie intraveineuse, l'artésunate est rapidement et largement converti en DHA, principalement par les estérases plasmatiques et érythrocytaires.

La DHA est principalement convertie en conjugués glucuronides inactifs par l'UGT1A9.

L'élimination de la DHA est elle aussi rapide (demi-vie d'environ 45 minutes), de sorte que le risque d'interactions médicamenteuses semble limité. Toutefois, l'administration concomitante d'artésunate par voie intraveineuse et d'inhibiteurs puissants des enzymes UGT (p. ex. axitinib, vandétanib, imatinib, diclofénac) peut augmenter les expositions plasmatiques à la DHA.

Des études d'interaction médicamenteuse in vitro ont établi que les effets de l'artésunate sur les isoenzymes du cytochrome P450 étaient minimes. Il n'existe que peu d'études cliniques sur les interactions médicamenteuses ; toutefois, des données limitées issues d'études in vitro et d'études cliniques sur les interactions médicamenteuses avec l'artésunate *oral* et/ou la DHA *orale* ont montré que la DHA induit le CYP3A et inhibe le CYP1A2.

Une augmentation des concentrations plasmatiques d'artésunate a été observée avec la névirapine et une réduction de la concentration plasmatique de dihydroartémisinine a été observée lorsque l'artésunate est administré avec le ritonavir

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse

Le paludisme grave est particulièrement dangereux pendant la grossesse. Le traitement par l'artésunate par voie parentérale à dose complète doit être administré à n'importe quel stade de la grossesse sans délai.

Lors d'études chez l'animal, l'artésunate a été associé à une toxicité fœtale au cours du premier trimestre de la grossesse. Une expérience clinique limitée de l'utilisation de l'artésunate au cours du premier trimestre de la grossesse, ainsi que des données cliniques recueillies auprès de plus de 4 000 femmes enceintes traitées par des dérivés de l'artémisinine aux deuxièmes et troisièmes trimestres, n'indiquent aucun effet indésirable de l'artésunate sur la grossesse ou sur la santé du fœtus ou du 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. Les patientes souffrant de paludisme grave peuvent être trop malades pour allaiter. Dans tous les cas, les niveaux de métabolite présents dans le lait maternel ne devraient pas entraîner d'effets indésirables chez les nourrissons allaités. La quantité de médicament présente dans le lait maternel ne protège pas le nourrisson du paludisme.

Fertilité

Aucune étude spécifique sur l'artésunate chez l'homme n'a été menée pour évaluer les effets sur la fertilité. Dans une étude de toxicité pour la reproduction chez le rat, des lésions testiculaires et épидидymaires ont été observées, mais aucun effet sur la fertilité n'a été constaté (voir rubrique 5.3). La pertinence de cette découverte pour la fertilité humaine est inconnue.

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

Il n'existe 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 par l'artésunate est une réaction allergique grave rare

(risque estimé d'environ 1 patient sur 3000), aucun effet sur la fertilité n'a été constaté éruption urticarienne ainsi que par d'autres symptômes, notamment d'hypotension, de prurit, d'œdème et / ou de dyspnée.

Les effets secondaires mineurs les plus courants associés à l'administration IV sont les suivants : les vertiges, les étourdissements, les éruptions cutanées et les modifications du goût (goût métallique / amer). Des nausées, des vomissements, une anorexie et une diarrhée ont également été rapportés, mais il n'est pas certain que ces événements soient des symptômes du paludisme grave.

Les événements indésirables considérés au moins potentiellement liés à l'artésunate sont énumérés ci-dessous par système corporel, par classe d'organe et par fréquence absolue. Les fréquences sont définies comme étant très courantes ($\geq 1/10$), communes (1/100 à 1/10), peu communes (1/1000 à 1/100), rares (1/10 000 à 1/1 000) et très rares ($<1/10\ 000$).

● **Troubles sanguins et lymphatiques**

Fréquents: Anémie hémolytique post-traitement *, diminution légère et transitoire du nombre de réticulocytes

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

Très rare: aplasie érythrocytaire pure

● **Troubles du système nerveux**

Fréquent: étourdissements, sensation de tête légère, maux de tête, insomnie, acouphènes (avec ou sans diminution de la fonction auditive)

Très rare: neuropathie périphérique (ou paresthésie)

● **Troubles cardiaques**

Fréquents: bradycardie

Fréquence inconnue: allongement du QT

● **Troubles vasculaires**

Fréquents: Hypotension, phlébite

Peu fréquent: rinçage

● **Troubles respiratoires**

Fréquent: toux, symptômes nasaux

● **Problèmes gastro-intestinaux**

Fréquent: altération du goût, nausées, vomissements, douleurs ou crampes abdominales, diarrhée

Peu fréquent: constipation

Rare: amylase sérique augmentée, pancréatite

● **Troubles hépatobiliaires**

Fréquent: élévation transitoire des transaminases hépatiques (AST, ALT) hyperbilirubinémie, jaunisse

Rare: l'hépatite

● **Troubles de la peau et du tissu sous-cutané**

Fréquent: éruption cutanée, alopecie

Peu fréquents : Syndrome de Stevens-Johnson, prurit, urticaire

● **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 à la suite d'un traitement contre le paludisme grave à l'aide d'artésunate injectable. Certaines étaient graves et nécessitaient des transfusions sanguines. Dans une étude portant sur des 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 à la suite d'un traitement par artésunate injectable, et un enfant a nécessité une transfusion. Le début de l'hémolyse et de l'anémie était évident entre 14 et 28 jours après le traitement à l'artésunate. La vigilance à l'égard de la reconnaissance de cet événement indésirable est conseillée (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique:

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

Les prestataires de soins de santé sont invités à signaler les effets indésirables susceptibles d'être liés à un médicament au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ou, le cas échéant, au système national de notification. Les notifications d'effets indésirables suspectés d'un médicament sont importantes pour le suivi des bénéfices et des risques du médicament.

4.9 Surdosage

Il n'existe que peu de données sur le surdosage aigu avec l'artésunate. Un cas de surdosage a été documenté chez un enfant de 5 ans à qui on avait administré par inadvertance de l'artésunate par voie rectale à une dose de 88 mg / kg / jour pendant 4 jours, soit une dose 7 fois plus élevée que la dose d'artésunate la plus élevée recommandée. Le surdosage était associé à une pancytopenie, du méléna, des convulsions, une défaillance de plusieurs organes et la mort.

Le traitement du surdosage consiste en un traitement des symptômes.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classification pharmacothérapeutique: antipaludéen, code ATC: P01BE03

Mécanisme d'action

L'artésunate est un dérivé de l'hémisuccinate de la dihydroartémisinine, elle-même formée par la réduction de l'artémisinine. L'artémisinine est un endopéroxyde de lactone sesquiterpénique extrait de qinghao (*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 dans la molécule par réaction avec l'hème au sein de l'érythrocyte infecté, générant ainsi des radicaux libres qui alkylent les protéines de parasite vitales. Toutefois, il a également été signalé que les artémisinines inhibent une adénosine triphosphatase calcique essentielle au parasite.

Les artémisinines se distinguent des autres antipaludéens par leur capacité à tuer tous les stades érythrocytaires du parasite du paludisme, y compris le stade d'anneau relativement inactif, et plus tard le stade schizonte, ainsi que les gamétocytes responsables de la transmission du paludisme. L'artésunate et les artémisinines sont actuellement les antipaludéens qui agissent le plus rapidement 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 activité similaire contre les clones de *P. falciparum* résistantes à la chloroquine et sensibles à la chloroquine.

L'artésunate et les autres artémisinines sont principalement inactifs contre les formes extra-érythrocytaires, les sporozoïtes, les schizontes hépatiques ou les mérozoïtes.

Efficacité clinique et sécurité

Dans l'essai SEAQUAMAT (essai sur la quinine artésunate-paludisme dans le sud-est de l'Asie du Sud-Est), essai international randomisé, ouvert et multicentrique mené au Bangladesh, en Inde, en Indonésie et au Myanmar, 1 461 patients atteints de paludisme sévère (dont 1 125 adultes) ont été traités par quinine. L'artésunate a été administré à raison de 2,4 mg / kg IV toutes les 24 heures, puis toutes les 24 heures, jusqu'à ce que le patient puisse tolérer un traitement par voie orale. La quinine a été administrée à raison de 20 mg / kg IV pendant 4 heures, suivie d'une dose de 10 mg / kg pendant 2 à 8 heures 3 fois par jour jusqu'à ce que le traitement par voie orale puisse commencer. La mortalité dans le groupe artésunate était de 15% contre 22% dans le groupe quinine, pour une réduction du risque de décès de 34,7% ($p = 0,0002$). Une analyse de sous-groupe suggère un bénéfice plus important de l'artésunate par rapport à la quinine chez les patients présentant une parasitémie > 10%. La réduction de la mortalité observée chez les 202 patients pédiatriques (âgés de moins de 15 ans) semblait concorder avec les résultats globaux, toutefois, le nombre d'enfants était trop faible pour obtenir des résultats statistiquement significatifs. L'hypoglycémie post-traitement était plus fréquente dans le groupe traité par la quinine.

Patients pédiatriques

L'AQUAMAT (Essai sur l'artésunate de quinine en Afrique) était un essai international multicentrique randomisé et ouvert visant à élargir les conclusions de l'étude SEAQUAMAT. L'objectif était de comparer l'efficacité de l'artésunate administré par voie parentérale à celle de la quinine administrée par voie intraveineuse dans le traitement du paludisme grave chez 5425 enfants africains (âgés de moins de 15 ans) dans 9 pays africains. (Mozambique, Gambie, Ghana, Kenya, Tanzanie, Nigéria, Ouganda, Rwanda et République démocratique du Congo). La posologie était similaire à celle de SEAQUAMAT, à la différence que l'artésunate et la quinine pouvaient être administrés soit par voie intraveineuse, soit par voie intramusculaire ; les doses pour l'administration intramusculaire et intraveineuse étant identiques pour chaque médicament.. Environ un tiers des patients ont reçu le

médicament à l'étude par injection intramusculaire. Le taux de mortalité dans le bras traité à l'artésunate s'élevait à 8,5% comparée à 10,9% dans le bras traité à la quinine, soit une diminution du risque relatif de décès de 22,5% ($p = 0,0022$); la réduction du risque était similaire pour l'administration IV et IM. En outre, bien que le risque de séquelles neurologiques chez les survivants dans les deux groupes ne diffère pas de manière significative 28 jours après le traitement, le coma à l'hôpital, les convulsions et la détérioration du coma étaient tous moins fréquents chez les patients traités par l'artésunate. Comme dans le cas de SEAQUAMAT, l'hypoglycémie post-traitement était plus fréquente dans le groupe traité par la quinine.

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption d'Argesun®

Les propriétés d'absorption d'Argesun® ont été évaluées à la suite de l'administration par voie intraveineuse et intramusculaire d'une solution d'artésunate à la concentration de 20 mg/ml, à une dose de 2,4 mg/kg, chez des volontaires sains à jeun, comme suit :

Variable pharmacocinétique	Valeur moyenne* ($\pm$ écart-type)	
	Artésunate (administration par voie intraveineuse)	Artésunate (administration par voie intramusculaire)
Concentration maximale (C_{max})	5 934 $\pm$ 2 191 ng/ml	1 393 $\pm$ 347 ng/ml
Aire sous la courbe ($AUC_{0-\infty}$), une mesure du degré d'absorption	654 $\pm$ 216 ng·hour/ml	1 046 $\pm$ 188 ng·hour/ml
Temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale (t_{max})	0,080 $\pm$ 0,001 h	0,24 $\pm$ 0,12 h
* moyenne arithmétique		

Pharmacocinétique de l'artésunate

Absorption	
Biodisponibilité orale	Non applicable
Interaction avec l'alimentation	Non applicable
Distribution	
Volume de distribution (moyenne)	Artésunate : 15 l/kg Dihydroartémisinine : 1,6-2,6 l/kg
Liaison aux protéines plasmatiques in vitro	Artésunate : 75 % Dihydroartémisinine : 80-90 % avec une diminution de la liaison à des concentrations plus élevées
Distribution tissulaire	On constate une accumulation significative de la dihydroartémisinine dans les érythrocytes infectés par <i>P.falciparum</i>
Métabolisme	
	Hydrolyse importante sous l'influence des estérases plasmatiques voire du CYP2A6.
Métabolite(s) actif(s)	La dihydroartémisinine est ensuite métabolisée par glucuronidation
Élimination	
Demi-vie d'élimination	Artésunate : 3–29 minutes

	Dihydroartémisinine : 40–95 minutes
Clairance systémique moyenne (Cl/F)	Artésunate : 20 l/kg/h Dihydroartémisinine : 1,4 – 2,7 l/kg/h
% de la dose excrétée dans l'urine	NA*
% de la dose excrétée dans les fèces	NA*

*Informations non disponibles.

5.3 Données de sécurité précliniques

Toxicité générale

L'artésunate présente une faible toxicité aiguë. Après administration répétée de 50 mg / kg / jour chez le rat et de 82,5 mg / kg / jour chez le chien, soit environ 10 et 17 fois la dose thérapeutique maximale proposée chez l'homme, des signes de toxicité ont été observés au niveau des organes hématopoïétiques, du système immunitaire et la réponse, le foie et les reins.

Génotoxicité

L'artésunate n'a montré aucun potentiel mutagène ou clastogène lors des tests in vitro et in vivo (Ames, micronucleus de souris).

Cancérogenèse

Aucune étude du potentiel cancérogène de l'artésunate n'a été réalisée.

Etudes de toxicologie de la reproduction

L'artésunate par voie orale a provoqué une toxicité fœtale dépendante de la dose chez le rat, le lapin et le singe, entraînant une résorption fœtale et un avortement, ainsi qu'une faible incidence d'anomalies cardiaques et squelettiques. La dose sans effet nocif observé (DSENO) était de 12 mg / kg chez les singes gravides (expositions de 3 et 7 jours) et la dose minimale ou insuffisante était de 5 à 7 mg / kg chez les rates ou les lapines gravides (12 mois). jours), qui sont tous deux au-dessus de la plage de doses thérapeutiques (2,4 à 4,8 mg / kg) et de la durée d'exposition estimée pour le traitement du paludisme grave chez l'homme. Chez les rates, les embryons-fœtus étaient les plus sensibles des jours gestationnels 9-14; à d'autres moments, l'embryotoxicité était significativement réduite. . Une étude sur l'artésunate administré à des rats mâles tous les jours pendant 6 semaines a montré des lésions testiculaires et épидидymaires, bien que ces lésions n'affectent pas la fertilité. Les lésions étaient réversibles après l'arrêt du traitement.

Études de pharmacologie de sécurité

Un léger effet sédatif, une diminution de la température corporelle, un léger effet natriurétique et une diminution de la clairance de la créatinine ont été observés avec l'artésunate après l'administration d'une dose intraveineuse unique de 200 mg / kg (souris) à 450 mg / kg (rats, lapins et chiens) et après l'administration d'une dose unique. doses orales de 180 mg / kg chez le rat mâle. Les chiens Beagle ayant reçu de l'artésunate IV à 10, 20, 50 et 50 mg / kg pendant 14 jours n'ont présenté aucun effet clinique significatif, notamment des signes de neurotoxicité, des effets sur le poids corporel, des anomalies de l'ECG (y compris des modifications de l'intervalle QT), du rythme cardiaque, tension artérielle ou fréquence respiratoire.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Artésunate 60 mg, poudre pour solution injectable :

Aucun

Bicarbonate de sodium 8,4 mg/mL et solution injectable d'arginine 20 mg/mL pour dilution :

Bicarbonate de sodium

Arginine

Acide phosphorique (pour ajustement du pH)

Eau pour injection

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés à la section 6.6.

6.3 Durée de vie

36 mois

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver en dessous de 30°C.

Conserver le flacon et l'ampoule dans le carton fourni, à l'abri de la lumière.

Ne pas réfrigérer ou congeler.

La solution reconstituée doit être conservée à une température inférieure à 30°C et doit être utilisée dans l'heure qui suit.

6.5 Nature et contenu du récipient

L'artésunate pour injection (30 mg) est présenté dans un flacon en verre incolore et transparent de type I (5 ml) avec un bouchon en caoutchouc butyle halogéné gris de type I, serti d'un capuchon en aluminium-plastique vert.

La solution injectable de bicarbonate de sodium à 8,4 mg/mL et d'arginine à 20 mg/mL pour dilution est versée dans une ampoule en verre incolore et transparente de type I

L'artésunate pour injection (60 mg) est présenté dans un flacon en verre incolore et transparent de type I (5 ml) avec un bouchon en caoutchouc butyle halogéné gris de type I, serti d'un capuchon en aluminium-plastique vert.

La solution injectable de bicarbonate de sodium à 8,4 mg/mL et d'arginine à 20 mg/mL pour dilution est versée dans une ampoule en verre incolore et transparente de type I.

L'artésunate pour injection (120 mg) est présenté dans un flacon en verre incolore et transparent de type I (5 ml) avec un bouchon en caoutchouc butyle halogéné gris de type I, serti d'un capuchon en aluminium-plastique vert.

La solution injectable de bicarbonate de sodium à 8,4 mg/mL et d'arginine à 20 mg/mL pour dilution est versée dans une ampoule en verre incolore et transparente de type I.

L'artésunate pour injection (180 mg) est présenté dans un flacon en verre incolore et transparent de

type I (5 ml) avec un bouchon en caoutchouc butyle halogéné gris de type I, serti d'un capuchon en aluminium-plastique vert.

La solution injectable de bicarbonate de sodium à 8,4 mg/mL et d'arginine à 20 mg/mL pour dilution est versée dans une ampoule en verre incolore et transparente de type I.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Élimination

Jeter la partie non utilisée conformément aux exigences locales. Aucune autre exigence particulière.

Préparation et administration

Du fait de l'instabilité de l'artésunate dans les solutions aqueuses, la solution reconstituée doit être utilisée dans l'heure qui suit sa préparation. Par conséquent, la dose d'artésunate nécessaire doit être calculée (dose en mg = poids du patient en kg x 2,4 pour les patients pesant plus de 20 kg ; ou dose en mg = poids du patient en kg x 3 pour les enfants pesant moins de 20 kg) et le nombre de flacons d'artésunate nécessaires doit être déterminé avant de reconstituer la poudre d'artésunate.

Reconstitution de la solution d'artésunate

Prélever 3 ml de solvant à base de bicarbonate de sodium et d'arginine à l'aide d'une seringue et injecter son contenu dans le flacon contenant la poudre d'artésunate. Agiter délicatement le flacon jusqu'à ce que la poudre soit entièrement dissoute et que la solution soit limpide. Si la solution apparaît trouble ou si un précipité se forme, elle doit être éliminée. La solution reconstituée d'artésunate doit toujours être utilisée immédiatement et jetée si elle n'est pas utilisée dans l'heure qui suit la reconstitution. La concentration finale de la solution sera de 20 mg d'artésunate par ml de solvant. Le volume en ml à administrer au patient sera alors égal à : (dose souhaitée en mg)/20.

À l'aide d'une seringue, prélever le volume nécessaire de solution d'artésunate puis administrer la solution par injection intraveineuse ou intramusculaire lente au patient en 1 à 2 minutes.

Argesun® NE DOIT PAS être administré en perfusion intraveineuse.

Les flacons d'artésunate injectable reconstitués, ainsi que les ampoules de bicarbonate de sodium et d'arginine injectable, sont destinés à un usage unique. Jeter les parties non utilisées.

Ne pas utiliser d'eau pour injection pour la reconstitution de la poudre d'artésunate ou pour la dilution de la solution résultante avant l'injection.

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

Guilin Pharmaceutical Co., Ltd.;

No. 43 Qilidian Road, Guilin, Guangxi, Chine

Téléphone: + 86 773 3675053

Fax: +86 773 3675692

Courriel: ra@guilinpharma.com

8. NUMÉRO DE RÉFÉRENCE DE L'OMS (Programme de préqualification de l'OMS)

MA168

9. DATE DE PRÉQUALIFICATION

27 juin 2023

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

Médicament soumis à prescription médicale.

DATE DE RÉVISION DU TEXTE

Août 2024