

Artesunate for injection
(Guilin Pharmaceutical Co., Ltd.)

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. NOM DU MÉDICAMENT

Artésunate pour injection 30mg (Artesun®)

Artésunate pour injection 60mg (Artesun®)

Artésunate pour injection 120mg (Artesun®)

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque boîte **d'Artesun 30 mg** contient 1 flacon de 30 mg de poudre d'artésunate pour solution injectable, 1 ampoule de 0,5 ml de solution injectable de bicarbonate de sodium à 50 mg/ml et 1 ampoule de 2,5 ml de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml.

Chaque boîte **d'Artesun 60 mg** contient 1 flacon de 60 mg de poudre d'artésunate pour solution injectable, 1 ampoule de 1 ml de solution injectable de bicarbonate de sodium à 50 mg/ml et 1 ampoule de 5 ml de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml.

Chaque boîte **d'Artesun 120 mg** contient 1 flacon de 120 mg de poudre d'artésunate pour solution injectable, 1 ampoule de 2 ml de solution injectable de bicarbonate de sodium à 50 mg/ml et 1 ampoule de 10 ml de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Artésunate pour injection: poudre cristalline blanche

Solvant (solution injectable de bicarbonate de sodium): Liquide clair et incolore

Diluant (solution injectable de chlorure de sodium): Liquide clair et incolore

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indication thérapeutique

Artesun®, administré par voie intraveineuse ou intramusculaire, est indiqué dans le traitement du paludisme grave causé par *Plasmodium falciparum*, chez les adultes et les enfants.

Il faudrait tenir compte des directives officielles de traitement du paludisme (par exemple, l'OMS).

4.2 Posologie et mode d'administration

Dosage:

Adultes et enfants de 20 kg ou plus : Artesun® est administré à une dose de 2,4 mg d'artésunate/kg de poids corporel, par voie intraveineuse (IV) ou intramusculaire (IM), à 0, 12 et 24 heures, puis une fois par jour jusqu'à ce que le traitement par voie orale puisse être substitué.

Enfants de moins de 20 kg : Artesun® est administré à une dose de 3 mg d'artésunate/kg de poids corporel, par voie intraveineuse (IV) ou intramusculaire (IM), à 0, 12 et 24 heures, puis une fois par jour jusqu'à ce que traitement par voie orale puisse être substitué (Cf. rubrique 5.1)

Mode d'administration:

Artesun® doit être administré pendant une période minimale de 24 heures (3 doses), indépendamment de la capacité antérieure du patient à tolérer un traitement oral. Après au moins 24 heures de Artesun®,

et lorsque le patient est en mesure de tolérer un traitement oral, le patient devra suivre un traitement complet avec des combinaisons antipaludiques orales. Les directives de traitement pertinentes devraient être consultées lors de la sélection d'un schéma approprié, par exemple Ceux de l'OMS (voir la section de référence à la fin de ce RCP).

Préparation

En raison de l'instabilité de l'artésunate dans des solutions aqueuses, la solution reconstituée doit être utilisée dans l'heure suivant la préparation. Par conséquent, la dose nécessaire d'artésunate doit être calculée ((Dose en mg = poids du patient en kg x 2,4 ou dose en mg = poids du patient en kg x 3 pour les enfants pesant plus ou moins de 20 kg, respectivement) et le nombre de flacons d'artésunate nécessaires doit être déterminé avant la reconstitution de la poudre d'artésunate.

Reconstitution de la solution d'Artésunate

A l'aide d'une seringue, retirer le solvant de l'ampoule de bicarbonate de sodium et l'injecter 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 la solution claire. Si la solution est trouble ou si un précipité est présent, elle doit être jetée. La solution reconstituée d'artésunate doit toujours être utilisée immédiatement et jetée si non utilisée dans l'heure suivante.

Après reconstitution, la solution doit être diluée selon la méthode d'injection, tel que décrit ci-dessous.

Par voie intraveineuse (IV) injection (10mg/ml)

À l'aide d'une seringue, ajouter le chlorure de sodium à 0,9% pour l'injection dans le flacon contenant la solution d'artésunate reconstituée. Cela donnera une solution contenant de l'artésunate 10 mg / ml. Secouez pour bien mélanger, en veillant à ce que la solution obtenue reste claire. Si la solution semble trouble ou qu'un précipité est présent, il doit être jeté.
Le volume de solution nécessaire (ml) sera:

$$\text{Volume (ml)} = [\text{dose (mg)}] \div 10$$

Retirer le volume requis de la solution d'artésunate du flacon avec une seringue et ensuite injecter lentement par voie intraveineuse, pendant 1-2 minutes.
Artesun® NE DOIT PAS être administré sous forme de perfusion intraveineuse

Pour administration intramusculaire (IM) (20 mg/ml)

À l'aide d'une seringue, ajouter le chlorure de sodium à 0,9% pour l'injection dans le flacon contenant la solution d'artésunate reconstituée. Cela donnera une solution contenant de l'artésunate 20 mg / ml. Secouez pour bien mélanger, en veillant à ce que la solution obtenue reste claire. Si la solution semble trouble ou qu'un précipité est présent, il doit être jeté.
Le volume de solution nécessaire (ml) sera:

$$\text{Volume (ml)} = [\text{dose (mg)}] \div 20$$

Prélever le volume nécessaire de solution dans le flacon d'artésunate avec une seringue et l'injecter ensuite par voie intramusculaire. La cuisse antérieure est habituellement préférée pour l'injection. Si le volume total de solution à injecter par voie intramusculaire est grand, il peut être préférable de diviser le volume et l'injecter à plusieurs endroits, par exemple, dans les deux cuisses.

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

Insuffisance hépatique et rénale:

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance hépatique ou rénale (voir sections 4.4 et 5.2).

4.3 Contre-indications

Artesun® est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité à l'artésunate ou autres artémisinines.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Malaria due à d'autres espèces de Plasmodium

L'artésunate n'a pas été évalué dans le traitement du paludisme grave dû à *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae* ou *Plasmodium ovale*.

Résistance aux antipaludiques

L'information locale sur la prévalence de la résistance aux antipaludiques doit être considérée dans le choix du schéma d'association antipaludique approprié pour une utilisation avec Artesun®. Les directives de traitement pertinentes devraient être consultées lors de la sélection d'un schéma approprié, par exemple Ceux de l'OMS (voir la section de référence à la fin de ce RCP).

Anémie hémolytique post traitement

L'anémie hémolytique retardée suite au traitement par artésunate injectable a été observée chez les enfants et les adultes dans les zones endémiques du paludisme et chez les voyageurs non immunisés présentant un paludisme grave du au *Plasmodium falciparum*. Le risque était plus prononcé chez les patients atteints d'hyperparasitemie et chez les enfants plus jeunes. Certains cas ont été graves et ont nécessité une transfusion sanguine. La vigilance pour l'anémie retardée est donc conseillée, en particulier chez les patients hyperparasitaémiques et les enfants plus jeunes. Compte tenu des incertitudes persistantes concernant le risque d'hémolyse retardée, un suivi minimum doit être strictement observé jusqu'au 28e jour (voir rubrique 4.8 et références)

Hepatic / renal impairment:

Les données concernant la pharmacocinétique de l'artésunate chez les patients avec une insuffisance hépatique ou rénale sont limitées. Basé sur des données provenant d'études chez des patients atteints de paludisme grave, ainsi que le métabolisme connu de l'artésunate (voir section 5.2), aucune adaptation posologique n'est jugée nécessaire chez les patients avec insuffisance hépatique ou rénale.

Population pédiatrique

Dans les essais cliniques, l'efficacité et l'innocuité de l'artésunate par voies intraveineuse et intramusculaire ont été similaires chez les populations adultes et pédiatriques.

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

L'artésunate est rapidement et largement transformé en dihydroartémisinine (DHA), le métabolite actif, principalement par des estérases plasmatiques et érythrocytaires.

L'élimination de la DHA est également rapide (demi-vie d'environ 45 min) et le potentiel d'interactions

médicamenteuses semble limité. Des études d'interactions médicamenteuses In vitro ont démontré des effets minimes de l'artésunate sur le cytochrome P450. Peu d'études cliniques sur les interactions médicamenteuses ont été réalisées, mais aucune interaction cliniquement significative n'a été identifiée.

4.6 Grossesse et allaitement

Pregnancy

Le paludisme sévère est particulièrement dangereux pendant la grossesse; par conséquent, une dose complète de traitement par artésunate parentéral doit être administrée à n'importe quel stade de la grossesse sans délai.

Dans les études sur les animaux, l'artésunate a été associé à une toxicité foetale au cours du premier trimestre de grossesse. L'expérience clinique limitée avec l'utilisation de l'artésunate au premier trimestre de la grossesse ainsi que les données cliniques des femmes enceintes traitées avec des dérivés de l'artémisinine au deuxième et au troisième trimestre n'indiquent pas les effets néfastes de l'artésunate sur la grossesse ou sur la santé du fœtus / Nouveau-né. De plus, une étude observationnelle menée auprès de 1179 femmes enceintes atteintes de paludisme à falciparum au premier trimestre (dont 183 ont été traitées avec des dérivés d'artémisinine de première intention) n'a montré aucune différence dans le risque de fausse couche ou de malformation congénitale majeure dans les dérivés d'artémisinine par rapport au traitement à la quinine. (Moore KA 2016, voir les références.)

Allaitement maternel / allaitement

Des informations limitées indiquent que la dihydroartémisinine, le métabolite actif de l'artésunate, est présente en faibles concentrations dans le lait maternel. Le taux de médicament ne devrait pas causer d'effets indésirables chez les nourrissons allaités au sein. La quantité de médicament dans le lait maternel ne protège pas l'enfant contre le paludisme.

La fertilité

Aucune étude spécifique avec l'artésunate chez l'homme n'a été réalisée pour évaluer les effets sur la fertilité. Dans une étude de toxicité de la reproduction chez le rat, des lésions testiculaires et épидидymiques ont été observées, mais il n'y avait pas d'effets sur la fertilité (voir la section 5.3). La pertinence de cette découverte chez les humains est inconnue.

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

Aucune information n'est disponible sur l'effet de l'artésunate sur la capacité à conduire ou à utiliser des machines. L'état clinique du patient doit être considéré lors de l'évaluation la capacité à conduire ou à faire fonctionner des machines.

4.8 Effets indésirables

L'effet indésirable le plus important rapporté de l'artésunate est une rare réaction allergique grave (risque estimé à environ 1 sur 3000 patients) impliquant une éruption urticaire ainsi que d'autres symptômes, dont l'hypotension, le prurit, l'oedème et/ou la dyspnée. Une hémolyse retardée potentiellement grave (hémolyse retardée post-artésunate, PADH) a été fréquemment rapportée chez les voyageurs et les enfants. Voir ci-dessous. *

Des effets secondaires mineurs associés à l'administration intraveineuse incluent des vertiges, des étourdissements, des éruptions cutanées et une altération du goût (métallique / amer). Élévation transitoire des transaminases hépatiques, des nausées, des vomissements, des symptômes d'anorexie et de diarrhée ont également été communément signalés, mais il n'est pas sûr que de tels événements aient

été des symptômes du paludisme grave.

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

Troubles des systèmes sanguin et lymphatique

Très fréquent: anémie hémolytique post-traitement chez les voyageurs, diminution légère et transitoire du nombre de réticulocytes.

Fréquent à très fréquent: anémie hémolytique post-traitement dans les zones d'endémie

Uncommon: *Neutropenia and anaemia (both occasionally severe), thrombocytopenia, agranulocytosis, reticulocytopenia, erythroblastopenia*

Très rare: l'aplasie pure des globules rouges

Troubles du système nerveux

Fréquent: étourdissement, vertiges, maux de tête, insomnie, acouphènes (avec ou sans diminution de la fonction auditive).

Très rare: neuropathie périphérique (ou paresthésie)

Troubles cardiovasculaires

Peu fréquent: troubles du rythme et de la conduction. Certains cas d'événements indésirables cardiaques et notamment de rythme (bradycardie, arythmie sinusale) et de troubles de la conduction (allongement du QTc, conduction sino-auriculaire anormale) ont été récemment décrits. Un cas d'arrêt cardiaque a été signalé dans un contexte de paludisme grave avec défaillance multi-organes mais la causalité par Artesunate n'a pas été établie. On ne sait pas si les événements cardiovasculaires doivent être attribués à l'artésunate ou au paludisme grave, mais compte tenu du fait que d'autres dérivés de l'artémisinine (artemether, arteether) ont été associés à un allongement de l'intervalle QT dans les données précliniques, l'électrocardiogramme doit être surveillé avant et pendant traitement, en particulier chez les patients ayant des antécédents de déficience cardiovasculaire ou présentant des facteurs de risque.

Rare: ischémie artérielle, rétinopathie hypertensive

Troubles respiratoires

Fréquent: toux et/ou symptômes nasaux

Troubles gastro-intestinaux

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

Rare: amylase sérique élevée, pancréatite

Troubles hépatobiliaires

Peu fréquent: augmentation transitoire des transaminases hépatiques (AST, ALT)

Rare: hépatite, cholécystite calculuse

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquent: éruption cutanée, alopécie

Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif

Fréquent: arthralgie, troubles musculaires

Troubles généraux et conditions du site d'administration

Fréquent: Fatigue, malaise, fièvre, douleur au point d'injection

Affections du système immunitaire

Peu fréquent: hypersensibilité

**Hémolyse retardée post-artésunate (PADH)*

Une hémolyse retardée a été détectée dans des études prospectives avec une fréquence allant de 7 à 27% des patients traités par artésunate. Cet événement indésirable a été observé à la fois chez les voyageurs (15%) et chez les jeunes enfants africains (7-22%) en cas de paludisme sévère (voir la section Références). Les cas les plus connus d'hémolyse retardée ont été signalés chez des voyageurs (y compris des touristes non immunisés et des «amis et parents en visite»). La physiopathologie de ce phénomène n'a pas été entièrement élucidée mais peut inclure diverses combinaisons de destruction retardée de différentes sous-populations d'érythrocytes et une étiologie à médiation immunitaire. Tous les patients traités par artésunate parentéral doivent être suivis pendant au moins 4 semaines pour détecter les signes d'hémolyse et permettre un traitement approprié.

contexte

Définition: la définition actuelle de PADH est l'association d'une baisse des taux d'hémoglobine de plus de 10% et une augmentation des taux de lactate déshydrogénase supérieure à 10%, toutes deux se produisant plus de 8 jours après le début du traitement par l'artésunate.

Incidence: l'incidence déclarée varie entre 0% le plus bas et 63% les plus élevés. Une analyse systématique récente (Roussel et al, 2017) a révélé que 15,3% (74/485) des patients étaient affectés par une hémolyse retardée. La moitié des patients atteints de PADH avec des données disponibles sur transfusion ont été transfusés (27/54 patients). L'évaluation dans l'étude prospective unique disponible jusqu'à présent (Jaureguiberry et al, 2015) a révélé que 27% (21/78) des patients avec des données de suivi au-delà du Jour 8 avaient un PADH selon la définition de cas maintenant acceptée. Le nadir (valeur la plus basse) de l'hémoglobine au cours du suivi était inférieur à 7 G / dL chez 15% des patients atteints de PADH. Un de ces patients a besoin d'une transfusion. Aucune séquence ou mort n'a été signalée chez les patients atteints de PADH jusqu'à présent, mais dans un rapport dans une zone endémique (Plewes et al, 2015), un patient avait une insuffisance rénale aiguë probablement lié à l'événement hémolytique aigu avec une hémoglobinurie et un enfant africain avait probablement un coma lié à PADH (Rolling et al, 2014). Des épisodes hémolytiques retardés n'ont pas été signalés dans les essais cliniques de phase 3 dans les zones endémiques, en raison du manque de suivi précis entre J3-7 et J28 dans ces essais. Une incidence de PADH de 7% a été observée dans une étude prospective de 72 enfants africains traités avec de l'artésunate pour un paludisme sévère. Les paramètres associés à la PADH étaient plus jeunes et une parasitémie initiale plus élevée. Le PADH a touché 11,4% des patients (enfants et adultes) en République démocratique du Congo. Tous les épisodes ont été résolus rapidement. L'impact de la diminution de l'incidence du paludisme et de l'immunité antipaludique chez les pays endémiques décroissante sur l'incidence et l'impact de la PADH n'est pas connu, bien que ces paramètres aient une influence sur le mécanisme de dépollution parasitaire, se rapportant au mécanisme de la PADH.

Impact: le PADH et d'autres épisodes hémolytiques post-artésunaires disparaissent presque toujours en moins de quelques semaines, souvent en quelques jours. L'indication transfusionnelle est selon la norme de soins actuelle. On ignore si des séquelles à long terme surviennent chez une petite proportion de patients. Le rapport bénéfice / risque global reste très favorable pour l'artésunate injectable, avec un avantage de mortalité important sur la quinine. WHO recommande fortement l'utilisation continue d'artésunate pour le paludisme grave.

Population pédiatrique:

Le profil de sécurité de l'artésunate injectable est similaire chez les enfants et les adultes.

4.9 Surdosage

La possibilité de surdosage aigu avec l'artésunate est limitée. Un cas de surdosage a été documenté chez un enfant de 5 ans auquel on a administré par erreur de l'artésunate à la dose de 88 mg / kg / jour pendant 4 jours, ce qui représente une dose plus de 7 fois plus élevée que la dose maximale d'artésunate recommandée.

Le surdosage a été associé à une pancytopénie, du méléna, des convulsions, une défaillance multiviscérale et le décès.

The overdose was associated with pancytopenia, melena, seizures, multi-organ failure and death. Le

traitement du surdosage doit comporter des mesures de support général.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classification pharmacothérapeutique: antipaludéen, code ATC: P01BE03

Mechanism of action

L'artésunate est un dérivé hémisuccinate de la dihydroartémisinine, qui est elle-même formée par la réduction de l'artémisinine. L'artémisinine est une lactone sesquiterpène endoperoxyde extraite du Qinghao (*armoise*, *Artemisia annua* L.), une plante qui a été utilisée pendant des siècles en médecine traditionnelle chinoise.

Le mécanisme d'action de l'artémisinine implique vraisemblablement un clivage du pont interne endoperoxyde par réaction avec l'hème dans les érythrocytes infectés, générant ainsi des radicaux libres qui alkylent des protéines parasitaires vitales. Toutefois, l'artémisinine a été signalée comme inhibant une calcium adenosine triphosphatase parasitaire essentielle.

Les artémisinines se distinguent des autres antipaludiques par leur capacité à tuer tous les stades érythrocytaires du parasite du paludisme, y compris le stade anneau, relativement inactif et schizontes tardifs, ainsi que les gamétocytes responsables de la transmission du paludisme. L'artésunate et l'artémisinine sont les plus antipaludiques agissent le plus rapidement, et ils ont aussi démontré améliorer la clairance splénique des érythrocytes infectés par la réduction de la cytoadhérence.

In vitro, la dihydroartémisinine (DHA), le métabolite actif de l'artésunate, montre une puissance similaire contre les clones de *P. falciparum* résistants à la chloroquine et les clones sensibles à la chloroquine.

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

L'efficacité clinique et la sécurité

Dans le SEAQUAMAT (*South East Asian Quinine Artesunate Malaria Trial*), un essai randomisé, international, ouvert multicentrique, mené au Bangladesh, en Inde, en Indonésie et au Myanmar, 1461 patients atteints de paludisme grave (y compris 1259 adultes) ont été traités par voie intraveineuse soit avec de l'artésunate ou de la quinine. L'artésunate a été administré à 2,4 mg / kg IV à 0, 12 et 24 h, puis toutes les 24 h jusqu'à ce que le patient puisse tolérer un traitement oral. La quinine a été donnée en IV

de 20 mg / kg sur 4 heures, puis 10 mg / kg pendant 2-8 heures, 3 fois par jour jusqu'à ce que le traitement par voie orale puisse être démarré. 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% ($p = 0,0002$). L'analyse de sous-groupe a suggéré un plus grand bénéfice avec l'artésunate par rapport à la quinine chez les patients atteints de parasitemie à $> 10\%$). La réduction de la mortalité observée dans les 202 patients pédiatriques (< 15 ans) est apparue cohérente avec les résultats d'ensemble, cependant le nombre d'enfants était trop petit pour démontrer une signification statistique. L'hypoglycémie post traitement était plus commune dans le groupe traité à la quinine.

Pédiatrie

L'AQUAMAT (*African Quinine Artesunate Malaria Trial*) était une étude internationale, randomisée, ouverte multicentrique qui avait pour but d'étendre les résultats de l'étude SEAQUAMAT en comparant l'artésunate parentéral contre la quinine IV pour le paludisme grave chez 5425 enfants africains (< 15 ans) dans 9 pays africains. (Mozambique, la Gambie, le Ghana, le Kenya, la Tanzanie, le Nigeria, l'Ouganda, le Rwanda et la République Démocratique du Congo). La posologie a été similaire à SEAQUAMAT, sauf que l'artésunate et la quinine pouvaient être administrés soit par voie intraveineuse ou intramusculaire, en utilisant les mêmes doses d'IM et de l'administration IV pour chaque médicament. Environ un tiers des patients ont reçu les médicaments de l'étude par injection intramusculaire. La mortalité dans le groupe artésunate était de 8,5% comparativement à 10,9% dans le groupe quinine, résultant en une réduction 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 significativement dans les 28 jours suivant le traitement, à l'hôpital, le coma, les convulsions, et la détérioration du coma étaient tous moins fréquents chez les patients traités avec l'artésunate. Comme dans le SEAQUAMAT, l'hypoglycémie post-traitement est plus fréquente dans le groupe traité avec la quinine.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Par voie intraveineuse

Après une injection intraveineuse, l'artésunate est très rapidement transformé en son métabolite actif, la dihydroartémisinine (DHA). En conséquence, la demi-vie ($t_{1/2}$) de l'artésunate est estimée à moins de 5 minutes. Après une dose intraveineuse unique de 2,4 mg / kg, les concentrations plasmatiques maximales d'artésunate (C_{max}) ont été estimées à 77 $\mu\text{mol} / \text{L}$ dans une étude chez les enfants gabonais atteints de paludisme grave, et 42 et 36 $\mu\text{mol} / \text{L}$ dans deux études chez les adultes vietnamiens atteints de paludisme sans complications.

Des concentrations élevées de DHA sont observées dans les 5 minutes suivant l'administration de l'artésunate IV. Dans les études ci-dessus (adulte et enfants), les fourchettes de valeurs pour l'heure estimée de la concentration maximale (T_{max}) et $t_{1/2}$ pour DHA étaient de 0,5 à 15 minutes et 21 à 64 minutes, respectivement, tandis que les valeurs pour la DHA C_{max} variaient de 5.3 à 10.6 $\mu\text{mol} / \text{L}$.

Intramuscular

L'artésunate est rapidement absorbé après injection intramusculaire, et les concentrations plasmatiques de pointe sont généralement atteintes dans les 30 minutes suivant l'administration. Ainsi, après une injection intramusculaire de 2,4 mg / kg d'artésunate, l'absorption est rapide chez les enfants gabonais et adultes vietnamiens, avec des valeurs T_{max} de 8 et 12 minutes respectivement. Les valeurs correspondantes d'artésunate $t_{1/2}$ ont été estimées à 48 minutes chez les enfants et 41 minutes chez les adultes, et C_{max} ont été de 1,7 et 2.3 $\mu\text{mol} / \text{L}$, pour les enfants et les adultes, respectivement.

Après une injection IM, les valeurs d'artésunate C_{max} ont donc été inférieures d'environ 45 fois plus chez les enfants et 20 fois chez les adultes par rapport à l'injection IV. Toutefois, les taux d'élimination de l'artésunate chez les enfants et les adultes étaient de 32 fois et 13 fois plus lents, respectivement, après une injection IM, par rapport à l'administration IV.

Distribution

Selon les études, le DHA s'accumule de façon substantielle dans les érythrocytes infectés par *P. falciparum*. Une liaison de la dihydroartémisinine avec les protéines plasmatiques a été établie à 93% chez les patients et 88% chez des volontaires sains.

Métabolisme et élimination

L'artésunate est largement et rapidement hydrolysé par les estérases plasmatiques, avec une contribution minimale possible par le CYP2A6. Le principal métabolite, la dihydroartémisinine, est responsable de la plupart de l'activité *in vivo* antipaludique de l'artésunate par voie orale. Cependant, après l'administration IV d'artésunate, l'artésunate peut y contribuer de manière plus significative. Le DHA est ensuite métabolisé dans le foie par glucuronidation et est excrété dans l'urine; le α - dihydroartémisinine - β -glucuronide a été identifiée comme le principal produit urinaire chez les patients atteints de paludisme à *falciparum*..

Population particulière:

Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible pour les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique. Toutefois, sur la base des mécanismes connus du métabolisme et l'élimination de l'artésunate, combinées avec des données cliniques provenant de patients atteints de paludisme grave et d'une insuffisance rénale et / ou hépatique de différents degrés, aucune modification de dose n'est considérée nécessaire en cas d'insuffisance rénale ou hépatique.

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 82,5 mg / kg / jour chez les chiens, soit environ 10 et 17 fois la dose thérapeutique maximale proposée chez l'homme, des cas rares d'hépatotoxicité modérée (4%) ont été rapportés, avec une régression Dans 100% des cas sans séquelles. Toxicité hématopoïétique sur la lignée rouge et blanche, responsable de la réticulocytopenie et de la leucopénie d'origine centrale. La toxicité semble directe chez les progéniteurs de la lignée érythroïde. Il ajoute une interaction négative sur les capacités de phagocytose des neutrophiles et l'inhibition de la prolifération des lymphocytes (*in vitro*).

Génotoxicité

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

Cancérogenèse

Aucune étude sur le potentiel carcinogène de l'artésunate n'ont été menées.

Les études de toxicologie de la reproduction

L'artésunate oral a causé une toxicité fœtale dose-dépendante chez des rats, des lapins et des singes, entraînant une résorption fœtale et l'avortement, ainsi qu'une faible incidence d'anomalies cardiaques et squelettiques. La concentration sans effet indésirable observé (NOAEL) était de 12 mg / kg chez la femelle singe enceinte (3 et 7 jours d'exposition) et le niveau d'effets indésirables nul ou faible a été de 5 à 7 mg / kg chez les femelles rats enceintes ou des lapins (12 expositions par jour), qui sont tous deux au-dessus des doses thérapeutiques (2.4 à 4.8 mg / kg) et la durée prévue de l'exposition pour le

traitement du paludisme grave chez les humains. Chez le rat, le fœtus embryon a été le plus sensible lors des jours de gestation 9-14; à d'autres moments, l'embryotoxicité a été significativement réduite. Une étude de l'artésunate administrée à des rats mâles tous les jours pendant 6 semaines a révélé des lésions testiculaires et épидидymiques, bien que ces lésions n'aient pas affecté la fertilité. Les lésions ont été réversibles après la cessation du traitement.

Les pharmacologiques de sécurité

Un léger effet sédatif, diminution de la température du corps, léger effet natriurétique et une diminution de la clairance de la créatinine ont été observées avec l'artésunate, après une dose unique intraveineuse de 200 mg / kg (souris), 450 mg / kg (rats, lapins et chiens) et après des doses orales de 180 mg / kg chez les rats mâles. Des chiens beagle auxquels on a administré l'artésunate IV à 10, 20, 50 et 50 mg / kg pendant 14 jours n'ont pas affiché d'importants effets cliniques, c'est-à-dire aucun signe de neurotoxicité, d'effet sur le poids corporel, d'anomalies de l'ECG (y compris les modifications de l'intervalle QT), d'effet sur la fréquence cardiaque, la pression sanguine, ou la fréquence respiratoire.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Poudre d'artésunate pour injection: pas d'excipients

Solvant: bicarbonate de sodium et eau pour injection

Diluant: chlorure de sodium et eau pour injection

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 vie

36 mois

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver en-dessous de 30°C. Protéger de la lumière.

La solution reconstituée doit être conservée en-dessous de 30°C et devrait être utilisée dans l'heure.

6.5 Nature et contenu du récipient

Artesunate for injection (30mg): Les emballages primaires sont des flacons en verre de type I incolore de 7 ml, munis de bouchons en caoutchouc de type I recouverts d'aluminium avec un capuchon de plastiaue amovible vert.

Solvant (solution injectable de bicarbonate de sodium à 50mg/ml): Les emballages primaires sont des ampoules en verre incolore de type I de 1 ml.

Diluant (solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml) : Les emballages primaires sont des ampoules en verre incolore de type I de 5 ml.

Artesunate for injection (60mg): Les emballages primaires sont des flacons en verre de type I incolore de 7 ml, munis de bouchons en caoutchouc de type I recouverts d'aluminium avec un capuchon de plastiaue amovible bleu.

Solvant (solution injectable de bicarbonate de sodium à 50mg/ml): Les emballages primaires sont des ampoules en verre incolore de type I de 1 ml.

Artesunate for injection
(Guilin Pharmaceutical Co., Ltd.)

Diluant (*solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml*) : Les emballages primaires sont des ampoules en verre incolore de type I de 5 ml.

Artesunate for injection (120mg): Les emballages primaires sont des flacons en verre de type I incolore de 15 ml, munis de bouchons en caoutchouc de type I recouverts d'aluminium avec un capuchon de plastiaue amovible violet.

Solvant (solution injectable de bicarbonate de sodium à 50mg/ml): Les emballages primaires sont des ampoules en verre incolore de type I de 2 ml.

Diluant (*solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml*) : Les emballages primaires sont des ampoules en verre incolore de type I de 10 ml.

Conditionnement: Une petite boîte contenant un flacon d'artésunate injectable et une ampoule de bicarbonate de sodium (solvant) ainsi qu'une ampoule de chlorure de sodium (diluant).

6.6 Précautions particulières d'élimination

Aucune exigence particulière

7. FABRICANT ET TITULAIRE DE L' AMM

Guilin Pharmaceutical Co., Ltd.;
No.43 Qilidian Road, Guilin 541004, Guangxi, China.
Tel.: 86-773-3675053
Fax: 86-773-3675692

8. DATE DE PRÉQUALIFICATION

Juillet 2024.