

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. Dénomination du médicament

Azunate (Artésunate pour injection Int. Ph. 60 mg)

2. Composition qualitative et quantitative

Chaque flacon contient :

Poudre d'artésunate 60 mg

Chaque ampoule de solvant contient :

Bicarbonate de sodium 50mg/ml, 1ml

Chaque ampoule de diluant contient :

Chlorure de sodium 9 mg/ml, 5ml

Pour les excipients, voir point 6.1

3. Forme pharmaceutique

(Stérile) Artésunate pour injection : Poudre blanche

(Stérile) Solvant (bicarbonate de sodium) : Solution claire et incolore

(Stérile) Diluant (chlorure de sodium) : Solution claire et incolore

4. Particularités cliniques

4.1 Indications thérapeutiques

L'artésunate administré par voie intraveineuse ou intramusculaire, est indiqué dans le traitement du paludisme grave causé par *Plasmodium falciparum*, chez l'adulte et l'enfant.

4.2 Posologie et mode d'administration

Dose :

Adultes et enfants pesant plus de 20 kg ou plus : L'artésunate est administré à la dose de 2,4 mg d'artésunate / kg de poids corporel, par injection intraveineuse (IV) ou intramusculaire (IM), à 0, 12 et 24 heures, puis une fois par jour jusqu'à ce qu'un traitement oral puisse être substitué.

Enfants pesant moins de 20 kg : L'artésunate est administré à la dose de 3 mg d'artésunate / kg de poids corporel, par injection intraveineuse (IV) ou intramusculaire (IM), à 0, 12 et 24 heures, puis une fois par jour jusqu'à ce qu'un traitement oral puisse être substitué. (Voir rubrique 5.1)

L'artésunate doit être administré pendant au moins 24 heures (3 doses), quelle que soit la capacité du patient à tolérer le médicament oral plus tôt. Après au moins 24 heures d'artésunate, et si le patient est capable de tolérer un traitement par voie orale, le patient doit passer à un traitement complet par une association d'antipaludiques par voie orale. Il convient de consulter les directives thérapeutiques pertinentes lors du choix d'un régime approprié (par exemple celles de l'OMS).

Préparation : En raison 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 requise 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 moins de 20 kg, respectivement) et le nombre de flacons d'artésunate nécessaires doit être déterminé avant de reconstituer la poudre d'artésunate.

Reconstitution de la solution d'artésunate

A l'aide d'une seringue, prélever 1 ml du solvant de bicarbonate de sodium fourni dans l'ampoule et l'injecter dans le flacon contenant la poudre d'artésunate. Agitez le flacon pendant plusieurs minutes pour bien mélanger jusqu'à ce que la poudre soit complètement dissoute et que la solution soit claire. Si la solution apparaît trouble ou si un précipité est présent, elle doit être jetée. La solution d'artésunate reconstituée doit toujours être utilisée immédiatement, et jetée si elle n'est pas utilisée dans l'heure qui suit.

Après reconstitution, la solution doit être diluée en fonction de la méthode d'injection, comme décrit ci-dessous.

Pour une injection intraveineuse (IV) : A l'aide d'une seringue, ajouter 5 ml de chlorure de sodium à 0,9% pour injection au flacon contenant la solution d'artésunate reconstituée. Cela donnera 6 ml d'une solution contenant 10 mg/ml d'artésunate. Agiter pour bien mélanger, en s'assurant que la solution obtenue est toujours claire. Si la solution apparaît trouble ou si un précipité est présent, elle doit être jetée.

Le volume nécessaire sera égal à :

(Dose souhaitée en mg) ml

Prélever le volume requis de solution d'artésunate du flacon à l'aide d'une seringue, puis l'injecter lentement par voie intraveineuse, en 2 à 3 minutes.

L'artésunate ne doit PAS être administré sous forme de perfusion intraveineuse.

Pour une injection intramusculaire (IM) : A l'aide d'une seringue, ajouter 2 ml de chlorure de sodium à 0,9% pour injection au flacon contenant la solution d'artésunate reconstituée. Cela donnera 3 ml d'une solution contenant 20 mg/ml d'artésunate. Agiter pour bien mélanger, en s'assurant que la solution obtenue est toujours claire. Si la solution apparaît trouble ou si un précipité est présent, elle doit être jetée.

Le volume nécessaire sera égal à : (dose souhaitée en mg) ml

Prélever le volume requis de solution d'artésunate du flacon à l'aide d'une seringue, puis l'injecter par voie intramusculaire ; la partie antérieure de la cuisse est généralement le site d'injection préféré. Si le volume total de solution à injecter par voie intramusculaire est important, il peut être préférable de diviser le volume et de l'injecter en plusieurs sites, par exemple les deux cuisses.

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

Insuffisance hépatique et rénale :

Un ajustement de la dose n'est pas nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale.

4.3 Contre-indications

Le médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité antérieure à l'artésunate ou aux 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 dû à *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae* ou *Plasmodium ovale*.

Passage à un régime de traitement oral : Le traitement aigu du paludisme grave à falciparum par l'artésunate doit toujours être suivi d'un traitement complet par une association d'antipaludiques oraux appropriée.

Résistance aux antipaludiques : Les informations locales sur la prévalence de la résistance aux antipaludiques doivent être prises en compte lors du choix de la combinaison antipaludique appropriée à utiliser avec Artésunate. Les directives thérapeutiques pertinentes doivent être consultées (par exemple, celles de l'OMS).

Anémie post-traitement : Malgré des diminutions transitoires du nombre de réticulocytes, l'anémie cliniquement significative associée à l'artésunate IV n'a pas été fréquente dans les essais cliniques. Cependant, des cas occasionnels d'anémie hémolytique post-traitement suffisamment grave pour nécessiter une transfusion ont été signalés.

Anémie hémolytique post-traitement : Une anémie hémolytique retardée après un traitement par l'artésunate injectable a été observée chez des enfants dans des zones d'endémie palustre et chez des voyageurs non immunisés présentant un paludisme grave à falciparum. Le risque était plus prononcé chez les patients présentant une hyperparasitémie et chez les jeunes enfants. Certains cas ont été graves et ont nécessité une transfusion sanguine. Il est donc conseillé d'être vigilant quant à l'apparition tardive d'une anémie, en particulier chez les patients hyperparasitémiques et les jeunes enfants, et d'envisager un suivi prolongé (par exemple 14-28 jours). Comme le rapport bénéfice-risque global reste très favorable à l'artésunate injectable dans le traitement du paludisme grave, l'OMS recommande vivement de continuer à l'utiliser.

Insuffisance hépatique / rénale : Les données concernant la pharmacocinétique de l'artésunate chez les patients atteints d'insuffisance hépatique et/ou rénale sont limitées. Sur la base des données issues des études menées chez les patients atteints de paludisme grave, ainsi que du métabolisme connu de l'artésunate, une adaptation de la posologie n'est pas considérée comme nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale.

Population pédiatrique : Dans les essais cliniques, l'efficacité et la sécurité de l'artésunate intraveineux et intramusculaire ont été similaires dans les populations adultes et pédiatriques.

4.5 Interaction avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

L'artésunate est rapidement et largement converti en dihydroartémisinine (DHA), le métabolite actif, principalement par les 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. Les études in vitro sur les

interactions médicamenteuses ont démontré que les effets de l'artésunate sur les isoenzymes du cytochrome P450 sont minimales. Peu d'études cliniques sur les interactions médicamenteuses ont été réalisées, cependant aucune interaction cliniquement significative n'a été identifiée.

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse :

Le paludisme grave est particulièrement dangereux pendant la grossesse, c'est pourquoi un traitement antipaludéen parentéral à pleine dose doit être administré sans délai.

Dans les études animales, l'artésunate a été associé à une toxicité fœtale au cours du premier trimestre de la grossesse. L'expérience clinique limitée de l'utilisation de l'artésunate au cours du premier trimestre de la grossesse ainsi que les données cliniques de plus de 4 000 femmes enceintes, traitées par des dérivés de l'artémisinine au cours des deuxième et troisième trimestres, n'indiquent pas d'effets indésirables de l'artésunate sur la grossesse ou sur la santé du fœtus/nouveau-né.

Allaitement :

Des informations limitées indiquent que la dihydroartémisinine, le métabolite actif de l'artésunate, est présente à de faibles niveaux dans le lait maternel. Les niveaux de médicament ne devraient pas causer d'effets indésirables chez les nourrissons allaités. La quantité de médicament présente dans le lait maternel ne protège pas le nourrisson contre le paludisme.

Fertilité :

Aucune étude spécifique avec 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 il n'y a pas eu d'effets sur la fertilité. La pertinence de ce résultat pour l'homme est inconnue.

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

Il n'existe pas d'information sur l'effet de l'artésunate sur l'aptitude à conduire ou à utiliser des machines. L'état clinique du patient doit être pris en compte lors de l'évaluation de l'aptitude à conduire ou à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

L'effet indésirable le plus important rapporté de l'artésunate est une réaction allergique sévère rare, qui a impliqué une éruption urticarienne ainsi que d'autres symptômes, notamment une hypotension, un prurit, un oedème et/ou une dyspnée.

Des effets secondaires mineurs plus courants associés à l'administration IV ont inclus des vertiges, des étourdissements, des éruptions cutanées et une altération du goût (goût métallique/amer). Nausées, des vomissements, de l'anorexie et de la diarrhée ont également été signalés, mais il n'est pas certain que ces événements soient des symptômes de paludisme grave.

Les fréquences sont définies comme très fréquentes ($\geq 1/10$), fréquentes ($1/100$ - $1/10$), peu fréquentes ($1/1000$ - $1/100$), rares ($1/10\ 000$ - $1/1000$) et très rares ($< 1/10\ 000$).

Troubles des systèmes sanguins et lymphatique

Peu fréquent : Neutropénie et anémie (toutes deux occasionnellement graves), thrombocytopénie.

Très rare : érythroblastopénie

Fréquence inconnue : Anémie post-traitement, diminution légère et transitoire du nombre de réticulocytes.

Troubles du système nerveux

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

Très rare : neuropathie périphérique (ou paresthésie).

Troubles respiratoires

Fréquent : toux, symptômes nasaux

Troubles gastro-intestinaux

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

Rares : Élévation du taux d'amylase sérique, pancréatite.

Troubles hépatobiliaires

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

Rare : hépatite

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquent : éruption cutanée, alopécie

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 point 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 après le traitement du paludisme grave par l'artésunate injectable. Certains étaient graves et ont nécessité des transfusions sanguines. Dans une étude menée chez 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 après un traitement à l'artésunate injectable, et un enfant a dû être transfusé. Le risque était accru avec l'hyperparasitémie dans tous les groupes d'âge et avec le jeune âge chez les enfants. L'hémolyse et l'anémie sont apparues 14 à 28 jours après le traitement par l'artésunate. Il est conseillé de rester vigilant face à cet effet indésirable.

Population pédiatrique :

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

4.9 Surdosage

L'expérience de surdosage aigu avec l'artésunate est limitée. Un cas de surdosage a été documenté chez un enfant de 5 ans à qui l'on a administré par inadvertance de l'artésunate par voie rectale à une dose de 88 mg/kg/jour pendant 4 jours, soit une dose plus de 7 fois supérieure à la plus forte dose d'artésunate recommandée. Le surdosage a été associé à une pancytopénie, un méléna, des convulsions, une défaillance de plusieurs organes et la mort.

Le traitement du surdosage doit consister en des mesures générales de soutien.

5. Propriétés pharmacologiques

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

L'artésunate est un dérivé hémisuccinate de la dihydroartémisinine, qui est elle-même formée par la réduction de l'artémisinine. L'artémisinine est un endopéroxyde de

lactone sesquiterpénique extrait du qinghao (*armoise douce*, *Artemisia annua* L.), une plante utilisée depuis des siècles en médecine traditionnelle chinoise.

Le mécanisme d'action des artémisinines implique probablement le clivage du pont endopéroxyde interne par réaction avec l'hème dans l'érythrocyte infecté, générant ainsi des radicaux libres qui alkylent les protéines parasitaires vitales. Cependant, on a également signalé que les artémisinines inhibent une adénosine triphosphatase calcique parasite 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 annulaire relativement inactif et les schizontes tardifs, ainsi que les gamétocytes responsables de la transmission du paludisme. L'artésunate et les artémisinines sont les antipaludiques à l'action la plus rapide, et il a 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 puissance similaire contre les clones de *P. falciparum* résistants à la chloroquine et sensibles à la chloroquine.

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

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

Des concentrations élevées de DHA sont observées dans les 5 minutes suivant l'administration IV d'artésunate. Dans les études ci-dessus (adultes et enfants), les fourchettes de valeurs pour le temps estimé jusqu'à la concentration maximale (t_{max}) et la $t_{1/2}$ pour le DHA étaient respectivement de 0,5 à 15 minutes et de 21 à 64 minutes, tandis que les valeurs de C_{max} du DHA étaient comprises entre 5,3 et 10,6 $\mu\text{mol/L}$.

Intramusculaire : L'artésunate est rapidement absorbé après une injection intramusculaire, et les concentrations plasmatiques maximales sont généralement

atteintes dans les 30 minutes suivant l'administration. Ainsi, après injection IM de 2,4 mg/kg d'artésunate, l'absorption a été rapide chez les enfants gabonais et les adultes vietnamiens, avec des valeurs Tmax de 8 et 12 minutes, respectivement. Les valeurs correspondantes de t1/2 de l'artésunate ont été estimées à 48 minutes chez les enfants et 41 minutes chez les adultes, et les valeurs de Cmax étaient de 1,7 et 2,3 µmol/L, respectivement chez les enfants et les adultes.

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

Distribution : Il a été démontré que le DHA s'accumule considérablement dans les érythrocytes infectés par *P. falciparum*. La liaison de la dihydroartémisinine aux protéines plasmatiques a été déterminée à 93 % chez les patients et à 88 % chez les volontaires sains.

Métabolisme et élimination : L'artésunate est largement et rapidement hydrolysé par les estérases plasmatiques, avec une possible contribution minime du CYP2A6. Le principal métabolite, la dihydroartémisinine, est responsable de la majeure partie de l'activité antipaludique in vivo de l'artésunate oral ; toutefois, après une administration IV, l'artésunate peut contribuer de façon plus significative. L'ADH est encore métabolisé dans le foie par glucuronidation et est excrété dans l'urine ; l' α -dihydroartémisinine- β -glucuronide a été identifié 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. Cependant, sur la base des mécanismes connus de métabolisme et d'élimination de l'artésunate, combinés aux données cliniques de patients atteints de paludisme grave et d'une atteinte rénale et/ou hépatique à des degrés divers, aucune modification de la dose n'est considérée comme 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 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 dans les organes hématopoïétiques, le système et la réponse immunitaires, le foie et les reins.

Génotoxicité : L'artésunate n'a pas montré de potentiel mutagène ou clastogène dans les tests in vitro et in vivo (Ames, micronoyau de souris).

Carcinogénèse : Aucune étude sur le potentiel cancérigène de l'artésunate n'a été réalisée.

Études de toxicologie de la reproduction :

L'artésunate oral a provoqué une toxicité fœtale dose-dépendante 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 indésirable observé (NOAEL) était de 12 mg/kg chez les singes gravides (expositions de 3 et 7 jours) et la dose sans effet indésirable ou à faible effet indésirable était de 5 à 7 mg/kg chez les rates ou les lapines gravides (expositions de 12 jours), ces deux doses étant supérieures à la gamme de doses thérapeutiques (2,4 à 4,8 mg/kg) et à la durée d'exposition prévue pour le traitement du paludisme grave chez l'homme. Chez le rat, les embryons-fœtus ont été les plus sensibles du 9^e au 14^e jour de gestation ; à d'autres moments, l'embryotoxicité a été considérablement réduite. Une étude sur l'artésunate administré à des rats mâles quotidiennement pendant 6 semaines a noté des lésions testiculaires et épидидymaires, bien que ces lésions n'aient pas affecté la fertilité. Les lésions étaient réversibles après l'arrêt du traitement.

Études pharmacologiques 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 des doses intraveineuses uniques de 200 mg/kg (souris), 450 mg/kg (rats, lapins et chiens) et après des doses orales uniques de 180 mg/kg chez les rats mâles. Des chiens beagle auxquels on a administré par voie IV de l'artésunate à raison de 10, 20, 50 et 50 mg/kg pendant 14 jours n'ont pas présenté d'effets cliniques significatifs, y compris des signes de neurotoxicité, des effets sur le poids corporel, des anomalies de l'ECG (y compris des modifications de l'intervalle QT), la fréquence cardiaque, la pression artérielle ou la fréquence respiratoire.

6. Données pharmaceutiques

6.1 Liste des excipients

Poudre d'artésunate pour injection : pas d'excipients.

Solvant : bicarbonate de sodium et édétate disodique.

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 conservation

24 mois

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver à une température ne dépassant pas 25°C dans un endroit sec, à l'abri de la lumière.

Ne pas réfrigérer ou congeler. A usage unique uniquement.

Précautions particulières : Jeter les portions non utilisées.

Éviter les excursions au-dessus de 30°C.

Les solutions reconstituées et diluées doivent être conservées à une température inférieure à 30°C et la durée totale d'utilisation ne doit pas dépasser une heure.

Conserver le flacon et les ampoules dans le carton fourni afin de protéger les produits de la lumière.

A l'abri de la lumière. Ne pas réfrigérer ou congeler.

6.5 Nature et contenu du récipient

Artésunate pour injection : Le conditionnement primaire est constitué de flacons en verre transparent de 10ml, de type III, avec des bouchons en caoutchouc bromo-butyle gris de 20 mm et un sceau en aluminium à rabattre brun chocolat de 20 mm.

Solvant (bicarbonate de sodium injectable 50mg/ml) : L'emballage primaire est constitué d'ampoules en verre transparent de 1 ml, USP Type - I avec un anneau à déclic vert.

Diluant (chlorure de sodium injectable 9mg/ml) : L'emballage primaire est constitué d'ampoules en verre incolore de 5 ml, de qualité USP Type - I DMF avec anneau rouge CB.

Taille de l'emballage : Un plateau en plastique contenant un flacon d'artésunate pour injection, une ampoule de bicarbonate de sodium pour injection (solvant) et une ampoule de chlorure de sodium pour injection (diluant) dans un carton.

6.6 Précautions particulières pour l'élimination

Aucune exigence particulière

7. Fournisseur

Macleods Pharmaceuticals Ltd.

304, Atlanta Arcade, Marol Church Road,

Andheri (East), Mumbai- 400 059,

Inde

Phone : +91-22-66762800

Fax : +91-22-2821 6599

Courriel : exports@macleodsphara.com

8. Numéro de référence de l'organisme (programme de préqualification) : MA152

9. Date de la première préqualification/du dernier renouvellement

10. Date de révision du texte : 27.02.2025

11. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE: Liste I