

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

## **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Artesunate Amivas 110 mg poudre et solvant pour solution injectable

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Chaque flacon de poudre contient 110 mg d'artésunate.

Chaque flacon de solvant pour reconstitution contient 12 ml de solution tampon phosphate de sodium 0,3 M.

Après reconstitution, la solution injectable contient 10 mg d'artésunate par ml.

Excipient(s) à effet notoire:

Après reconstitution, la solution injectable contient 13,4 mg de sodium par ml.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Poudre et solvant pour solution injectable

Poudre: poudre cristalline, fine, blanche ou presque blanche.

Solvant: solution limpide et incolore.

## **4. INFORMATIONS CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

Artesunate Amivas est indiqué dans le traitement initial du paludisme sévère chez l'adulte et l'enfant (voir rubriques 4.2 et 5.1).

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des agents antibactériens.

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

Il est recommandé d'utiliser Artesunate Amivas pour traiter les patients atteints d'une forme sévère de paludisme uniquement après consultation d'un médecin expérimenté dans la prise en charge du paludisme.

#### Posologie

Le traitement initial du paludisme sévère par artésunate doit toujours être suivi d'un traitement complet par un antipaludique oral approprié.

*Adultes et enfants (de la naissance à moins de 18 ans)*

La dose recommandée est de 2,4 mg/kg (0,24 ml de solution injectable reconstituée par kg de poids corporel) par injection intraveineuse (IV) à 0, 12 et 24 heures (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Après au moins 24 heures (3 doses) de traitement par Artesunate Amivas, les patients ne pouvant tolérer un traitement oral peuvent continuer à recevoir un traitement par voie intraveineuse à raison de 2,4 mg/kg une fois toutes les 24 heures (à partir de 48 heures après le début du traitement).

Le traitement par Artesunate Amivas doit être arrêté lorsque les patients peuvent tolérer un traitement oral. Après l'arrêt d'Artesunate Amivas, tous les patients doivent recevoir un traitement complet par une association appropriée de médicaments antipaludiques par voie orale.

#### *Patients âgés*

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire (voir rubriques 4.4 et 5.2).

#### *Insuffisance rénale*

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire (voir rubrique 5.2).

#### *Insuffisance hépatique*

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire (voir rubrique 5.2).

#### *Population pédiatrique*

Aucune adaptation posologique n'est recommandée en fonction de l'âge ou du poids (voir rubriques 4.4 et 5.2).

#### Mode d'administration

Artesunate Amivas est réservé à l'administration par voie intraveineuse. La solution reconstituée doit être administrée par injection en bolus lent pendant 1 à 2 minutes.

Artesunate Amivas doit être reconstitué avec le solvant fourni avant administration.

En raison de l'instabilité de l'artésunate en solution aqueuse, la solution reconstituée doit être utilisée dans les 90 minutes suivant la préparation. Par conséquent, la dose requise d'artésunate doit être calculée (dose en mg = poids du patient en kg x 2,4) et le nombre de flacons d'artésunate nécessaire doit être déterminé avant de reconstituer la poudre d'artésunate.

Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active, à tout autre agent antipaludique à l'artémisinine ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

#### Hypersensibilité

Des réactions allergiques à l'artésunate intraveineux, y compris une anaphylaxie, ont été rapportées. Les autres réactions allergiques rapportées incluent de l'urticaire, des éruptions cutanées et du prurit (voir rubrique 4.8).

### Hémolyse retardée post-artésunate

L'hémolyse retardée post-artésunate (PADH) se caractérise par une diminution de l'hémoglobine accompagnée de signes biologiques d'hémolyse (tels qu'une diminution de l'haptoglobine et une augmentation de la lactate déshydrogénase) apparaissant au moins 7 jours et parfois plusieurs semaines après le début du traitement par artésunate. Il a été rapporté que la PADH survient très fréquemment après un traitement réussi du paludisme sévère, ayant débuté par l'administration d'artésunate par voie intraveineuse chez les voyageurs de retour. Le risque de PADH peut être plus élevé chez les patients présentant une hyperparasitémie et chez les jeunes enfants. Les patients doivent être surveillés afin de détecter tout signe d'anémie hémolytique pendant 4 semaines après le début du traitement par artésunate. La récupération spontanée de la PADH se produit généralement en quelques semaines. Cependant, des cas d'anémie hémolytique post-artésunate suffisamment sévère pour nécessiter une transfusion ont été rapportés. Etant donné que des signes d'anémie hémolytique immune ont été rapportés chez un sous-groupe de patients présentant une hémolyse retardée après le traitement par l'artésunate, la réalisation d'un test direct à l'antiglobuline (test de Coombs direct) doit être envisagée en vue de déterminer si un traitement, par exemple une corticothérapie, est nécessaire. Voir rubrique 4.8.

### 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 de globules rouges) dans les modèles animaux. Les données précliniques animales et les données humaines issues des essais cliniques ont toutes deux suggéré que la réticulocytopenie réversible survient au moins fréquemment en association avec un traitement par artésunate intraveineux (voir rubrique 4.8). La numération des réticulocytes s'améliore après l'arrêt du traitement.

### Paludisme dû à *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae* ou *Plasmodium ovale*

Artesunate Amivas n'a pas été évalué dans le traitement contre le paludisme sévère dû à *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae* ou *Plasmodium ovale*. Les données disponibles indiquent qu'il est efficace contre toutes les espèces de *Plasmodium* (voir rubrique 5.1). Il ne traite pas les formes au stade hépatique hypnozoïte du *Plasmodium* et ne prévient donc pas les rechutes de paludisme dues au *Plasmodium vivax* ou au *Plasmodium ovale*. Les patients initialement traités par artésunate pour un paludisme sévère dû au *P. vivax* ou au *P. ovale* doivent recevoir un agent antipaludique actif contre les formes au stade hépatique hypnozoïte du *Plasmodium*.

### Nourrissons âgés de moins de 6 mois

Les données cliniques sont insuffisantes pour établir la sécurité et l'efficacité d'Artesunate Amivas chez les nourrissons âgés de moins de 6 mois. La modélisation et les simulations pharmacocinétiques indiquent qu'après l'administration de 2,4 mg/kg d'artésunate par voie intraveineuse, les expositions plasmatiques à la dihydroartémisinine (DHA) chez les nourrissons âgés de moins de 6 mois sont susceptibles d'être supérieures à celles des nourrissons plus âgés et des enfants (voir rubrique 5.2).

### Patients âgés

Les données cliniques sont insuffisantes pour établir la sécurité et l'efficacité de l'artésunate par voie intraveineuse chez les patients âgés de 65 ans et plus atteints de paludisme sévère (voir rubrique 5.2).

### Informations concernant les excipients

Ce médicament contient 193 mg de sodium par dose unique recommandée pour un adulte de 60 kg, ce

qui équivaut à 9,6 % de l'apport quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium pour un adulte. Étant donné qu'il est recommandé de prendre la première dose et la deuxième dose à 12 heures d'intervalle, les jours où deux doses sont administrées sur une période de 24 heures, la dose sera de 386 mg de sodium par jour, ce qui équivaut à 19,2 % de l'apport quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium pour un adulte.

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

Aucune étude clinique d'interaction médicamenteuse n'a été réalisée avec Artesunate Amivas.

##### *Effet d'autres médicaments sur l'artésunate et/ou la dihydroartémisinine (DHA)*

Après administration intraveineuse, l'artésunate est converti en DHA par des estérases et par le CYP2A6. La DHA est convertie en conjugués glucuronides inactifs principalement par l'UGT1A9.

L'administration concomitante d'artésunate par voie intraveineuse et d'inhibiteurs puissants des enzymes UGT (par exemple, axitinib, vandétanib, imatinib, diclofénac) peut augmenter l'exposition plasmatique à la DHA. La co-administration doit être évitée si possible.

L'administration concomitante d'Artesunate Amivas et d'inducteurs de l'UGT (par exemple, névirapine, ritonavir, rifampicine, carbamazépine, phénytoïne) peut diminuer l'exposition à la DHA, ce qui entraîne une diminution ou une perte d'efficacité. La co-administration doit être évitée.

##### *Effet de l'artésunate et/ou de la DHA sur d'autres médicaments*

Des données limitées provenant d'études *in vitro* et d'études cliniques d'interaction médicamenteuse avec l'artésunate et/ou la DHA oral ont indiqué que la DHA induit le CYP3A et inhibe le CYP1A2. La prudence est recommandée lors de l'administration concomitante d'artésunate par voie intraveineuse et de substrats du CYP3A4 ou du CYP1A2 ayant des fenêtres thérapeutiques étroites.

#### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

##### Grossesse

L'expérience clinique de l'utilisation d'Artesunate Amivas au cours du premier trimestre de la grossesse est limitée. Un risque pour le fœtus ne peut être exclu. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). L'utilisation d'Artesunate Amivas au cours du premier trimestre n'est donc pas recommandée, à moins que le bénéfice pour la mère ne soit supérieur au risque pour le fœtus.

Un nombre modéré de données cliniques sur les femmes enceintes (entre 300 et 1 000 grossesses) n'indique aucune toxicité malformative ou fœtale/néonatale de l'artésunate lorsqu'il est administré par voie intraveineuse au cours du deuxième ou du troisième trimestre. Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation d'Artesunate Amivas au cours du deuxième ou du troisième trimestre de grossesse.

##### *Registre des grossesses*

Un registre des grossesses a été mis en place pour surveiller toutes les grossesses après un traitement par Artesunate Amivas.

##### Allaitement

La DHA, métabolite de l'artésunate, est présente dans le lait maternel. Il n'existe pas de données sur les effets de l'artésunate ou de la DHA sur l'enfant allaité ou sur la production de lait. Les bénéfices de

l'allaitement pour la mère et le nourrisson doivent être mis en balance avec le risque potentiel d'exposition du nourrisson à la DHA via le lait maternel.

### Fertilité

Il n'existe pas de données concernant la fertilité humaine. Des études chez l'animal ont montré des effets sur les organes reproducteurs mâles, mais les études chez la rate n'ont pas montré d'effet sur la fertilité (voir rubrique 5.3).

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

Aucune étude concernant les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été réalisée. Il y a lieu de conseiller aux patients de ne pas conduire ni d'utiliser de machines s'ils ressentent de la fatigue ou des étourdissements.

### **4.8 Effets indésirables**

#### Résumé du profil de sécurité

L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté au cours des essais cliniques a été l'anémie. Alors que l'anémie survient très fréquemment chez les patients atteints d'un paludisme sévère dû à la maladie et à un traitement efficace, une anémie qui n'était pas liée à la dose a également été rapportée chez des sujets sains dans des études de pharmacologie clinique sur l'artésunate intraveineux.

Des cas d'hémolyse retardée post-artésunate (PADH) ont été rapportés très fréquemment après un traitement efficace du paludisme sévère avec de l'artésunate par voie intraveineuse chez les voyageurs et les enfants (voir rubrique 4.4).

La réticulocytopenie qui disparaît après la fin du traitement par de l'artésunate par voie intraveineuse survient fréquemment ou très fréquemment (voir rubrique 4.4).

#### Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables considérés comme au moins potentiellement liés à l'artésunate sont répertoriés ci-dessous par système corporel, classe d'organes et fréquence absolue. Les fréquences sont définies comme suit: très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ) et inconnu (fréquence impossible à déterminer) (tableau 1).

**Tableau 1. Résumé des effets indésirables par système d'organes et fréquence**

<b>Systèmes d'organes</b>	<b>Effets indésirables très fréquents</b>	<b>Effets indésirables fréquents</b>	<b>Effets indésirables peu fréquents</b>	<b>Fréquence indéterminée</b>
Infections et infestations		Rhinite		
Affections hématologiques et du système lymphatique	Anémie Diminution du nombre de réticulocytes Hémolyse retardée post-artésunate			Anémie hémolytique immune

<b>Systèmes d'organes</b>	<b>Effets indésirables très fréquents</b>	<b>Effets indésirables fréquents</b>	<b>Effets indésirables peu fréquents</b>	<b>Fréquence indéterminée</b>
Troubles du métabolisme et de la nutrition			Anorexie	
Affections du système nerveux		Vertiges, dysgueusie, maux de tête		
Affections cardiaques		Bradycardie		Intervalle QT prolongé à l'électrocardiogramme
Affections vasculaires		Hypotension, Phlébite	Bouffées congestives	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Toux		
Affections gastro-intestinales		Douleurs abdominales, diarrhée, vomissements	Nausées, constipation	
Affections hépatobiliaires		Hyperbilirubinémie Ictère		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			Syndrome de Stevens-Johnson, prurit, éruption cutanée, urticaire	
Affections des reins et des voies urinaires		Hémoglobinurie Insuffisance rénale aiguë		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Pyrexie	Fatigue, douleur au site d'injection	
Affections du système immunitaire				Anaphylaxie
Investigations		Augmentation des ALAT, Augmentation des ASAT		

#### 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 – [voir Annexe V](#).

#### **4.9 Surdosage**

En cas de suspicion de surdosage, un traitement symptomatique et de soutien doit être administré selon les besoins.

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: antiprotozoaires, artémisinine et dérivés, code ATC: P01BE03.

#### Mécanisme d'action

Il est généralement admis que le mécanisme d'action antipaludique de l'artésunate dépend de l'activation, par clivage induit par le fer, du pont de l'endoperoxyde de la DHA pour générer un radical organique libre instable suivi d'une alkylation, où les radicaux libres se lient aux protéines du plasmodium, entraînant la destruction des membranes parasitaires.

#### Activité *in vitro*

Les données *in vitro* disponibles indiquent que les concentrations inhibitrices à 50 % d'artésunate (valeurs de  $CI_{50}$ ) sont globalement comparables pour *P. falciparum* et pour les autres espèces de *Plasmodium* responsables du paludisme chez l'Homme (*P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae*, *P. knowlesi*).

#### Résistance à l'artémisinine

Une diminution de la sensibilité à l'artésunate et à d'autres artémisinines, se manifestant cliniquement par des taux plus lents de clairance des parasites, est associée à une mutation du gène *K13*, qui code la protéine en hélice Kelch13 du parasite.

#### Efficacité clinique

Dans SEAQUAMAT (South East Asian Quinine Artesunate Malaria Trial), une étude multicentrique ouverte menée au Bangladesh, en Inde, en Indonésie et en Birmanie, 1 461 patients (1 259 adultes et 202 enfants âgés de moins de 15 ans) atteints de paludisme à *falciparum* sévère ont été randomisés pour recevoir un traitement intraveineux initial par artésunate ou quinine jusqu'à ce qu'un traitement oral soit toléré. L'artésunate a été administré à la dose de 2,4 mg/kg par voie intraveineuse à 0, 12 et 24 heures, puis toutes les 24 heures. La quinine a été administrée par voie intraveineuse à 20 mg/kg pendant 4 heures, puis à 10 mg/kg trois fois par jour pendant 2 à 8 heures. La mortalité dans la population en intention de traiter était de 14,7 % (107 sur 730) dans le groupe sous artésunate, contre 22,4 % (164 sur 731) dans le groupe sous quinine, une réduction de la probabilité de décès ajustée par site d'étude de 40 % (IC à 95 %: 21 %, 55 %;  $p = 0,0002$ ). La mortalité chez les patients atteints de paludisme sévère dans le groupe sous artésunate était de 19,8 % (101 sur 509) contre 28,1 % (152 sur 541), une réduction de la probabilité de décès ajustée par site d'étude de 35 % (IC à 95 %: 13 %, 52 %;  $p = 0,003$ ).

L'AQUAMAT (African Quinine Artesunate Malaria Trial) était un essai multicentrique ouvert dans lequel des enfants africains âgés de moins de 15 ans ( $n = 5425$ ) atteints de paludisme à *P. falciparum* sévère ont été randomisés pour recevoir de l'artésunate parentéral ou de la quinine parentérale en utilisant la même dose que dans SEAQUAMAT. La mortalité dans la population en intention de traiter était de 8,5 % (230 sur 2 712) dans le groupe sous artésunate contre 10,9 % (297 sur 2 713) dans le groupe sous quinine, une réduction de la probabilité de décès ajustée par site d'étude de 25 % (IC 95 %: 10 %, 37 %;  $p = 0,0022$ ). La mortalité chez les enfants atteints de paludisme sévère dans le groupe sous artésunate était de 9,9 % (226 sur 2 280) contre 12,4 % (291 sur 2 338) dans le groupe sous quinine, une réduction de la probabilité de décès ajustée par site d'étude de 23 % (IC 95 %: 7 %, 36 %;  $p \leq 0,0055$ ).

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### Absorption

Après administration intraveineuse d'artésunate en bolus sur une durée de 1 à 2 minutes, les propriétés pharmacocinétiques de l'artésunate et de la dihydroartémisinine dans le plasma sont présentées dans le tableau 2.

**Tableau 2: Résumé des paramètres pharmacocinétiques chez les patients atteints de paludisme sévère**

Paramètre	Artésunate	DHA
C <sub>max</sub> (ng/mL)	1020-3260	2060-3140
V (L/kg)	1,3	0,75 (valeur médiane)
CL (L/kg/h)	3,4	1.1
t <sub>1/2</sub> (min)	15	80
ASC (ng-h/ml)	727-750	2017-3492

### Distribution

L'artésunate et la DHA se diffusent dans le liquide organique extracellulaire. La DHA est liée aux protéines, à 93 % environ, chez les patients atteints d'une infection par le paludisme non compliqué. Il a été rapporté que les érythrocytes infectés par les Plasmodia contenaient des concentrations de DHA très élevées par rapport aux concentrations plasmatiques (par exemple, 300 fois plus que les concentrations plasmatiques moyennes).

### Biotransformation

L'artésunate est converti en DHA par le cytochrome 2A6 et les estérases sanguines. Dans les incubations microsomales de DHA du foie humain, le DHA glucuronide était le seul métabolite trouvé. Dans les urines des patients, l' $\alpha$ -DHA- $\beta$ -glucuronide ( $\alpha$ -DHA-G) et une quantité variable d'isomère de tétrahydrofurane de l' $\alpha$ -DHA-G ont été identifiés. La DHA elle-même n'était présente qu'en très petites quantités.

### Élimination

L'artésunate est très rapidement éliminé du sang (en quelques minutes) par conversion en DHA. La DHA est éliminée du sang quelques heures après une dose intraveineuse, principalement par excrétion urinaire de glucuronides.

### Populations spécifiques

#### *Patients âgés*

Il n'y a pas de données pharmacocinétiques disponibles après administration d'artésunate par voie intraveineuse chez les patients âgés de 65 ans ou plus atteints de paludisme sévère (voir rubriques 4.2 et 4.4).

#### *Insuffisance rénale*

Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible pour les patients présentant une insuffisance rénale. Les résultats des essais cliniques réalisés chez des patients atteints de paludisme sévère et d'insuffisance rénale associée au début du traitement indiquent qu'aucune modification de la dose n'est nécessaire.

### *Insuffisance hépatique*

Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible pour les patients présentant une insuffisance hépatique. Les résultats des essais cliniques réalisés chez des patients atteints de paludisme sévère et d'insuffisance hépatique associée en début de traitement indiquent qu'aucune modification de la dose n'est nécessaire.

### *Population pédiatrique*

Les données pharmacocinétiques sur l'utilisation d'artésunate intraveineux chez les nouveau-nés et les nourrissons sont limitées. Les simulations et la modélisation pharmacocinétiques fondées sur la physiologie prédisent que les expositions plasmatiques sont susceptibles d'être plus élevées chez les nourrissons âgés de moins de 6 mois que chez les nourrissons âgés de plus de 6 mois (voir rubrique 4.4).

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

L'artésunate s'est avéré négatif lors d'un essai *in vitro* de mutation inverse bactérienne, lors d'un essai *in vitro* d'aberrations chromosomiques sur ovaire de hamster chinois et lors de tests *in vivo* de micronoyaux de moelle osseuse de souris après administration par voie orale, et dans un essai des micronoyaux *in vivo* chez le rat après administration par voie intraveineuse. Aucune étude de cancérogénicité n'a été réalisée avec l'artésunate.

Les effets indésirables suivants n'ont pas été observés dans les études cliniques, mais ont été constatés chez des animaux soumis à des niveaux d'exposition semblables à ceux utilisés pour l'homme et pourraient avoir une signification clinique.

### Toxicité pour la reproduction et le développement

Dans une étude de la fertilité et du développement embryonnaire précoce chez le rat, l'administration d'artésunate par voie intraveineuse à des doses allant de 1 à 2 fois la dose clinique (sur la base des comparaisons de la surface corporelle) n'a pas eu d'effet sur la fertilité femelle ni sur le développement embryonnaire précoce. L'administration orale d'artésunate au cours de l'organogénèse chez le rat, le lapin et le singe induit une augmentation dose-dépendante de la mortalité embryonnaire et des malformations fœtales (y compris cardiovasculaires, cérébrales et/ou squelettiques) à une dose de 0,3 à 1,6 fois supérieure à la dose clinique basée sur les comparaisons de la surface corporelle (SC). Bien que des études sur la reproduction animale menées sur plusieurs espèces aient mis en évidence des effets nocifs sur le fœtus induits par l'administration par voie orale et intraveineuse d'artésunate et d'autres médicaments de la classe des artémisinines, la pertinence clinique des données animales est incertaine.

Des études de la littérature indiquent qu'une administration orale d'artésunate chez le rat mâle peut avoir un effet dépendant de la dose et de la durée sur l'épididyme et les testicules, avec une diminution réversible de la production de spermatozoïdes viables à des doses cliniques proches. Aucun effet de ce type n'a été observé chez le rat ou le chien dans des études de 28 jours fondées sur les bonnes pratiques de laboratoire (BPL), menées avec une administration par voie intraveineuse.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Solvant:

Phosphate monosodique monohydraté

Phosphate disodique dihydraté

Acide phosphorique, concentré (pour l'ajustement du pH)

Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)

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**

2 ans

La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 90 minutes, à 25°C. D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement, sauf si la méthode d'ouverture/reconstitution/dilution élimine le risque de contamination microbienne.

S'il n'est pas utilisé immédiatement, la durée et les conditions de conservation en cours d'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

## **6.4 Précautions particulières de conservation**

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution, voir la rubrique 6.3.

## **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

La poudre est fournie dans un flacon en verre de type I muni d'un bouchon en caoutchouc bromobutyle sans latex et d'une capsule en aluminium, contenant 110 mg d'artésunate.

Le solvant est fourni dans un flacon en verre de type I muni d'un bouchon en caoutchouc bromobutyle sans latex et d'une capsule en aluminium, contenant 12 ml de solution tampon stérile de phosphate de sodium 0,3 M pour reconstitution.

Chaque boîte contient 2 ou 4 flacons d'artésunate en poudre et 2 ou 4 flacons de solution tampon phosphate de sodium.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination**

### Instructions pour la reconstitution

Prélever 11 ml de la solution tampon phosphate de sodium 0,3 M fournie, à l'aide d'une aiguille et d'une seringue, et l'injecter dans le flacon contenant Artesunate Amivas poudre pour injection (la concentration finale en artésunate est de 10 mg/ml après reconstitution). Agiter doucement (ne pas secouer) pendant 5 à 6 minutes jusqu'à ce que la poudre soit complètement dissoute et qu'il n'y ait plus de particules visibles.

### Instructions concernant l'utilisation et l'élimination

Inspecter visuellement la solution contenue dans le flacon afin de s'assurer qu'il ne reste pas de particules visibles et qu'il n'y a pas de décoloration de la solution. Ne pas administrer si la solution est décolorée ou contient des particules.

Injecter la solution reconstituée par voie intraveineuse en bolus lent pendant 1 à 2 minutes. Ne pas administrer par perfusion intraveineuse continue.

Jeter le flacon et toute portion inutilisée du médicament après usage.

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

### **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Amivas Ireland Ltd  
7 Durands Court  
Parnell Street  
Waterford  
Irlande

### **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/21/1582/001  
EU/1/21/1582/002

### **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation:

### **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT**

## **A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

MIAS Pharma Limited  
Suite 2 Stafford House,  
Strand Road  
Portmarnock  
Co. Dublin, Irlande

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I: Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

## **C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSUR pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence de l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

## **D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR****BOITE (2 X 2 FLACONS) (4 X 4 FLACONS)****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Artesunate Amivas 110 mg poudre et solvant pour solution injectable  
artésunate

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque flacon de poudre contient 110 mg d'artésunate.  
Chaque flacon de solvant pour reconstitution contient 12 ml de solution tampon phosphate de sodium 0,3 M. Après reconstitution, la solution injectable contient 10 mg d'artésunate par ml.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients: phosphate monosodique monohydraté, phosphate disodique dihydraté, acide phosphorique, concentré, hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectables

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Poudre et solvant pour solution injectable

2 flacons de poudre d'artésunate et 2 flacons de solution tampon phosphate de sodium  
4 flacons de poudre d'artésunate et 4 flacons de solution tampon phosphate de sodium

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie intraveineuse.  
Reconstituer avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE****8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

La solution reconstituée doit être utilisée dans les 90 minutes suivant la préparation.

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Amivas Ireland Ltd.  
7 Durands Court  
Parnell Street  
Waterford  
Irlande

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/21/1582/001  
EU/1/21/1582/002

**13. NUMÉRO DU LOT**

LOT

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**ÉTIQUETTE DU FLACON DE POUDRE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Artesunate Amivas 110 mg poudre pour solution injectable  
artésunate

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque flacon de poudre contient 110 mg d'artésunate  
Après reconstitution, la solution injectable contient 10 mg d'artésunate par ml

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Poudre pour solution injectable

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie intraveineuse.  
Reconstituer avec 11 ml du solvant fourni avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

La solution reconstituée doit être utilisée dans les 90 minutes suivant la préparation

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

Date et heure de reconstitution: \_/\_/\_

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Amivas Ireland Ltd.  
7 Durands Court  
Parnell Street  
Waterford  
Irlande

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/21/1582/001  
EU/1/21/1582/002

**13. NUMÉRO DU LOT**

LOT

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**ÉTIQUETTE DU FLACON DE SOLVANT**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Artesunate Amivas 110 mg solvant pour solution injectable  
solution tampon phosphate de sodium

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque flacon de solvant pour reconstitution contient 12 ml de solution tampon phosphate de sodium  
0,3 M

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients: phosphate monosodique, phosphate disodique dihydraté, et acide phosphorique

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solvant pour solution injectable

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Pour reconstitution.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Amivas Ireland Ltd.  
7 Durands Court  
Parnell Street  
Waterford  
Irlande

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/21/1582/001  
EU/1/21/1582/002

**13. NUMÉRO DU LOT**

LOT

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

**B. NOTICE**

## Notice: Information du patient

### Artesunate Amivas 110 mg poudre et solvant pour solution injectable artésunate

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

**Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre infirmier/ère.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### Que contient cette notice?

1. Qu'est-ce qu'Artesunate Amivas et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de se voir administrer Artesunate Amivas
3. Comment Artesunate Amivas est-il administré?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels?
5. Comment conserver Artesunate Amivas
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### 1. Qu'est-ce qu'Artesunate Amivas et dans quel cas est-il utilisé

Artesunate Amivas contient la substance active artésunate. Artesunate Amivas est utilisé pour traiter le paludisme sévère chez l'adulte et l'enfant.

Après un traitement par Artesunate Amivas, votre médecin complétera votre traitement contre le paludisme par un traitement antipaludique pouvant être pris par voie orale.

#### 2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Artesunate Amivas

##### N'utilisez jamais Artesunate Amivas

- si vous êtes allergique à l'artésunate, à tout autre médicament antipaludique contenant de l'artémisinine (par exemple artéméther ou dihydroartémisinine) ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

##### Avertissements et précautions

Vous pouvez développer une anémie, une diminution du nombre de globules rouges ou d'autres modifications sanguines après un traitement par ce médicament. Certaines modifications du nombre de cellules sanguines peuvent survenir pendant le traitement et disparaissent généralement après l'arrêt du traitement contre le paludisme. Cependant, certains individus développent une anémie sévère qui peut survenir jusqu'à plusieurs semaines après la fin du traitement contre le paludisme. Dans la plupart des cas, l'anémie disparaît sans traitement spécifique. Dans un petit nombre de cas, l'anémie peut être sévère et nécessiter une transfusion sanguine. Votre médecin effectuera régulièrement des analyses de sang pouvant comprendre un test direct à l'antiglobuline ou « test de Coombs direct » pour déterminer si un traitement, par exemple une corticothérapie, est nécessaire et surveillera votre rétablissement pendant 4 semaines après la fin de votre traitement contre le paludisme. Il est important que vous preniez rendez-vous pour ces examens. Adressez-vous à votre médecin pour plus d'informations.

### **Autres médicaments et Artesunate Amivas**

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Cela inclut les médicaments non soumis à prescription.

Certains médicaments ne doivent pas être pris avec de l'artésunate car ils pourraient réduire ses effets sur le paludisme. Peuvent être cités en exemple:

- la rifampicine (pour traiter les infections bactériennes);
- le ritonavir, la névirapine (médicament anti-VIH);
- la carbamazépine, la phénytoïne (pour traiter l'épilepsie)

Certains médicaments peuvent augmenter les taux sanguins d'artésunate et augmenter le risque d'effets indésirables. Peuvent être cités en exemple:

- le diclofénac (pour traiter la douleur ou l'inflammation)
- l'axitinib, le vandétanib et l'imatinib (utilisés dans le traitement de certains cancers)

L'artésunate peut augmenter ou diminuer les taux sanguins de certains autres médicaments. Votre médecin vous conseillera sur la prise de tout médicament pendant le traitement par artésunate.

### **Grossesse et allaitement**

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, vous devez en parler à votre médecin avant de prendre ce médicament.

Votre médecin discutera avec vous du risque que peut potentiellement poser la prise d'Artesunate Amivas pendant la grossesse. L'utilisation pendant le premier trimestre de la grossesse n'est pas recommandée, à moins que votre médecin n'estime que le bénéfice du traitement pour vous est supérieur au risque pour votre enfant à naître. Au cours des derniers stades de la grossesse, vous ne devez prendre Artesunate Amivas que si votre médecin estime qu'il n'existe pas d'autres médicaments appropriés.

Si vous êtes ou tombez enceinte pendant le traitement par ce médicament, le médecin signalera votre grossesse au fabricant, qui tient un registre afin de comprendre les effets que le traitement peut avoir sur la grossesse et l'enfant.

Des traces de ce médicament peuvent être présentes dans votre lait maternel. On ignore si elles peuvent avoir un effet sur le bébé allaité. Si vous prévoyez d'allaiter, discutez avec votre médecin pour savoir si les bénéfices de l'allaitement pour vous et votre bébé l'emportent sur le risque potentiel.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Vous ne devez pas conduire ou utiliser des machines si vous vous sentez fatigué ou si vous avez des vertiges.

### **Artesunate Amivas contient du sodium**

Ce médicament contient 193 mg de sodium (composant principal du sel de cuisine/de table) dans chaque dose unique. Cela équivaut à un peu moins de 10 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé de sodium pour un adulte.

Étant donné qu'il est recommandé de prendre la première dose et la deuxième dose à 12 heures d'intervalle, cela équivaudrait à 386 mg de sodium (près de 20 % de votre apport journalier maximal).

## **3. Comment Artesunate Amivas est-il administré?**

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin en cas de doute.

Ce médicament vous sera administré par injection lente directement dans une veine. Votre médecin ou votre infirmière vous injectera ce médicament.

La dose du médicament qui vous est administrée dépend de votre poids et votre médecin ou votre infirmier/ère déterminera la dose qui vous convient. La dose recommandée est de 2,4 mg par kg de poids corporel. La dose par kg est la même chez les adultes et les enfants de tous âges.

Vous recevrez au moins trois doses d'Artesunate Amivas, chacune étant administrée à 12 heures d'intervalle. Après trois doses, si vous ne pouvez toujours pas prendre de médicaments par voie orale, vous recevrez une dose d'Artesunate Amivas toutes les 24 heures (une fois par jour) jusqu'à ce que vous puissiez prendre un autre traitement contre le paludisme par voie orale.

Il est très important que vous preniez un traitement antipaludique complet par voie orale après avoir reçu au moins trois doses d'Artesunate Amivas par injection.

#### **Si vous avez reçu plus d'Artesunate Amivas que vous n'auriez dû**

Comme ce médicament vous sera administré dans un hôpital, il est peu probable que vous en preniez trop. Informez votre médecin si vous avez des inquiétudes. Les signes d'un surdosage comprennent des convulsions, des selles de couleur foncée, un examen sanguin montrant un faible nombre de cellules sanguines, une faiblesse, de la fatigue, de la fièvre et des nausées. Votre médecin vous aidera à traiter ces symptômes si une trop grande quantité de ce médicament vous est administrée.

#### **En cas d'oubli d'une dose d'Artesunate Amivas**

Comme ce médicament vous sera administré dans un hôpital, votre médecin ou votre infirmier/ère prendra en charge votre traitement et il est peu probable qu'une dose soit oubliée. En cas de retard dans l'administration d'une dose, votre médecin ou votre infirmier/ère vous administrera la dose nécessaire dès que possible et continuera de vous administrer les doses suivantes à 12 ou 24 heures d'intervalle.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre infirmier/ère.

## **4. Quels sont les effets indésirables éventuels?**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Si vous ressentez l'un des effets indésirables suivants, consultez immédiatement un médecin:

- difficultés à respirer ou à avaler, gonflement du visage, de la bouche ou de la gorge. Ces symptômes peuvent être les signes d'une réaction allergique grave. La fréquence des réactions allergiques très graves entraînant une perte de conscience est inconnue.

**Effets indésirables très fréquents** (pouvant toucher plus d'une personne sur 10)  
un manque de globules rouges sains, ce qui peut vous rendre fatigué et faible (anémie); cela peut se produire au moins 7 jours ou parfois plusieurs semaines après la fin du traitement.

**Effets indésirables fréquents** (pouvant toucher jusqu'à une personne sur 10)

- inflammation d'une veine
- altération du goût
- augmentation de la température corporelle ou fièvre
- urine de couleur jaune très foncé ou brun rouge
- fonction rénale réduite, y compris une faible production d'urine
- propension aux ecchymoses ou coagulation lente en cas de coupure ou blessure.
- taux anormaux d'enzymes hépatiques détectés dans les analyses de sang
- jaunissement de la peau (jaunisse)
- diarrhée
- douleurs abdominales
- vomissements
- rythme cardiaque lent

- tension artérielle basse
- toux
- rhinite (nez bouché et/ou qui coule)
- sensation de vertige ou de faiblesse
- maux de tête

#### **Peu fréquent (affectant moins d'un patient sur 100)**

- fatigue
- nausées
- constipation
- douleur au site d'injection
- éruption cutanée étendue douloureuse avec cloques, en particulier près de la bouche, du nez, des yeux et des organes génitaux, symptômes pseudo-grippaux pendant plusieurs jours (syndrome de Stevens-Johnson ou SSJ)
- perte d'appétit
- éruption cutanée
- démangeaisons
- gonflement et rougeur du visage
- bouffées congestives

#### **Fréquence indéterminée (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles)**

- manque de globules rouges sains causés par le système immunitaire (anémie hémolytique immune)
- activité électrique du cœur anormale entraînant un rythme cardiaque irrégulier (allongement de l'intervalle QT sur l'électrocardiogramme)

#### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

### **5. Comment conserver Artesunate Amivas**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette située sur l'emballage après la mention «EXP».

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

La solution reconstituée doit être utilisée dans les 90 minutes suivant la préparation.

### **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

#### **Que contient Artesunate Amivas**

- La substance active est l'artésunate.
- Chaque flacon de poudre contient 110 mg d'artésunate.
- Chaque flacon de solvant pour reconstitution contient 12 ml de solution tampon phosphate de sodium 0,3 M.
- Les autres composants de la solution tampon phosphate de sodium 0,3 M sont le phosphate monosodique monohydraté, le phosphate disodique dihydraté (voir rubrique 2 «Artesunate

Amivas contient du sodium») et l'acide phosphorique, concentré (pour l'ajustement du pH), l'hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH) et l'eau pour préparations injectables.

Après reconstitution avec 11 ml du solvant fourni, la solution injectable contient 10 mg d'artésunate par ml.

### **Comment se présente Artesunate Amivas et contenu de l'emballage**

Artesunate Amivas 110 mg poudre et solvant pour solution injectable.

La poudre est blanche ou presque blanche, fine et cristalline et contenue dans un flacon en verre.

Le solvant est un liquide clair et incolore contenu dans un flacon en verre.

Chaque boîte contient 2 ou 4 flacons d'Artesunate Amivas en poudre et 2 ou 4 flacons de solution tampon phosphate de sodium.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché**

Amivas Ireland Ltd, 7 Durands Court, Parnell Street, Waterford, Irlande

### **Fabricant**

MIAS Pharma Limited, Suite 2, Stafford House, Strand Road, Portmarnock, Co. Dublin, Irlande

### **La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

### **Autres sources d'informations**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>

<----->

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé:

### **Préparation et administration**

La dose requise d'Artesunate Amivas doit être calculée avant la reconstitution:

Dose en mg = poids du patient en kg x 2,4

Seul le nombre requis de flacons d'Artesunate Amivas doit être reconstitué lors de la préparation de la dose. Les flacons non ouverts restants peuvent être conservés dans la boîte, prêts à être utilisés pour la dose suivante prévue.

Pour la reconstitution, prélever 11 ml du solvant fourni (solution tampon phosphate de sodium 0,3 M) à l'aide d'une aiguille et d'une seringue. L'injecter dans le flacon contenant la poudre d'artésunate (la concentration finale en artésunate est de 10 mg/ml après reconstitution). Agiter doucement pendant 5 à 6 minutes jusqu'à dissolution complète de la poudre. Ne pas secouer.

Inspecter visuellement la solution contenue dans le flacon afin de s'assurer qu'il ne reste pas de particules visibles et qu'il n'y a pas de décoloration. Ne pas administrer si la solution est décolorée ou contient des particules visibles.

Injecter la solution reconstituée de médicament par voie intraveineuse en bolus lent pendant 1 à 2 minutes. Ne pas administrer par perfusion intraveineuse continue.

Le schéma posologique recommandé est de 0, 12, 24 et 48 heures, puis une fois par jour jusqu'à ce qu'un autre traitement antipaludique oral puisse être toléré.

Artesunate Amivas contient également 193 mg de sodium par dose unique recommandée chez un adulte de 60 kg, ce qui équivaut à 9,6 % de l'apport quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium pour un adulte. Étant donné qu'il est recommandé de prendre la première dose et la deuxième dose à 12 heures d'intervalle, les jours où deux doses sont administrées sur une période de 24 heures, la dose sera de 386 mg de sodium par jour, ce qui équivaut à 19,2 % de l'apport quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium pour un adulte.

#### **Conservation de la solution d'Artesunate Amivas reconstituée**

Une fois reconstituée, la solution d'Artesunate Amivas doit être administrée dans les 90 minutes suivant la préparation. Éliminer toute solution non utilisée conformément aux directives locales.

## **Annexe IV**

### **Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes des autorisations de mise sur le marché**

## **Conclusions scientifiques**

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC sur les PSUR concernant l'artésunate, les conclusions scientifiques du CHMP sont les suivantes :

Au vu des données disponibles concernant les risques d'« anémie hémolytique immune » et d'« intervalle QT prolongé à l'électrocardiogramme » issues de la littérature et de notifications spontanées, avec dans certains cas une relation temporelle étroite, et du fait du mécanisme d'action plausible, le PRAC considère qu'un lien de causalité entre l'artésunate (pour injection intraveineuse) et l'« anémie hémolytique immune » ainsi qu'avec l'« intervalle QT prolongé à l'électrocardiogramme » est au moins une possibilité raisonnable. Le PRAC a conclu que les informations sur le produit des médicaments contenant l'artésunate (pour injection intraveineuse) doivent être modifiées en conséquence.

Le CHMP approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

## **Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché**

Sur la base des conclusions scientifiques relatives à l'artésunate, le CHMP estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant l'artésunate demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CHMP recommande que les termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché soient modifiés.