

## RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Artesiane®

*Artéméther*

<b>1.1</b>	<b>Dosage</b>	20mg/ml - 40mg/ml - 80mg/ml - 100mg /ml
<b>1.2</b>	<b>Dorme pharmaceutique</b>	solution injectable

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Artesiane 20 : chaque ampoule (1 ml) contient 20 mg d'artéméther

Artesiane 40 : chaque ampoule (1 ml) contient 40 mg d'artéméther

Artesiane 80 : chaque ampoule (1 ml) contient 80 mg d'artéméther

Artesiane 100 : chaque ampoule (1 ml) contient 100 mg d'artéméther

Artesiane 300 : chaque ampoule (3 ml) contient 300 mg d'artéméther

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE ET PRÉSENTATION

Solution injectable

Solution stérile, huileux, limpide, incolore à légèrement jaunâtre.

#### Présentation

Boîte de 1 ampoule (Artesiane 300),

Boîte de 5 ampoules (Artesiane 80)

Boîte de 10 ampoules (Artesiane 20, Artesiane 40, Artesiane 100).

### 4. DONNÉES CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

Artesiane est indiqué dans le traitement du paludisme chez l'enfant et chez l'adulte causé par toutes les espèces de Plasmodium, y compris les cas de paludisme sévères causés par des souches pharmaco résistantes de Plasmodium falciparum.

Artesiane 20 et Artesiane 40 sont indiqués à l'usage pédiatrique

Artesiane 80 est indiqué à l'usage pédiatrique et à l'usage adulte

Artesiane 10 et Artesiane 300 sont indiqués à l'usage adulte.

## 4.2 Posologie et mode d'administration

### **Posologie**

La posologie dépend de la sévérité du cas et de l'état clinique du patient.

#### ***Dose initiale pour enfants et adultes:***

3,2 mg/kg de poids corporel administrée sous forme d'une seule injection intramusculaire.

#### ***Dose d'entretien pour enfants et adultes:***

1,6 mg/kg/jour, administrée sous forme d'injection intramusculaire pendant les quatre jours suivants.

Le traitement d'entretien peut également être poursuivi par l'administration orale de traitements combinés à base d'artémisinine (TCA), si l'état du patient ne nécessite pas d'injections.

#### ***Période d'utilisation :***

Pour éviter les rechutes, il est nécessaire d'achever le traitement total de cinq jours. En cas de paludisme sévère, il peut s'avérer nécessaire d'augmenter la dose initiale et de prolonger le traitement pendant sept jours si la parasitémie n'est pas éliminée au cours des cinq premiers jours.

#### ***Populations spécifique***

Les patients présentant une insuffisance rénale aiguë pourraient atteindre des concentrations maximales plus élevées; chez ces patients, la demi-vie d'élimination de l'artéméther pourrait être plus longue.

### **Mode d'administration**

Le médicament est administré par injection intramusculaire dans le muscle glutéal ou le quadriceps.

Il convient d'éviter la combinaison avec d'autres médicaments dans la même seringue.

Les conditions d'asepsie doivent être respectées lors de l'injection d'artéméther.

### 4.3 Contre-indications

Artesiane est contre-indiqué dans des

- patients présentant une hypersensibilité connue à la substance active artéméther , à tout autre dérivé de l'artémisine ou à l'excipient indiqué à la section 6.1

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

Une résistance de Plasmodium à l'action de L'Artéméther n'a pas été observée. Il est peu probable qu'une résistance se développe étant donné le mécanisme d'action spécifique de l'Artéméther très cytotoxique envers les Plasmodia (ouverture d'un pont peroxyde). Une résistance apparente se manifeste quelquefois mais résulte principalement d'infestations multiples et répétées de Plasmodia chez le même patient. Dans le cadre d'études contrôlées, le taux de rechute ne dépasse pas 3 %. En cas de rechute (réelle ou apparente), un nouveau traitement complet de 5 jours s'impose.

La prudence est recommandée dans le traitement des patients présentant des signes de méningite, car une augmentation marquée de la concentration d'artéméther dans le liquide céphalo-rachidien des patients atteints de méningite a été observée.

L'administration rectale de l'artéméther (Artesiane supogel) pour les enfants et les bébés peut être envisagée lorsque le vomissement est un symptôme éminent du paludisme, ou lorsque les niveaux de conscience diminuent, ou dans les états comateux.

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

- En cours des études avec Artesiane , aucune interaction médicamenteuse spécifique n'a été observée.
- L'Artéméther potentialise l'effet antipaludique d'autres antipaludiques.
- L'Artéméther est métabolisé principalement par l'enzyme cytochrome CYP3A4, mais n'inhibe pas cette enzyme à des concentrations thérapeutiques.
- L'utilisation combinée avec des inhibiteurs et/ou des inducteurs du CYP3A4 n'aura pas d'effet sur l'activité antipaludique, mais pourrait modifier le rapport entre l'artéméther et la dihydroartémisine.

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

##### **Fertilité**

Il n'y a pas d'information des effets de l'artéméther sur la fertilité humaine.

##### **Grossesse**

Il convient d'éviter l'utilisation d'artéméther durant la grossesse, particulièrement au cours du premier trimestre.

Compte tenu du risque élevé de paludisme pendant la grossesse, pour la mère et le fœtus, le médecin responsable devrait considérer l'utilisation de l'artéméther essentielle, en particulier dans les cas de paludisme cérébral. L'élimination rapide des parasites est essentielle dans le paludisme sévère et les dérivés de l'artémisine (artéméther) atteignent ce point en étant les plus rapides à agir de la maladie. Dans le paludisme cérébral et compliqué, une thérapie de soutien général est nécessaire.

##### **Allaitement**

Aucune donnée sur l'excrétion dans le lait maternel n'est disponible.

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

Une influence sur l'aptitude à conduire ou à utiliser des machines n'a pas été signalée après l'administration d'artéméther.

#### **4.8 Effets indésirables**

L'artéméther par voie intramusculaire est généralement bien toléré et, à la dose recommandée, aucun effet indésirable n'a été habituellement signalé.

Des modifications biologiques, telles qu'une augmentation des transaminases et une diminution du nombre de réticulocytes, sont rares et transitoires et ne s'accompagnent habituellement d'aucune manifestation clinique.

Une diminution de la fréquence cardiaque sinusale, sans modification au niveau de l'électrocardiogramme, a également été rapportée.

A des doses élevées, des douleurs abdominales passagères, des acouphènes et de la diarrhée ont été rapportés.

#### 4.9 Surdosage

Aucun effet indésirable sévère n'a été signalé lors de l'administration à plusieurs reprises de la dose thérapeutique.

Aucun antidote spécifique n'est connu.

En cas de surdosage accidentel et sévère, un traitement symptomatique dans un centre spécialisé est recommandé

### 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

#### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antipaludique, dérivé simple d'artémisinine  
code ATC : **P01BE02**

Artéméther est un dérivé de l'artémisine.

L'Artéméther a une grande spécificité de stade contre les parasites du stade sanguin, des stades de l'anneau à des schizonts précoces. Il réduit également le transport de gamétocytes, limitant la transmission du paludisme de l'infection traitée.

L'artéméther est rapidement métabolisé en un métabolite actif dihydroartémisine (DHA). L'activité antipaludique de l'artéméther et du DHA a été attribuée à la fraction endoperoxyde. La présence du pont peroxyde s'ouvrant à l'intérieur du parasite (libérant de l'oxygène en état de naissance et formation des radicaux libres) semble être un élément essentiel de l'activité antipaludique.

Le site d'action antiparasitaire d'artéméther et du DHA est la vacuole digestive du parasite antipaludiques, où on pense qu'ils interfèrent avec la conversion de l'hème, un intermédiaire toxique pour le parasite produit pendant la décomposition de l'hémoglobine, en hémazoïne non toxique, pigment de plasmodium.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

L'artéméther administré par voie intramusculaire est absorbé assez rapidement et atteint des niveaux thérapeutiques dans la première heure et la  $C_{max}$  en 4 – 9 heures.

Chez les patients atteints de paludisme sévère, l'artéméther semble être absorbé plus lentement et de manière plus erratique.

L'injection intramusculaire de l'artéméther donnera un niveau de plasma thérapeutique pendant au moins 24 heures, car il est assez lentement libéré du muscle dépot.

La distribution radioactive de l'artéméther marqué s'est avérée égale entre les cellules et le plasma.

Le degré de liaison aux protéines plasmatiques était très variable en fonction des espèces étudiées. Elle est d'environ 50% ou plus chez l'homme.

L'artéméther est métabolisé dans le foie principalement par le CYP3A4, et transformé en dérivé déméthylé, la dihydroartémisinine (DHA). La dihydroartémisine est ensuite convertie en métabolites inactifs.

L'élimination est rapide avec un temps de demi-vie d'élimination ( $T_{1/2}$ ) de 1 – 3 heures. La dihydroartémisinine, étant elle-même un antipaludique puissant, présente un  $T_{1/2}$  d'environ 1 – 3 heures.

## 5.3 Données de sécurité préclinique

### *Études de toxicité pour la reproduction*

L'embryotoxicité a été observée dans les études de toxicité reproductive des rats et des lapins menées avec l'artéméther. Les artémisines sont connues étant embryotoxiques.

### *Neurotoxicité*

Contrairement à l'artéméther parentéral, montrant la neurotoxicité chez les animaux expérimentaux, ces résultats n'ont pas été observés dans les études cliniques, neurophysiologiques et pathologiques chez l'homme.

*Pharmacologie de sécurité cardiovasculaire*

Sur la base des données non-cliniques disponibles, un potentiel d'allongement de QTc chez l'humain ne peut être exclu.

**6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES****6.1 Liste des excipients**

Triglycérides à chaîne moyenne ( TCM) –  
*autre nom est Huile de noix de coco fractionnée*

**6.2 Incompatibilités**

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

**6.3 Stabilité et conditions de conservation****Durée de conservation**

- Artesiane 20: 36 mois
- Artesiane 40: 36 mois
- Artesiane 80: 48 mois
- Artesiane 100: 36 mois
- Artesiane 300: 36 mois

**Conditions de conservation**

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

**6.4 Précautions particulières de conservation**

Conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière

**6.5 Nature du conditionnement primaire et contenu de l'emballage extérieur**

- Artesiane 20: Ampoule de verre de Type I avec 1 ml de solution stérile, limpide , incolore à légèrement jaunâtre contenant 20 mg d'Artéméther .  
Boîte de 10 ampoules.

- Artesiane 40: Ampoule de verre de Type I avec 1 ml de solution stérile, limpide , incolore à légèrement jaunâtre contenant 40 mg d'Artéméther .  
Boîte de 10 ampoules.
- Artesiane 80: Ampoule de verre de Type I avec 1 ml de solution stérile, limpide , incolore à légèrement jaunâtre contenant 80 mg Artéméther .  
Boîte de 5 ampoules.
- Artesiane 100: Ampoule de verre de Type I avec 1 ml de solution stérile, limpide , incolore à légèrement jaunâtre contenant 100 mg d'Artéméther .  
Boîte de 10 ampoules.
- Artesiane 300: Ampoule de verre de Type I avec 3 ml de solution stérile, limpide , incolore à légèrement jaunâtre contenant 300 mg d'Artéméther .  
Boîte d'un kit-prêt à l'emploi contenant 1 ampoule, 1 seringue avec aiguille et 1 tampon pré-injection.

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

Les conditions d'asepsie doivent être respectées lors de l'injection de la solution.

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

#### **7. INSCRIPTION À UNE LISTE DES SUBSTANCES VÉNÉNEUSES**

Liste I

#### **8. FABRICANT**

Anfarm Hellas S.A., 61st km Nat. Rd. Athènes, Lamia, Schimatari Viotias, 32009, Grèce.

#### **9. TITULAIRE DE L'ENREGISTREMENT**

Dafra Pharma GmbH, Mühlenberg 7, 4052 Bâle, Suisse.

#### **10. DATE DE LA DERNIÈRE RÉVISION DU TEXTE**

Octobre 2020