

# RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT (RCP)

## 1. NOM DU MÉDICAMENT :

PAMSUNATE60mg Injection

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :

Chaque flacon contient :

Artesunate.....60mg

(Ph. Int. Specs.)

Ingredients	Concentration % w/w	Quantité/ampoule	Role de l'ingrédient
Artesunate Ph. int avec 3% de surdosage	103 % w/w	61.8 mg	API (*Ingrédient pharmaceutique actif) L'activité de l'ingrédient pharmaceutique actif est calculée à 100 %. Ajuster l'activité de la poudre en conséquence si elle varie.
Bicarbonate de sodium 5% USP	0.5ml ampoule	1ml ampoule	Solvent pour reconstitution
Celine 0.9% USP	5 ml ampoule	5 ml ampoule	Solvent pour reconstitution

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE :

Injection

Description :

Une fine poudre cristalline blanche remplie dans un flacon.

## 4. PARTICULARITÉS CLINIQUES :

### 4.1 Indications thérapeutiques et classe thérapeutique :

PAMSUNATE Injection est indiqué pour le traitement initial du paludisme grave chez les adultes et les enfants. Le traitement du paludisme grave par PAMSUNATE Injection doit toujours être suivi d'un traitement complet par un régime antipaludique oral approprié.

### 4.2 Posologie et mode d'administration :

Adultes et enfants pesant 20 kg ou plus :

PAMSUNATE Injection 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 que le traitement oral puisse être remplacé.

Enfants pesant moins de 20 kg :

PAMSUNATE Injection 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 que le traitement oral puisse être remplacé.

PAMSUNATE Injection doit être administré pendant au moins 24 heures (3 doses), indépendamment de la capacité du patient à tolérer les médicaments oraux plus tôt. Après au moins 24 heures d'administration de PAMSUNATE Injection, et lorsque le patient est en mesure de tolérer un

médicament par voie orale, il doit être remplacé par un traitement complet d'une combinaison d'antipaludiques par voie orale. Il convient de consulter les directives thérapeutiques pertinentes lors de la sélection d'un traitement approprié, par exemple celles de l'OMS.

#### Insuffisance hépatique et rénale :

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale (voir rubriques 4.4 et 5.2). Pour les instructions sur la reconstitution de PAMSUNATE Injection avant l'administration, voir la section 6.6.

#### Préparation :

En raison de l'instabilité d'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 et le nombre de flacons d'Artésunate nécessaires doit être déterminé avant de reconstituer la poudre d'Artésunate.

#### MÉTHODE DE RECONSTITUTION :

##### PAMSUNATE Injection 60mg :

Étape 1 : Ajouter 1ml de Bicarbonate de sodium injectable 5% de l'ampoule dans le flacon contenant la poudre d'Artésunate. Agiter 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 semble trouble ou si dépôt est présent, elle doit être éliminée.

Étape 2 : Pour l'utilisation par voie intraveineuse : Ajouter 5 ml de chlorure de sodium injectable à 0,9 % de l'ampoule dans le flacon contenant la poudre d'artésunate, bien mélanger et utiliser par voie intraveineuse lente pendant 2 à 3 minutes. La solution reconstituée d'artésunate doit toujours être utilisée immédiatement et jetée si elle n'est pas utilisée dans l'heure qui suit.

PAMSUNATE Injection 60 mg ne doit PAS être administré en perfusion intraveineuse.

Pour utilisation I.M : Ajouter 2 ml de chlorure de sodium injectable à 0,9 % de l'ampoule dans le flacon contenant la poudre d'artésunate, mélanger à nouveau et utiliser par voie intraveineuse.

#### **4.3 Contre-indications :**

Contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité à l'artésunate ou à d'autres artémisinines.

#### **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 combinaison antipaludique orale appropriée (voir section 4.2).

##### *Résistance aux antipaludiques*

Les informations locales sur la prévalence de la résistance aux antipaludiques doivent être prises en compte dans le choix de l'association antipaludique appropriée à utiliser avec l'Artésunate. Les directives thérapeutiques pertinentes doivent être consultées (par exemple, celles de l'OMS : <http://www.who.int/malaria/en/>).

##### *Anémie post-traitement*

Malgré des diminutions transitoires du nombre de réticulocytes, l'anémie cliniquement significative associée au V artésunate 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 rapportés (voir section 4.8).

#### *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 d'études menées chez des patients atteints de paludisme grave, ainsi que du métabolisme connu de l'artésunate (voir section 5.2), une adaptation posologique n'est pas jugée nécessaire chez les patients souffrant 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.

#### *Anémie hémolytique post-traitement*

Une anémie hémolytique retardée après un traitement à l'artésunate injectable a été observée chez des enfants vivant dans des régions où le paludisme est endémique et chez des voyageurs non immunisés présentant un paludisme grave à *falciparum*. Le risque était le plus prononcé chez les patients atteints d'hyperparasitémie et chez les patients atteints de paludisme grave à *falciparum*. Des enfants plus jeunes. 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 hyperparasitaires et les jeunes enfants, et d'envisager un suivi prolongé (par exemple, 14 à 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, en se référant aux directives de traitement pertinentes (voir la section des références à la fin du présent document).

#### **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 minutes) et le risque d'interactions médicamenteuses semble limité. Des études d'interaction médicamenteuse *in vitro* ont démontré que les effets de l'artésunate sur les isoenzymes du cytochrome P450 étaient minimes. Peu d'études cliniques d'interaction médicamenteuse ont été réalisées, mais aucune interaction cliniquement significative n'a été identifiée.

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

##### *Grossesse*

Le paludisme grave est particulièrement dangereux pendant la grossesse ; par conséquent, un traitement antipaludéen parentéral à pleine dose doit être administré sans délai.

L'expérience clinique de l'utilisation de l'artésunate pendant la grossesse est limitée. Dans les études animales, l'artésunate a été associé à une toxicité fœtale au cours du premier trimestre de la grossesse. À ce jour, les données cliniques concernant la sécurité au cours du premier trimestre n'ont pas indiqué un risque accru de lésions fœtales.

Le traitement par artésunate ne doit pas être suspendu pendant le premier trimestre s'il est susceptible de sauver la vie de la mère.

Comme dans d'autres populations, les preuves que l'artésunate réduit le risque de décès par paludisme grave par rapport à d'autres traitements doivent être prises en compte. Il convient de garder à l'esprit le risque de décès par paludisme grave par rapport aux autres traitements.

Dans une étude portant sur 461 femmes enceintes thaïlandaises (44 au premier trimestre) traitées par des artémisinines (principalement de l'artésunate), il n'y avait pas de preuve évidente d'effets indésirables parmi les 414 femmes dont l'issue de la grossesse était connue. Les taux observés d'avortement, de mortalité, d'anomalies congénitales et d'insuffisance pondérale à la naissance

étaient comparables aux taux communautaires.

Lors d'essais cliniques menés entre 1999 et 2006, 2 045 femmes enceintes en Thaïlande, en Gambie et au Soudan ont été traitées par l'artésunate, seul ou en association avec d'autres antipaludiques, notamment la quinine, la méfloquine, l'atovaquone-proguanil et la sulfadoxine-pyriméthamine. Chez ces patientes, dont la plupart étaient dans leur deuxième ou troisième trimestre de grossesse, il n'y avait pas de différences significatives par rapport à la communauté générale en ce qui concerne le poids à la naissance, la durée de la gestation, le poids du placenta ou les taux d'anomalies congénitales, ou encore les paramètres de croissance et de développement des nourrissons suivis pendant un an.

#### *Allaitement / lactation*

Des informations limitées indiquent que la dihydroartémisinine, le métabolite actif de l'artésunate, est présente à de faibles niveaux dans le lait maternel. On ne s'attend pas à ce que les concentrations du médicament entraînent des effets indésirables chez les nourrissons allaités. La quantité de médicament présente dans le lait maternel ne protège pas le nourrisson contre le paludisme.

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

Il n'y a 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 secondaire le plus important rapporté avec l'artésunate est une réaction allergique sévère et rare (risque estimé à environ 1 patient sur 3000), qui s'est traduite par une éruption urticarienne ainsi que par d'autres symptômes, notamment l'hypotension, le pruritus, l'œdème et/ou la dyspnée.

Les effets secondaires mineurs les plus courants associés à l'administration IV sont les suivants : vertiges, étourdissements, éruptions cutanées et altération du goût (goût métallique/amer).

Des nausées, des vomissements, une anorexie et une diarrhée ont également été signalés, mais il n'est pas certain que ces événements aient été des symptômes de paludisme grave.

Les effets indésirables considérés comme au moins possiblement liés à l'artésunate sont énumérés ci-dessous par système corporel, classe d'organe et fréquence absolue. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (= 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 sanguins et lymphatique*

Peu fréquent : neutropénie et anémie (parfois graves), thrombocytopénie Très rare : aplasie érythrocytaire pure

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

##### *- Troubles du système nerveux*

Fréquents : vertiges, étourdissements, céphalées, insomnie, acouphènes (avec ou sans diminution de la fonction auditive).

Très rare : neuropathie périphérique (ou paresthésie)

##### *- Troubles respiratoires*

Fréquents : toux, symptômes nasaux

- *Troubles gastro-intestinaux*

Fréquent : altération du goût, nausées, vomissements, douleurs ou crampes abdominales, diarrhée  
Rare : Augmentation de l'amylase sérique, pancréatite

- *Troubles hépatobiliaires*

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

*Rare* : Hépatite

- *Affections de la peau et du tissu sous-cutané*

Fréquent : éruption cutanée, alopecie  
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif  
Fréquents : arthralgie, troubles musculaires, troubles généraux et anomalies au site d'administration  
Fréquents : fatigue, malaise, fièvre, douleur au site d'injection, troubles du système immunitaire  
Peu fréquents : hypersensibilité

- *Anémie post-traitement*

Des cas d'anémie hémolytique retardée ont été identifiés chez des voyageurs non immunisés à la suite d'un traitement du paludisme grave avec de l'artésunate injectable. Certains cas étaient graves et ont nécessité des transfusions sanguines. Dans une étude menée auprès d'enfants africains âgés de 6 mois à 10 ans dans des régions où le paludisme est endémique, 5 enfants sur 72 (7 %) ont présenté une anémie hémolytique retardée à la suite d'un traitement à l'artésunate injectable, et un enfant a dû être transfusé. Le risque augmentait avec l'hyperparasitémie dans tous les groupes d'âge et avec le jeune âge chez les enfants.

L'apparition de l'hémolyse et de l'anémie était évidente 14 à 28 jours après le traitement à l'artésunate. La vigilance à l'égard de cet effet indésirable est recommandée.

Population pédiatrique :

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

#### **4.9. Surdosage :**

L'expérience du 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 raison de 88 mg/kg/jour pendant 4 jours, ce qui représente une dose plus de 7 fois supérieure à la dose d'artésunate la plus élevée recommandée.

Le surdosage a été associé à une pancytopenie, un méléna, des crises d'épilepsie, 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 et propriétés pharmacocinétiques :**

Groupe pharmacothérapeutique : Antipaludique, code ATC : P01BE03

#### **Pharmacodynamie :**

L'artésunate est un dérivé hémisuccinate de la dihydroartémisinine, elle-même formée par réduction de l'artémisinine. L'artémisinine est un endoperoxyde de lactone sesquiterpénique extrait du qinghao (armoise, *Artemisia annua L.*), une plante utilisée depuis des siècles dans la médecine traditionnelle chinoise.

Le mécanisme d'action des artémisinines implique probablement le clivage du pont endoperoxyde interne par réaction avec l'hème dans l'érythrocyte infecté, générant ainsi des radicaux libres qui alkylent les protéines vitales du parasite. Cependant, on a également signalé que les artémisinines inhibent une adénosine triphosphatase calcique essentielle du parasite.

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 qui agissent le plus rapidement, et il a également été démontré qu'ils améliorent la clairance splénique des érythrocytes infectés en réduisant la cytoadhérence.

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

#### *Efficacité et sécurité cliniques*

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

La quinine a été administrée par voie IV à raison de 20 mg/kg pendant 4 heures, puis de 10 mg/kg pendant 2 à 8 heures, 3 fois par jour, jusqu'à ce que le traitement oral puisse être mis en place.

La mortalité dans le groupe artésunate était de 15% contre 22% dans le groupe quinine, soit une réduction du risque de décès de 34,7% ( $p=0,0002$ ). L'analyse des sous-groupes a suggéré un bénéfice plus important de l'artésunate par rapport à la quinine chez les patients présentant une parasitémie  $>10\%$ . La réduction de la mortalité observée chez les 202 patients pédiatriques ( $<15$  ans) semble cohérente avec les résultats globaux, mais le nombre d'enfants était trop faible pour démontrer une signification statistique. L'artésunate IV a été bien toléré, tandis que la quinine a été associée à un risque sensiblement accru d'hypoglycémie.

#### *Pédiatrie*

AQUAMAT (African Quinine Artesunate Malaria Trial) est un essai multicentrique international, randomisé et ouvert qui visait à étendre les résultats de l'étude SEAQUAMAT en comparant l'artésunate par voie parentérale à la quinine par voie intraveineuse pour le traitement de la malaria sévère chez 5425 enfants africains ( $<15$  ans) dans 9 pays africains. La posologie était similaire à celle de SEAQUAMAT, sauf que l'artésunate et la quinine pouvaient être administrés soit par voie intraveineuse, soit par voie intramusculaire, en utilisant les mêmes doses pour l'administration IM et IV pour chaque médicament.

Environ un tiers des patients ont reçu le médicament à l'étude par injection intramusculaire. La mortalité dans le groupe artésunate était de 8,5 % contre 10,9 %. Dans le groupe quinine, le risque relatif de décès a été réduit 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 des deux groupes ne diffère pas de manière significative 28 jours après le traitement, le coma hospitalier, les convulsions et la détérioration du coma étaient tous moins fréquents chez les patients traités à l'artésunate. Comme dans l'étude SEAQUAMAT, l'hypoglycémie post-traitement était plus fréquente dans le groupe traité à la quinine.

#### **Pharmacocinétique :**

##### *Intraveineuse*

Après injection intraveineuse, l'artésunate est très rapidement biotransformé en son métabolite actif, la dihydroartémisinine (DHA). Par conséquent, la demi-vie de l'artésunate ( $t_{max}$ ) est estimée à moins de 5 minutes. Après l'administration d'une dose IV unique de 2,4 mg/kg, les concentrations plasmatiques maximales d'artésunate ( $C_{1/2}$ ) 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 sans complication.

Des concentrations élevées de DHA sont observées dans les 5 minutes suivant l'administration IV d'artésunate. Dans les études susmentionnées (adultes et enfants), les fourchettes de valeurs

pour le temps estimé jusqu'à la concentration maximale (t<sub>max</sub>) et t pour la DHA étaient respectivement de 0,5 à 15 minutes et de 21 à 64 minutes, tandis que les valeurs de la C<sub>max</sub><sup>1/2</sup> de la DHA étaient comprises entre 5,3 et 10,6 µmol/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 une injection IM de 2,4 mg/kg d'artésunate, l'absorption était rapide chez les enfants gabonais et les adultes vietnamiens, avec des valeurs T max de 8 et 12 minutes, respectivement. Les valeurs correspondantes du t<sub>1/2</sub> de l'artésunate ont été stimulées à 48 minutes chez les enfants et à 41 minutes chez les adultes, et les valeurs du C max étaient de 1,7 et 2,3 µmol/L, respectivement pour les enfants et les adultes.

Après une injection IM, les valeurs de la C max de l'artésunate étaient donc inférieures d'environ 45 fois chez les enfants et de 20 fois chez les adultes par rapport à une 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 qu'après une administration IV.

#### *Distribution*

Il a été démontré que le DHA s'accumule de manière substantielle 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 contribution minimale possible du CYP2A6. Le principal métabolite, la dihydroartémisinine, est à l'origine de la majeure partie de l'activité antipaludique *in vivo* de l'artésunate oral ; toutefois, après administration IV, l'artésunate peut contribuer de manière plus significative. Le DHA est ensuite métabolisé dans le foie par glucuronidation et est excrété dans l'urine ; l'a-dihydroartémisinine-β-glucuronide a été identifié comme le principal produit urinaire chez les patients atteints de paludisme à *falciparum*.

#### *Population spéciale :*

Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible pour les patients souffrant d'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 présentant une atteinte rénale et/ou hépatique de différents degrés, aucune modification de la dose n'est jugée nécessaire en cas d'insuffisance rénale ou hépatique.

## **5.2 Données de sécurité précliniques :**

#### *Toxicité générale*

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

#### *Génotoxicité*

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

#### *Carcinogène*

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

#### *Études toxicologiques sur la reproduction*

L'artésunate oral a provoqué une toxicité foetale dose-dépendante chez les rats, les lapins et les singes, entraînant une résorption foetale et un avortement, ainsi qu'une faible incidence de

malformations cardiaques et squelettiques. La dose sans effet indésirable observé (NOAEL) était de 12 mg/kg chez les guenons gravides (expositions de 3 et 7 jours) et la dose sans effet indésirable ou avec effet indésirable faible était de 5-7 mg/kg chez les rates ou les lapines gravides (expositions de 12 jours), ces deux doses étant supérieures à l'intervalle des doses thérapeutiques (2,4-4,8 mg/kg) et à la durée d'exposition attendue pour le traitement du paludisme grave chez l'homme. Chez les rats, les embryons et les fœtus ont été les plus sensibles entre le 9<sup>e</sup> et le 14<sup>e</sup> jour de gestation ; à d'autres moments, l'embryotoxicité a été significativement réduite.

#### *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 l'administration d'une dose unique de 200 mg/kg par voie intraveineuse, (souris), 450 mg/kg (rats, lapins et chiens) et après des doses orales uniques de 180 mg/kg chez les rats mâles.

Les 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, notamment de signes de neurotoxicité, d'effets sur le poids corporel, d'anomalies de l'ECG (y compris des modifications de l'intervalle QT), de la fréquence cardiaque, de la pression artérielle ou de la fréquence respiratoire.

## **6. CARACTÉRISTIQUES PHARMACEUTIQUES :**

### **6.1 Liste des excipients**

Bicarbonate de sodium 5% USP – Celine 0.9% USP

### **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 pour le stockage :**

La solution reconstituée doit être conservée à une température inférieure à 30°C et doit être utilisée dans l'heure qui suit. Tenir hors de portée des enfants.

### **Précautions particulières pour l'élimination et les autres manipulations :**

Il est recommandé d'utiliser une solution fraîchement reconstituée.

### **6.5 Nature et contenu du conteneur :**

L'artésunate pour injection est une poudre cristalline blanche stérile de 60 mg dans des flacons tubulaires en verre clair et transparent de 7 ml (USP Type-I) avec des bouchons en caoutchouc bromobutyle de 20 mm.

Diluant : Le bicarbonate de sodium est un liquide stérile, clair et incolore, 50 mg/ml, en ampoule de verre transparent OPC USP Type I (1 ml).

Diluant : le chlorure de sodium injectable est un liquide stérile, clair et incolore, 9 mg/ml en ampoule de verre transparent de 5 cc Opc USP Type-I.

L'emballage d'PAMSUNATE Injection 60mg contient : Un flacon à dose unique d'Artésunate pour injection 60mg, une ampoule de 1ml de Bicarbonate de sodium 5% pour injection et une ampoule de 5ml de Celine 0.9% pour injection.

**6.6 . Présentation :** Poudre Injection boite de 1

**6.7. Conditions de délivrance :** Liste 1

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

PAM PHARMA

Silicone Oasis DDP Building A1 – DUBAI – Emirats Arabes Unis

**8. NOM ET ADRESSE DU FABRICANT :**

Surge LABORATORIES,

10km, Faisal Abad Road, Bikhi district, Sheikupura,

PAKISTAN

**9. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :**

Sans objet

**10. LA DATE DE LA PREMIÈRE AUTORISATION/DU RENOUELEMENT DE  
L'AUTORISATION :**

Sans objet

**11. LA DATE DE RÉVISION DU TEXTE :**

JUILLET 2024

**11.1 Nature et contenu du conteneur :**

L'artésunate pour injection est une poudre cristalline blanche stérile de 60 mg dans des flacons tubulaires en verre clair et transparent de 7 ml (USP Type-I) avec des bouchons en caoutchouc bromobutyle de 20 mm.

Diluant : Le bicarbonate de sodium est un liquide stérile, clair et incolore, 50 mg/ml, en ampoule de verre transparent OPC USP Type I (1 ml).

Diluant : le chlorure de sodium injectable est un liquide stérile, clair et incolore, 9 mg/ml en ampoule de verre transparent de 5 cc Opc USP Type-I.

L'emballage d'PAMSUNATE Injection 60mg contient : Un flacon à dose unique d'Artésunate pour injection 60mg, une ampoule de 1ml de Bicarbonate de sodium 5% pour injection et une ampoule de 5ml de Celine 0.9% pour injection.

**11.2 Précautions particulières pour l'élimination et les autres manipulations :**

Il est recommandé d'utiliser une solution fraîchement reconstituée.

**12. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :**

Surge Laboratories (Pvt.) Ltd.

10th, KM Faisalabad Road,

Bikhi, District Sheikhpura

Pakistan.

**13. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :**

PAMSUNATE60mg Injection IV -107247

**14. LA DATE DE LA PREMIÈRE AUTORISATION/DU RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION :**

PAMSUNATE60mg Injection IV : 31-03-2021

**15. LA DATE DE RÉVISION DU TEXTE :**

Novembre 2023