

Monographie de produit
Avec Renseignements destinés aux patient·e·s

Pr AMIVAS-ARTESUNATE

Artésunate pour injection

Poudre stérile pour solution, 110 mg/flacon

Pour injection intraveineuse

Diluant pour solution, 12 mL de tampon de phosphate de sodium stérile 0,3 M

Norme du fabricant

Agent antipaludique

Amivas Ireland Ltd.
Suite 5, Second Floor,
Station House, Railway Square,
Waterford, Ireland

Date d'approbation initiale :
2025-07-04

Distributeur
Phebra Canada Inc.
7171 Frederick-Banting, Suite 216
Montréal, QC
Canada, H4S 1Z9

Numéro de contrôle de la soumission: 285622

1. Modifications importantes apportées récemment à la monographie

<i>Aucune au moment de l'autorisation</i>	
---	--

2. Table des matières

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

Modifications importantes apportées récemment à la monographie.....	2
Table des matières	2
Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé	4
1. Indications	4
1.1 Pédiatrie.....	4
1.2 Gériatrie	4
2. Contre-indications.....	4
3. Encadré sur les mises en garde et précautions importantes	5
4. Posologie et administration.....	5
4.1 Posologie recommandée et ajustement posologique.....	5
4.2 Reconstitution.....	6
4.3 Administration	6
4.4 Dose oubliée	7
5. Surdose.....	7
6. Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement	7
7. Mises en garde et précautions.....	8
Généralités.....	8
Santé reproductive	8
Surveillance et examens de laboratoire	8
Système Immunitaire.....	8
Système sanguin et lymphatique.....	9
7.1 Populations particulières	9
7.1.1 Grossesse	9
7.1.2 Allaitement.....	10
7.1.3 Enfants et adolescents.....	10
7.1.4 Personnes âgées	10

8.	Effets indésirables	10
8.1	Aperçu des effets indésirables	10
8.2	Effets indésirables observés au cours des essais cliniques.....	11
8.3	Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques	12
8.5	Effets indésirables observés après la mise en marché	12
9.	Interactions médicamenteuses	13
9.1	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	13
9.2	Interactions médicament-comportement.....	13
9.3	Interactions médicament-médicament	13
9.4	Interactions médicament-aliment	13
9.5	Interactions médicament-plante médicinale	13
9.6	Interactions médicament-tests de laboratoire.....	13
10.	Pharmacologie clinique	14
10.1	Mode d'action.....	14
10.2	Pharmacodynamie	14
10.3	Pharmacocinétique	14
11.	Conservation, stabilité et mise au rebut.....	16
Partie 2: Renseignements scientifiques		17
12.	Renseignements pharmaceutiques	17
13.	Études cliniques	18
13.1	Études cliniques par indication	18
14.	Microbiologie.....	19
15.	Toxicologie non clinique	20
Renseignements destinés aux patient·e·s.....		22

Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé

1. Indications

AMIVAS-ARTESUNATE (artésunate) est indiqué pour :

- Le traitement initial du paludisme sévère chez les patients adultes et pédiatriques.

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

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

LIMITATIONS D'UTILISATION

L'artésunate ne traite pas les formes hépatiques hypnozoïtiques de *Plasmodium* et ne prévient donc pas les rechutes de paludisme dues à *Plasmodium vivax* ou *Plasmodium ovale*. Un traitement concomitant avec un agent antipaludique tel qu'un médicament à base de 8-aminoquinoléine est nécessaire pour le traitement du paludisme sévère dû à *P. vivax* ou à *P. ovale*.

1.1 Pédiatrie

Pédiatrie (> 6 mois - 18 ans) : D'après les données soumises et examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité d'AMIVAS-ARTESUNATE chez les patients pédiatriques âgés de plus de 6 mois ont été démontrées. Par conséquent, Santé Canada a autorisé une indication d'utilisation pour usage pédiatrique.

Pédiatrie (de la naissance - 6 mois) : Il n'existe aucune donnée clinique d'AMIVAS-ARTESUNATE chez les patients pédiatriques de moins de 6 mois. La modélisation et les simulations pharmacocinétiques ont indiqué qu'après avoir reçu une dose de 2,4 mg/kg d'artésunate IV, les expositions plasmatiques à la dihydroartémisinine (DHA) chez les nourrissons âgés de moins de 6 mois sont susceptibles d'être plus élevées que celles observées chez les nourrissons plus âgés et les enfants (voir [7 Mises en garde et précautions](#), [7.1.3 Enfants et Adolescents](#) et [10.3 Pharmacocinétiques](#)).

1.2 Gériatrie

Gériatrie (≥ 65 ans) : Les données disponibles sur l'utilisation d'AMIVAS-ARTESUNATE chez les patients de plus de 65 ans sont limitées.

2. Contre-indications

AMIVAS-ARTESUNATE est contre-indiqué chez :

- Les patients hypersensibles à ce médicament, à tout autre agent antipaludique à l'artémisinine ou à tout ingrédient de la formulation ou composant du contenant. Pour une

liste complète, voir [6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement](#).

3. Encadré sur les mises en garde et précautions importantes

Hémolyse post-traitement: Des cas d'anémie hémolytique post-traitement, suffisamment sévères pour nécessiter une transfusion, ont été rapportés. Surveiller les patients pendant 4 semaines après le traitement pour détecter tout signe d'anémie hémolytique (voir la section [4 Posologie et administration](#) et [7 Mises en garde et précautions](#)).

Hypersensibilité : Des réactions d'hypersensibilité sévères, notamment des réactions anaphylactiques, ont été rapportées. Arrêtez le traitement si des signes d'hypersensibilité sévère apparaissent (voir la section [7 Mises en garde et précautions](#)).

4. Posologie et administration

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

- AMIVAS-ARTESUNATE est réservé à l'administration par voie intraveineuse (IV) uniquement. La solution reconstituée doit être administrée par injection en bolus lent pendant 1 à 2 minutes.
- Ne pas administrer AMIVAS-ARTESUNATE par perfusion intraveineuse continue.
- 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.
- Après au moins 24 heures (3 doses) de traitement par AMIVAS-ARTESUNATE, les patients ne pouvant pas tolérer un traitement par voie orale 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 AMIVAS-ARTESUNATE doit être arrêté lorsque les patients peuvent tolérer un traitement par voie orale. **Après l'arrêt d'AMIVAS-ARTESUNATE, tous les patients doivent recevoir un traitement complet d'une association appropriée de médicaments antipaludiques par voie orale.**
- Chez les patients atteints de paludisme sévère dû à *Plasmodium vivax* (*P. vivax*) ou à *Plasmodium ovale* (*P. ovale*), AMIVAS-ARTESUNATE doit être administré avec un agent antipaludique actif contre les formes hépatiques hypnozoïtes de *Plasmodium*, comme le 8-aminoquinoléine.
- Surveiller le taux d'hémoglobine chaque semaine pendant 4 semaines après le traitement par l'artésunate (voir la section [3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes](#) et [7 Mises en garde et précautions](#)).
- Gériatrie: Aucun ajustement posologique n'est nécessaire (voir la section [7.1.4 Personnes âgées](#) et [10.3 Pharmacocinétique](#)).
- Insuffisance rénale: Aucun ajustement posologique n'est nécessaire (voir la section [10.3 Pharmacocinétique](#)).

- Insuffisance hépatique: Aucun ajustement posologique n'est nécessaire (voir la section [10.3 Pharmacocinétique](#)).
- Population pédiatrique: Aucun ajustement posologique n'est recommandé en fonction de l'âge et du poids corporel (voir les sections [7.1.3 Enfants et adolescents](#) et [10.3 Pharmacocinétique](#)).

4.3 Reconstitution

AMIVAS-ARTESUNATE doit être reconstitué avec le diluant fourni avant l'administration (voir [Tableau 1](#)).

Pour reconstituer AMIVAS-ARTESUNATE, prélevez 11 mL du diluant de phosphate de sodium 0,3 M fourni, à l'aide d'une aiguille et d'une seringue, et l'injecter dans le flacon contenant la poudre d'artésunate pour injection (la concentration finale en artésunate est de 10 mg/ml après reconstitution). Remuer 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.

Tableau 1 - Reconstitution

Volume du flacon	Volume de diluant nécessaire par flacon	Volume approximatif obtenu	Concentration par mL
20 mL	11 mL	11 mL	10 mg/ml

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.

Jeter le flacon et toute portion inutilisée du médicament reconstitué après utilisation (voir la section [11 Conservation, stabilité et mise au rebut](#)).

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux exigences locales (voir la section [11 Conservation, stabilité et mise au rebut](#)).

4.4 Administration

AMIVAS-ARTESUNATE doit être reconstitué avant l'administration (voir [4.3 Reconstitution](#)).

En raison de l'instabilité de l'artésunate en solution aqueuse, la solution reconstituée doit être utilisée dans les 1,5 heures suivant la préparation (voir la section [11 Conservation, stabilité et mise au rebut](#)). 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.

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

AMIVAS-ARTESUNATE ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

4.5 Dose oubliée

En cas d'oubli ou de retard d'une dose, AMIVAS-ARTESUNATE doit être administré dès que possible et continuer à administrer les doses restantes à 12 ou 24 heures d'intervalle.

5. Surdose

L'expérience de surdosage aigu avec l'artésunate est limitée. Un cas de surdosage mortel a été rapporté chez un enfant de 5 ans ayant reçu de l'artésunate rectal à raison de 88 mg/kg/jour pendant 4 jours (presque 8 fois la dose recommandée la plus élevée). Les signes cliniques comprenaient une pancytopénie, un méléna, des convulsions et une défaillance d'organes multiples avant le décès.

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

Pour obtenir l'information la plus récente pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou avec le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

6. Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Tableau 2 – Formes posologiques, concentration, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Intraveineuse	Poudre pour solution, 110 mg Solution 12 mL de tampon stérile de phosphate de sodium 0,3 M	Acide phosphorique concentré, eau pour préparations injectables, hydroxyde de sodium, phosphate monosodique monohydraté et phosphate disodique dihydraté

Description

AMIVAS-ARTESUNATE est une poudre cristalline fine, blanche ou presque blanche, fournie dans un flacon en verre de type I muni d'un bouchon en caoutchouc de bromobutyle sans latex et d'une capsule scellante en aluminium.

Chaque flacon de poudre contient 110 mg d'artésunate. Après reconstitution (voir la section [4.3 Reconstitution](#)), chaque mL contient 10 mg d'artésunate.

Le diluant se compose d'un tampon de phosphate de sodium clair et incolore pour la reconstitution, fourni dans un flacon en verre de type I muni d'un bouchon en caoutchouc de bromobutyle sans latex et d'une capsule scellante en aluminium.

Chaque flacon de diluant contient 12 mL de tampon de phosphate de sodium 0,3 M.

Après reconstitution, chaque mL contient 13,4 mg de sodium.

7. Mises en garde et précautions

Voir la section [3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes](#)

Généralités

Paludisme dû à *P. vivax*, *Plasmodium malariae* (*P. malariae*) ou *P. ovale*

AMIVAS-ARTESUNATE n'a pas été évalué dans le traitement contre le paludisme sévère dû à *P. vivax*, *P. malariae* ou *P. ovale*. Les données disponibles indiquent qu'il est efficace contre toutes les espèces de *Plasmodium* (voir la section [1 Indications](#), [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#) et [15 Microbiologie](#)). Il ne traite pas les formes au stade hépatique hypnozoïte du *Plasmodium* et ne prévient donc pas les rechutes de paludisme dues au *P. vivax* ou au *P. 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 du stade hépatique hypnozoïte du *Plasmodium*.

Santé reproductive

- **Fertilité**

Aucune donnée sur la fertilité humaine n'est disponible. Des études effectuées chez l'animal ont démontré des effets sur les organes reproducteurs mâles (voir la section [16 Toxicologie non clinique](#)).

Surveillance et examens de laboratoire

Il faut surveiller l'hémoglobine aux jours 7, 14, 21 et 28 suivant le traitement par artésunate. Si une diminution de l'hémoglobine est détectée, des tests de laboratoire supplémentaires pour l'hémolyse peuvent être réalisés, notamment l'haptoglobine, la lactate déshydrogénase et de l'antiglobuline directe (voir la section [3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes](#), [4 Posologie et administration](#) et PADH dans la sous-section [Système sanguin et lymphatique](#) ci-dessous).

Système Immunitaire

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 la section [8.1 Aperçu des effets indésirables](#)).

Système sanguin et lymphatique

Hémolyse retardée post-artésunate

L'hémolyse retardée post-artésunate (PADH) se caractérise par une diminution de l'hémoglobine accompagnée de résultats de laboratoire démontrant de l'hémolyse (telles 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 de 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 (voir la section [3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes](#) et [7 Mises en garde et précautions, Surveillance et examens de laboratoire](#)). La récupération spontanée de la PADH se produit généralement en quelques semaines. Cependant, des cas d'anémie hémolytique post-artésunate suffisamment sévère nécessitant une transfusion ont été rapportés. Étant donné que des signes d'anémie hémolytique auto-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 doit être envisagée en vue de déterminer si un traitement, p. ex. une corticothérapie, est nécessaire.

Réticulocytopenie

Les artémisinines ont démontré 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 fréquemment en association avec un traitement par artésunate intraveineux. La numération des réticulocytes s'améliore après l'arrêt du traitement.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Grossesse

L'utilisation d'AMIVAS-ARTESUNATE au cours du premier trimestre n'est pas recommandée, à moins que le bénéfice pour la mère ne soit supérieur au risque encourus pour le fœtus. L'expérience clinique de l'utilisation d'AMIVAS-ARTESUNATE 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 la section [16 Toxicologie non clinique](#)).

Un nombre modéré de données cliniques chez 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'AMIVAS-ARTESUNATE au cours du deuxième ou du troisième trimestre de grossesse.

Retarder le traitement du paludisme sévère pendant la grossesse peut entraîner une morbidité et une mortalité sévères pour la femme enceinte et le fœtus.

Informez les femmes exposées à AMIVAS-ARTESUNATE pendant leur grossesse qu'une étude d'innocuité surveillant l'issue des grossesses est en cours. Encouragez ces patientes à signaler leur grossesse à Amivas, Inc. au 1-855-526-4827 (1-855-5AMIVAS), ou www.amivas.com/our-products.

7.1.2 Allaitement

La dihydroartémisinine (DHA), un 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 par le lait maternel.

7.1.3 Enfants et adolescents

L'innocuité et l'efficacité d'AMIVAS-ARTESUNATE ont été établies chez les patients pédiatriques **âgés de plus** de 6 mois. Cette indication est étayée par des données issues d'études cliniques menées chez les patients adultes et pédiatriques, ainsi que par des données complémentaires de pharmacocinétiques et d'innocuité chez les patients pédiatriques âgés de 6 mois et plus (voir la section [8 Effets indésirables](#) et [14 Essais cliniques](#)).

Les données cliniques sont insuffisantes pour établir l'innocuité et l'efficacité d'AMIVAS-ARTESUNATE chez les nourrissons de moins de 6 mois. Les simulations et la modélisation pharmacocinétiques indiquent qu'après administration de 2,4 mg/kg d'artésunate IV, l'exposition plasmatique à la DHA chez les nourrissons âgés de moins de 6 mois sont susceptibles d'être plus élevées que chez les nourrissons plus âgés et les enfants (voir la section [10.3 Pharmacocinétique](#)).

7.1.4 Personnes âgées

Il existe peu de données cliniques concernant l'innocuité et l'efficacité d'AMIVAS-ARTESUNATE chez les patients âgés de 65 ans et plus (voir la section [10.3 Pharmacocinétique](#)).

8. Effets indésirables

8.1 Aperçu des effets indésirables

L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté au cours des essais cliniques a été l'anémie. Une réticulocytopénie qui disparaît après la fin du traitement par de l'artésunate par voie intraveineuse survient fréquemment ou très fréquemment (voir la section [7 Mises en garde et précautions](#)).

Les patients participant aux essais cliniques sur l'artésunate ont été évalués pour déceler des séquelles neurologiques au moment de leur sortie d'hospitalisation. Numériquement, un plus grand nombre de patients dans le bras artésunate de ces essais avaient des séquelles neurologiques à la sortie de l'hôpital que le nombre dans le bras quinine et les séquelles neurologiques comprenaient une perte d'équilibre, une hémiplégie/parésie, une ataxie, des symptômes neuropsychiatriques, tremblements, faiblesse généralisée, confusion et agitation.

8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Par conséquent, la fréquence des effets indésirables observés au cours des essais cliniques peut ne pas refléter la fréquence observée dans la pratique clinique et ne doit pas être comparée à la fréquence déclarée dans les essais cliniques d'un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux d'effets indésirables aux médicaments dans le cadre d'utilisation réelle.

Les [Tableau 3](#) et [Tableau 4](#) résument les effets indésirables survenus dans > 2 % dans le bras artésunate par rapport au bras comparateur de quinine, dans les 2 essais pivots (voir la section [14.1 Études cliniques par indication](#)).

Tableau 3 – Résumé des effets indésirables de l'artésunate par système d'organes – Essai 1

Système d'organes/terme utilisé	Artésunate n = 730 (%)	Quinine n = 731 (%)
Infections et infestations		
Fièvre bilieuse hémoglobinurique	49 (6,7)	33 (4,5)
Rénal		
Dialyse	60 (8,2)	48 (6,6)

Note : Remarque : La fièvre biliaire est un scénario clinique caractérisé par une hémolyse intravasculaire, une hémoglobinurie (avec des urines brun foncé ou rouges) et une insuffisance rénale.

Tableau 4 – Résumé des effets indésirables de l'artésunate par système d'organes – Essai 2

Système d'organes/terme utilisé	Artésunate n = 2712 (%)	Quinine n = 2713 (%)
Troubles hématologiques et du système lymphatique		
Anémie aiguë	155 (5,7)	125 (4,6)
Troubles du système nerveux		
Coma	138 (5,1)	95 (3,5)
Convulsions	274 (10,1)	225 (8,3)
Investigations		
Hypoglycémie	76 (2,8)	49 (1,8)

Les effets indésirables cliniquement significatifs suivants sont survenus chez moins de 2 % des volontaires sains ou patients.

Troubles hématologiques et du système lymphatique : leucopénie, réticulocytes réduits

Troubles de l'oreille/nez/gorge: toux, acouphènes, rhinite

Troubles gastro-intestinaux : vomissements, douleurs abdominales

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : pyrexie

Troubles hépatiques/biliaires/pancréatiques : hyperbilirubinémie

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

Les effets indésirables cliniquement significatifs suivants sont survenus chez moins de 2 % des volontaires sains ou patients.

Troubles hématologiques et du système lymphatique : thrombocytopénie, lymphopénie, neutropénie, coagulation disséminée intravasculaire, leucocytose

Troubles de l'oreille/nez/gorge: toux, acouphènes, rhinite

Troubles gastro-intestinaux : nausées, constipation, diarrhée

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : fatigue, douleur au site d'injection

Troubles du système immunitaire : Syndrome de Stevens-Johnson, anémie immunohémolytique

Troubles du métabolisme et de la nutrition : anorexie

Surveillance et tests de laboratoire : augmentation des transaminases, créatinine élevée

Troubles du système nerveux : maux de tête, vertiges et dysgueusie

Troubles rénaux : insuffisance rénale aiguë, hémoglobinurie

Troubles respiratoires : syndrome de détresse respiratoire aiguë, pneumonie, œdème pulmonaire

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : démangeaisons, éruption cutanée, urticaire

Troubles vasculaires : bouffées vasomotrices, hypotension, phlébite

8.4 Effets indésirables observés après la mise en marché

Les effets indésirables suivants ont été identifiés lors de l'utilisation parentérale d'artésunate. Puisque les réactions sont signalées volontairement par une population de taille incertaine, il n'est pas possible d'estimer leur fréquence de manière fiable ni d'établir une relation causale avec l'exposition au médicament.

Troubles hématologiques et du système lymphatique : hémolyse retardée, anémie hémolytique auto-immune, hémolyse

Troubles gastro-intestinaux : pancréatite

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : résistance au médicament, détérioration générale de la santé physique, échec du traitement

Troubles du système immunitaire : hypersensibilité, anaphylaxie

9. Interactions médicamenteuses

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Après administration intraveineuse, l'artésunate est converti en DHA par des estérases et par le CYP2A6. La DHA est convertie en conjugués glucuronides inactifs par l'UGT1A9 et l'UGT2B7.

L'administration concomitante d'AMIVAS-ARTESUNATE et d'inhibiteurs puissants des enzymes UGT (p. ex., axitinib, vandétanib, imatinib, diclofénac) peut augmenter l'exposition plasmatique à la DHA. La co-administration doit être évitée si possible.

L'administration concomitante d'AMIVAS-ARTESUNATE et d'inducteurs de l'UGT (p. ex., 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.

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.

9.3 Interactions médicament-comportement

L'interaction d'AMIVAS-ARTESUNATE avec des risques comportementaux individuels (p. ex. tabagisme, consommation de cannabis et/ou consommation d'alcool) n'a pas été étudiée.

9.4 Interactions médicament-médicament

Aucune étude clinique d'interaction médicamenteuse n'a été réalisée avec AMIVAS-ARTESUNATE.

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Aucune interaction avec les tests de laboratoire n'a été établie.

10. Pharmacologie clinique

10.1 Mode d'action

AMIVAS-ARTESUNATE est un médicament antipaludique (voir la section [15 Microbiologie](#)).

10.2 Pharmacodynamie

Électrophysiologie cardiaque:

Aucune étude définitive sur l'intervalle QT n'a été menée.

À la dose intraveineuse approuvée de 2,4 mg/kg d'artésunate, l'artésunate et la DHA ne provoquent pas d'augmentations moyennes importantes (c'est-à-dire 20 ms) dans l'intervalle QTc.

10.3 Pharmacocinétique

Absorption

Les paramètres pharmacocinétiques de l'artésunate et de la DHA chez les patients atteints de paludisme sévère à la suite de l'administration intraveineuse d'artésunate en bolus pendant 3 à 4 minutes est présentée dans le [Tableau 5](#).

Distribution

L'artésunate et la DHA se distribuent 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 *in vitro* par les Plasmodia contenaient des concentrations de DHA très élevées par rapport aux concentrations plasmatiques (p. ex., 300 fois plus contre les concentrations plasmatiques moyennes).

Métabolisme

L'artésunate est converti en DHA par le cytochrome 2A6 et par les estérases sanguines. Dans les hépatocytes humains d'incubation de DHA, le DHA glucuronide était le principal métabolite trouvé. Dans les urines des patients, l' α -DHA- β -glucuronide (α -DHA-G) et une quantité variable d'isomère de tétrahydrofurane de l' α -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.

Tableau 5 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques médians (plage) chez les patients atteints de paludisme sévère (N=14)

Paramètres PK	Artésunate	DHA
C _{max} (mcg/ml)	3,3 (1,0-164)	3,1 (1,7-9,5)
ASC (mcg-h/ml)	0,7 (0,3-111,3)	3,5 (2,2-6,3)
Distribution		
Volume de distribution (l)	68,5 (0,2-818)	59,7 (26-117)
Élimination		
Demi-vie (heures)	0,3 (0,1-1,8)	1,3 (0,9-2,9)
Clairance (l/h)	180 (1-652)	32,3 (16-55)
<i>Métabolisme in vitro</i>		
Voie principale	Estérases sanguines	Glucuronidation
Métabolite	DHA	α-DHA-β-glucuronide
<i>Excrétion</i>		
Urine	Inconnu	Inconnu
PK=pharmacocinétique, AS=artésunate, DHA=dihydroartémisinine, C _{max} =concentration maximale, ASC=aire sous la courbe concentration-temps		

Populations et états pathologiques particuliers: Voir aussi la section [4 Posologie et administration](#)

- **Pédiatrie**

Les données pharmacocinétiques sur l'utilisation de l'artésunate par voie intraveineuse chez les nouveaux-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 section [7.1.3 Enfants et adolescents](#)).

- **Personnes âgées**

Il n'y a pas de données pharmacocinétiques disponibles après administration d'AMIVAS-ARTESUNATE par voie intraveineuse chez les patients âgés de 65 ans ou plus atteints de paludisme sévère (voir les sections [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#) et [7 Mises en garde et précautions](#)).

- **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.

- **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.

11. Conservation, stabilité et mise au rebut

Conserver entre 15°C à 30°C. Ne pas congeler. Protéger de la lumière.

La solution reconstituée doit être utilisée dans les 1,5 heures suivant la préparation.

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

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux exigences locales.

Partie 2: Renseignements scientifiques

13. Renseignements pharmaceutiques

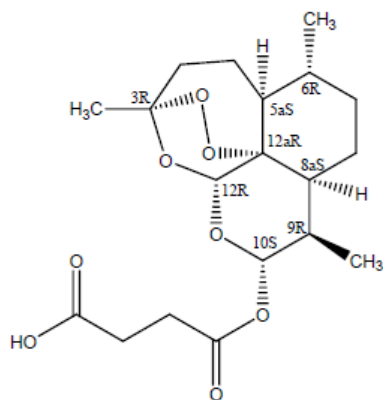
Substance médicamenteuse

Nom propre : Artusénate

Nom chimique : Ester [3R-(3 α ,5 α β ,6 β ,8 α β ,9 α ,10 β ,12 β ,12a R*)] mono(decahydro-3,6,9-triméthyl- 3,12-époxy-12H-pyrano[4,3-j]-1,2-benzodioxépin-10-ylique) de l'acide butanoïque

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₁₉H₂₈O₈, M_r = 384.43

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques: L'artésunate est une poudre cristalline fine, blanche à presque blanche. L'artésunate est très soluble dans le dichlorométhane, soluble dans l'acétate d'éthyle, librement soluble dans l'éthanol et l'acétone, légèrement soluble dans l'eau et insoluble dans l'hexane.

14. Études cliniques

14.1 Études cliniques par indication

Conception des essais et données démographiques des études

Tableau 6 – Résumé des données démographiques des patients pour les essais cliniques dans le traitement du paludisme sévère

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
Étude 1 (Dondorp 2005)	Ouverte, multicentrique, randomisée	2,4 mg/kg IV à 0, 12 et 24 heures puis toutes les 24 heures pour l'artésunate 20 mg/kg IV pendant 4 h, suivi de 10 mg/kg en perfusion pendant 2 à 8 h trois (3) fois par jour pour la quinine	Artésunate (730) Quinine (731)	Artésunate: 27,9 ans (2-85) Quinine: 27,9 ans (2-87)	1 075 hommes 386 femmes
Étude 2 (Dondorp 2010)	Ouverte, multicentrique, randomisée	2,4 mg/kg IV à 0, 12 et 24 heures puis toutes les 24 heures pour l'artésunate 20 mg/kg IV pendant 4 h, suivi de 10 mg/kg en perfusion pendant 2 à 8 h trois (3) fois par jour pour la quinine	Artésunate (2 712) Quinine (2 713)	Artésunate: 2,8 ans (1,7-4,3) Quinine : 2,9 ans (1,6-4,2)	2 815 hommes 2 610 femmes

Dans l'étude 1 (Dondorp 2005), 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 l'artésunate ou la quinine jusqu'à ce qu'un traitement par voie orale 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 par la suite. 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.

L'étude 2 (Dondorp 2010) était une étude multicentrique ouverte dans laquelle des enfants africains âgés de moins de 15 ans (n = 5 425) atteints de paludisme à falciparum sévère ont été randomisés pour recevoir soit l'artésunate ou la quinine par voie parentérale en utilisant la même dose que dans l'étude 1.

Tableau 7 – Résultats de l'étude 1 (Dondorp 2005) et l'étude 2 (Dondorp 2010) sur le paludisme

	Étude 1			Étude 2		
	Artesunate (N = 730)	Quinine (N = 731)	Différence de traitement (IC à 95 %) ^a	Artesunate (N = 2 712)	Quinine (N = 2713)	Différence de traitement (IC à 95 %) ^a
Primary endpoint						
Mortalité dans la population ITT	14,7 %	22,4 %	RC 0,59 (0,45, 0,78) p=0,0001 ^b	8,5 %	10,9 %	RC 0,75, (0,63–0,90) p= 0,0022 ^b
Mortalité chez les patients atteints de paludisme sévère	19,8 %	28,1 %	RC: 0,63 (0,48, 0,84) p=0,0018 ^b	9,9 %	12,4 %	RC 0,77, (0,64–0,93) p= 0,0022 ^b

a. Basé sur le rapport de cotes (RC) stratifié par site d' b. Statistiquement significatif sous contrôle de multiplicité pour la comparaison entre l'artésunate et la quinine

15. Microbiologie

Mécanisme d'action: L'artésunate est rapidement métabolisé en un métabolite actif, la DHA. L'artésunate et la DHA, comme les autres artémisinines contiennent un pont endoperoxyde qui est activé par le fer hémique au stress oxydatif, à l'inhibition de la synthèse des protéines et des acides nucléiques, aux changements ultrastructuraux ainsi qu'une diminution de la croissance et de la survie des parasites.

L'artésunate et la DHA sont actifs contre les formes asexuées des parasites *Plasmodium* et éliminent les parasites dans un délai de 48 à 72 heures.

Activité *in vitro*: Les données *in vitro* disponibles indiquent que les concentrations inhibitrices à 50 % d'artésunate (valeurs de CI₅₀) 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*).

Activité antimicrobienne: L'artésunate et la DHA sont actifs contre les parasites asexués au stade sanguin et gamétocytes de l'espèce *Plasmodium*. Cependant, l'artésunate et la DHA ne sont pas actifs contre les formes hépatiques hypnozoïtiques de *P. vivax* et *P. ovale*.

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.

16. Toxicologie non clinique

Cancérogénicité

Aucune étude de cancérogénicité n'a été réalisée avec l'artésunate.

Génotoxicité

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 dans un essai *in vivo* des micronoyaux chez le rat après administration par voie intraveineuse.

Cependant, la littérature publiée indique que l'artésunate a induit des lésions de l'ADN, détectées par le test des comètes, dans les lymphocytes humains et les cellules hépatiques HepG2 *in vitro*, ainsi que dans les spermatozoïdes de souris traitées par voie intrapéritonéale. La littérature publiée indique également que l'artésunate a augmenté la formation de micronoyaux dans les lymphocytes humains *in vitro*.

Toxicologie pour la reproduction et le développement :

Des études sur la reproduction animale chez plusieurs espèces ont démontré des effets nocifs sur le fœtus causé par l'artésunate administré par voie orale et intraveineuse. La pertinence clinique des données animales est incertaine.

Une dose unique d'artésunate intraveineux à raison de 1,5 mg/kg (environ 0,1 fois la dose clinique basée sur comparaisons de la surface corporelle [SC]) administrées à des rates gravides au début de l'organogenèse sur le jour de gestation (JG) 11, a entraîné une perte postimplantatoire complète. Une étude de bilan massique menée chez des rates gravides ont reçu une dose unique de 5 mg/kg d'artésunate-¹⁴C par voie intraveineuse le JG 11 (correspondant à 0,3 fois la dose clinique recommandée sur la base des comparaison SC) a démontré une distribution de l'artésunate radiomarqué (environ 7 % de la radioactivité détectée) dans le système des tissus fœto-placentaires.

Les rates gravides ont été traitées par voie orale pendant l'organogenèse (JG 6 à 17) à raison de 6, 10 et 16,7 mg/kg/jour. L'artésunate (environ 0,4 à 1,1 fois la dose clinique basée sur les comparaisons de SC) a démontré des pertes post-implantatoires dose-dépendantes, les fœtus survivants présentant des symptômes cardiovasculaires (septale ventriculaire anomalies, origine anormale de l'artère sous-clavière) et squelettique (p. ex. omoplates courbées et/ou raccourcies, humérus, fémurs et péronés) malformations en l'absence de toxicité maternelle. De plus, l'administration d'artésunate à la dose de 12 mg/kg/jour à des lapines gravides pendant l'organogenèse a entraîné des avortements et des pertes post-implantatoires. L'administration orale d'artésunate à des singes cynomolgus gravides pendant l'organogenèse (JG 20 à JG 50) à 12 mg/kg/jour (environ 1,6 fois la dose clinique basée sur les comparaisons de SC) a entraîné une augmentation de la mort embryonnaire avec malformations squelettiques (c'est-à-dire diminution de la longueur absolue de l'ulna) observées chez les fœtus survivants.

Dans une étude sur la fertilité et le développement embryonnaire précoce, l'administration intraveineuse d'artésunate à des rats femelles à une dose comprise entre 1 et 2 fois la dose clinique (sur la base des comparaisons de BSA) pendant deux semaines avant l'accouplement, pendant l'accouplement et pendant l'implantation (jusqu'au 7^e jour de gestation) n'a pas affecté la fertilité ni les premiers stades embryonnaires du développement.

Aucun changement significatif dans les organes reproducteurs mâles (c'est-à-dire lésions macroscopiques, microscopiques ou histologiques ou poids des organes) ou dans la motilité, le nombre ou la morphologie des spermatozoïdes, n'a été observé chez les rats et les chiens après 28 jours d'administration répétée d'artésunate administré par voie intraveineuse dans le cadre d'études respectant les bonnes pratiques de laboratoire (BPL).

Dans la littérature publiée, des rats et des souris mâles ayant reçu de l'artésunate par voie orale ou intrapéritonéale en dose unique ou en doses répétées (3 jours à 6 semaines) ont présenté des modifications histopathologiques des tubules séminifères et une altération de la spermatogenèse (pourcentage accru de spermatozoïdes anormaux et/ou diminution de la motilité et de la viabilité des spermatozoïdes) à des doses allant d'environ 0,2 à 1,3 fois la dose clinique basée sur les comparaisons de SC.

Toxicité juvénile

Aucune étude de toxicité juvénile n'a été menée avec l'artésunate seule.

Renseignements destinés aux patient·e·s

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr **AMIVAS-ARTESUNATE**

Artésunate pour injection

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **AMIVAS-ARTESUNATE**. Cette notice est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet d'**AMIVAS-ARTESUNATE**.

Encadré sur les « mises en garde et précautions importantes »

AMIVAS-ARTESUNATE peut causer des effets secondaires graves, incluant :

- **L'anémie hémolytique** est une condition où les globules rouges sont détruits plus rapidement qu'ils ne sont produits. Cela entraîne un manque de globules rouges. Votre professionnel de la santé surveillera l'apparition de signes d'anémie hémolytique pendant votre traitement par AMIVAS-ARTESUNATE et pendant les 4 semaines suivant le début du traitement. Discutez avec votre professionnel de la santé si vous présentez des symptômes d'anémie hémolytique pendant votre traitement par AMIVAS-ARTESUNATE. Consultez la section « **Effets secondaires graves et mesures à prendre à leur égard** » pour connaître les symptômes.
- **Réactions allergiques graves** : Arrêtez de prendre AMIVAS-ARTESUNATE et obtenez immédiatement de l'aide médicale si vous présentez des symptômes de réaction allergique grave. Consultez la section « **Effets secondaires graves et mesures à prendre à leur égard** » pour connaître les symptômes.

À quoi sert AMIVAS-ARTESUNATE :

- AMIVAS-ARTESUNATE est utilisé pour le traitement initial du paludisme sévère chez les adultes et les enfants.
- Après un traitement par AMIVAS-ARTESUNATE, vous recevrez des médicaments par voie orale pour traiter complètement votre paludisme.
- AMIVAS-ARTESUNATE ne traite pas le paludisme causé par certains types de parasites. D'autres médicaments peuvent également vous être donnés pendant que vous recevez AMIVAS-ARTESUNATE. Votre professionnel de la santé décidera si AMIVAS-ARTESUNATE est approprié pour vous.

Comment fonctionne AMIVAS-ARTESUNATE :

AMIVAS-ARTESUNATE appartient à un groupe de médicament appelé « agents antipaludiques ». Il détruit la membrane du parasite responsable du paludisme, causant sa mort.

Les ingrédients d'AMIVAS-ARTESUNATE sont :

Ingrédient médicinal : artésunate.

Ingrédients non-médicinaux (diluants) : acide phosphorique concentré, eau pour injection, hydroxyde de sodium, phosphate monosodique monohydraté et phosphate disodique dihydraté.

AMIVAS-ARTESUNATE est disponible sous les formes posologiques suivantes:

Poudre pour solution : 110 mg d'artésunate par flacon.

AMIVAS-ARTESUNATE est fourni sous forme de 110 mg de poudre dans un flacon et doit être dissous dans la solution diluante fournie avant d'être injecté. La concentration de la solution à injecter est de 10 mg d'artésunate par mL.

Ne prenez pas AMIVAS-ARTESUNATE si :

- vous êtes allergique à l'artésunate, à tout autre médicament antipaludique contenant de l'artémisinine comme l'artémether ou la dihydroartémisinine
- vous êtes allergique à l'un des autres ingrédients dans AMIVAS-ARTESUNATE ou toute parties du contenant.

Pour éviter les effets secondaires et garantir une utilisation appropriée, consultez votre professionnel de la santé avant de prendre AMIVAS-ARTESUNATE. Parlez-lui de tout problème de santé que vous pourriez avoir, notamment si vous:

- souffrez d'une maladie appelée anémie, caractérisée par une faible quantité de globules rouges sains.

Autres mises en garde:

Grossesse :

Avant de prendre AMIVAS-ARTESUNATE, informez votre professionnel de la santé si vous êtes enceinte, pensez l'être ou prévoyez une grossesse. AMIVAS-ARTESUNATE pourrait nuire à l'enfant à naître. Cependant, ne pas traiter le paludisme grave chez la femme enceinte peut nuire gravement à la mère et à l'enfant à naître. Discutez avec votre médecin du traitement du paludisme grave pendant la grossesse. Si vous êtes enceinte et que vous prenez AMIVAS-ARTESUNATE, votre professionnel de la santé vous informera de l'existence d'un registre des grossesses. Ce registre permet de surveiller les effets de la prise d'AMIVAS-ARTESUNATE pendant la grossesse. Votre professionnel de la santé vous encouragera à signaler votre grossesse à Amivas, Inc. au 1-855-526-4827 (1-855-5AMIVAS) ou sur www.amivas.com/our-products.

Allaitement :

Avant de prendre AMIVAS-ARTESUNATE, informez votre professionnel de la santé si vous allaitez ou prévoyez d'allaiter. En effet, AMIVAS-ARTESUNATE peut passer dans le lait maternel et nuire à votre bébé. Votre professionnel de la santé vous indiquera si vous pouvez allaiter votre bébé pendant que vous recevez AMIVAS-ARTESUNATE.

Dites à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou médicaments alternatifs.

Les produits suivants pourraient interagir avec AMIVAS-ARTESUNATE:

- la rifampicine, un médicament utilisé pour traiter les infections bactériennes;
- le ritonavir et la névirapine, des médicaments pour traiter l'infection au VIH;
- la carbamazépine et la phénytoïne, des médicaments utilisés pour traiter l'épilepsie;
- le diclofénac, un médicament utilisé pour pour traiter la douleur ou l'inflammation;
- l'axitinib, la vandétanib et l'imatinib, des médicaments utilisés dans le traitement de certains cancers.

AMIVAS-ARTESUNATE peut augmenter ou diminuer les taux sanguins de certains autres médicaments. Votre professionnel de la santé vous conseillera et surveillera tout médicament que vous pourriez prendre pendant votre traitement.

Comment prendre AMIVAS-ARTESUNATE :

- AMIVAS-ARTESUNATE vous sera administré par un professionnel de la santé.
- Votre professionnel de la santé va s'assurer qu'AMIVAS-ARTESUNATE est préparé correctement avant de vous l'administrer.
- Il vous sera donné par une injection lente dans une veine.
- Vous recevrez au moins trois doses d'AMIVAS-ARTESUNATE. Chacune des doses sera 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'AMIVAS-ARTESUNATE une fois par jour (toutes les 24 heures) 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'AMIVAS-ARTESUNATE par injection.
- Pendant votre traitement, votre professionnel de la santé surveillera de près votre état de santé.
- Suivez toutes les instructions données par votre professionnel de la santé.

Dose habituelle :

Votre professionnel de la santé décidera de la dose d'AMIVAS-ARTESUNATE qui vous conviendra. Elle sera basée sur votre poids.

Surdose :

Si vous pensez avoir reçu trop d'AMIVAS-ARTESUNATE, dites-le à votre professionnel de la santé immédiatement. Votre professionnel de la santé prendra les mesures appropriées pour traiter toute surdose.

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez a reçu trop d'AMIVAS-ARTESUNATE, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, votre centre antipoison régional ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Votre professionnel de la santé gérera votre traitement et veillera à ce qu'aucune dose ne soit oubliée. En cas d'oubli, il vous l'administrera dès que possible. Il continuera à administrer les doses restantes à 12 ou 24 heures d'intervalle.

Effets secondaires possibles de l'utilisation AMIVAS-ARTESUNATE :

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez AMIVAS-ARTESUNATE. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires d'AMIVAS-ARTESUNATE comprennent :

- Diarrhée
- Douleurs abdominales
- Inflammation d'une veine
- Altération du goût
- Nez bouché et/ou qui coule
- Maux de têtes
- Constipation
- Douleur au site d'injection
- Gonflement et rougeur du visage

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Fréquence / effet secondaire / symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
TRÈS FRÉQUENT			
Anémie (faible nombre de globules rouges sains) : fatigue, faiblesse, peau pale, étourdissement, souffle court.	X		
Fièvre bilieuse (destruction soudaine des globules rouges) : urine rouge foncé ou brune, jaunissement de la peau ou des yeux, fièvre, frissons, rythme cardiaque rapide			X
Coma (être inconscient pendant une période prolongée) : yeux fermés, aucune réponse à la douleur ou aux stimuli, aucun réflexe, rythme cardiaque faible, respiration irrégulière			X
Convulsions (contractions musculaires rapides et involontaires) : tremblements ou mouvements incontrôlables des membres		X	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Fréquence / effet secondaire / symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Insuffisance rénale (reins ne fonctionnant pas correctement, ce qui peut nécessiter une intervention médicale appelée dialyse) : uriner moins souvent ou avec moins d'urine, gonflement des jambes, des chevilles ou des pieds, fatigue, perte d'appétit, nausées, confusion			X
PEU COMMUN			
Hypotension (pression sanguine basse) : étourdissements, vertiges, faiblesse, vision floue, fatigue ou lassitude, évanouissement	X		
Leucocytose (quantité élevée de globules blancs) : fièvre, douleur, difficulté à respirer, urticaire et démangeaisons, perte de poids, problèmes de vision, saignements des intestins ou de la bouche		X	
Leucopénie (faible quantité de globules blancs) : fièvre, fatigue, faiblesse, infections fréquentes, aphtes ou ulcères buccaux, maux de gorge, symptômes pseudo-grippaux		X	
Syndrome de Stevens-Johnson (réaction cutanée grave) : rougeur, cloques ou desquamation de la peau ou de l'intérieur des lèvres, des yeux, de la bouche, des voies nasales ou des organes génitaux, fièvre, frissons, maux de tête, toux, courbatures ou ganglions enflés.		X	
Thrombocytopénie (faible quantité de plaquettes dans le sang) : ecchymoses faciles, saignements plus longs que d'habitude, taches ou points rouges ou violets sur la peau, saignements des gencives, sang dans les selles ou les urines		X	
INCONNU			
Syndrome de détresse respiratoire aiguë (lésion pulmonaire lorsque des liquides s'accumulent dans les poumons) : essoufflement sévère, difficulté à respirer, toux, douleur thoracique, respiration rapide, rythme cardiaque rapide, lèvres et ongles devenant bleuâtres			X

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Fréquence / effet secondaire / symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Coagulation intravasculaire disséminée (affection grave provoquant une coagulation sanguine anormale) : saignements incontrôlables, sang dans les selles ou les urines, ecchymoses, confusion, perte de mémoire, difficulté à respirer, fièvre		X	
Anémie hémolytique (une maladie dans laquelle les globules rouges de votre corps sont détruits plus rapidement qu'ils ne peuvent être produits) : urine foncée, étourdissements ou confusion, jaunissement de la peau (jaunisse), peau pâle, douleurs musculaires, nausées, vomissements, faiblesse ou fatigue, essoufflement, battements cardiaques rapides.		X	
Problèmes de foie (foie endommagé ou ne fonctionnant pas correctement) : jaunissement de la peau et des yeux, douleurs abdominales, urines foncées, fatigue, nausées, vomissements, démangeaisons		X	
Séquelles neurologiques (problèmes au niveau du cerveau ou des nerfs) : difficulté à marcher ou à rester stable, faiblesse ou paralysie d'un côté du corps, tremblements, changement d'humeur ou de comportement, faiblesse généralisée, confusion, agitation		X	
Pneumonie (infection du poumon) : fièvre, frissons, toux, douleurs thoraciques, essoufflement, fatigue		X	
Œdème pulmonaire (liquides dans les poumons) : essoufflement, surtout en position allongée, respiration sifflante, toux, rythme cardiaque rapide, sensation d'anxiété		X	
Réaction allergique grave : difficulté à respirer ou à avaler, gonflement du visage, de la bouche, de la langue ou de la gorge, rougeur du visage, éruption cutanée ou urticaire, perte de conscience.			X

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans ce document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (Canada.ca/medicament-instrument-declaration) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation :

AMIVAS-ARTESUNATE sera conservé par votre professionnel de la santé à une température entre 15°C et 30°C.

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

Pour en savoir plus sur AMIVAS-ARTESUNATE :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur la ([Base de données sur les produits pharmaceutiques : Accéder à la base de données](#)), le site Web du fabricant (Amivas Ireland Ltd.), amivas.eu, ou en téléphonant au 1-866-333-5458.

Le présent feuillet a été rédigé par Amivas Ireland Ltd.

Date d'approbation: 2025-07-04