

**ARTESUNATE AMODIAQUINE WINTHROP 25 mg/67,5 mg, comprimé**  
**ARTESUNATE AMODIAQUINE WINTHROP 50 mg/135 mg, comprimé**  
**ARTESUNATE AMODIAQUINE WINTHROP 100 mg/270 mg, comprimé**

## **DENOMINATION DU MEDICAMENT**

*Artesunate Amodiaquine Winthrop<sup>®</sup> 25 MG/67,5 mg, comprimé*  
Artesunate, amodiaquine

*Artesunate Amodiaquine Winthrop<sup>®</sup> 50 MG/135 mg, comprimé*  
Artesunate, amodiaquine

*Artesunate Amodiaquine Winthrop<sup>®</sup> 100 MG/270 mg, comprimé*  
Artesunate, amodiaquine

## **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

*Artesunate Amodiaquine Winthrop* est une association fixe d'amodiaquine et d'artesunate.

Chaque comprimé d'ARTESUNATE AMODIAQUINE WINTHROP 25 mg/67,5 mg contient 25 mg d'artesunate et 67,5 mg d'amodiaquine (*sous forme de chlorhydrate*).

Chaque comprimé d'ARTESUNATE AMODIAQUINE WINTHROP 50 mg/135 mg contient 50 mg d'artesunate et 135 mg d'amodiaquine (*sous forme de chlorhydrate*).

Chaque comprimé d'ARTESUNATE AMODIAQUINE WINTHROP 100 mg/270 mg contient 100 mg d'artesunate et 270 mg d'amodiaquine (*sous forme de chlorhydrate*).

## **FORME PHARMACEUTIQUE**

Comprimés :

ARTESUNATE AMODIAQUINE WINTHROP 25 mg/67,5 mg est un comprimé rond, bicouche : une couche est jaune, l'autre est blanche à légèrement jaune, avec une barre de cassure, gravé « AS » sur une face et « 25 » sur l'autre.

ARTESUNATE AMODIAQUINE WINTHROP 50 mg/135 mg est un comprimé rond, bicouche : une couche est jaune, l'autre est blanche à légèrement jaune, avec une barre de cassure, gravé « AS » sur une face et « 50 » sur l'autre.

ARTESUNATE AMODIAQUINE WINTHROP 100 mg/270 mg est un comprimé rond, bicouche : une couche est jaune, l'autre est blanche à légèrement jaune, avec une barre de cassure, gravé « AS » sur une face et « 100 » sur l'autre.

Les comprimés peuvent être marbrés mais cela n'altère en rien l'efficacité et la sécurité du produit. La barre de cassure sert uniquement à casser les comprimés afin d'en faciliter l'absorption et non pas à les diviser en parts égales.

## **DONNEES CLINIQUES**

### **Indications thérapeutiques**

ARTESUNATE AMODIAQUINE WINTHROP est indiqué dans le traitement des crises de paludisme non compliquées à *Plasmodium falciparum*, sensible à l'amodiaquine ainsi qu'à l'artesunate.

Lors de la prescription d'ARTESUNATE AMODIAQUINE WINTHROP, il convient de tenir compte des recommandations officielles les plus récentes concernant l'utilisation appropriée des antipaludiques et des informations locales concernant la prévalence de la résistance aux antipaludiques.

Les recommandations officielles sont notamment les recommandations de l'OMS (<http://www.who.int/malaria/docs/TreatmentGuidelines2006.pdf>) et celles des autorités sanitaires publiques (voir également rubriques « Mises en garde spéciales et Précautions d'emploi » et « Propriétés pharmacodynamiques »).

ARTESUNATE AMODIAQUINE WINTHROP ne doit pas être utilisé dans les régions où la résistance à l'amodiaquine est répandue (voir également les rubriques « Mises en garde spéciales et Précautions d'emploi » et « propriétés pharmacocinétiques »).

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

Voie orale.

La posologie d'artesunate et d'amodiaquine est :

- 4 mg d'artesunate par kg de poids corporel (comprise entre 2 à 10 mg/kg) et
- 10 mg d'amodiaquine base par kg de poids corporel (comprise entre 7.5 à 15 mg/kg)

une fois par jour pendant 3 jours.

<b>Intervalle de poids (intervalle d'âge approximatif)</b>	<b>1<sup>er</sup> jour de traitement</b>	<b>2<sup>ème</sup> jour de traitement</b>	<b>3<sup>ème</sup> jour de traitement</b>
≥ 4,5 kg à < 9 kg (2 à 11 mois)*	25 mg AS 67,5 mg AQ	25 mg AS 67,5 mg AQ	25 mg AS 67,5 mg AQ
≥ 9 kg à < 18 kg (1 à 5 ans)*	50 mg AS 135 mg AQ	50 mg AS 135 mg AQ	50 mg AS 135 mg AQ
≥ 18 kg à < 36 kg (6 à 13 ans)*	100 mg AS 270 mg AQ	100 mg AS 270 mg AQ	100 mg AS 270 mg AQ
≥ 36 kg (14 ans et plus)*	200 mg AS 540 mg AQ	200 mg AS 540 mg AQ	200 mg AS 540 mg AQ

\* si le poids ne correspond pas à la tranche d'âge, la posologie doit être basée sur le poids.

AS : artesunate

AQ : amodiaquine

ARTESUNATE AMODIAQUINE WINTHROP ne doit pas être pris avec un repas riche en lipides (voir rubrique « propriétés pharmacocinétiques »).

Les comprimés doivent être avalés avec de l'eau.

Chez les patients incapables d'avaler les comprimés en entier, par exemple les très jeunes enfants, les comprimés peuvent être dissous dans de l'eau avant l'administration. Les comprimés peuvent également être écrasés et administrés avec de l'eau.

En cas de vomissement dans la demi-heure suivant la prise, une nouvelle dose d'ARTESUNATE AMODIAQUINE WINTHROP doit être administrée. Si les vomissements se poursuivent, il faut envisager de recourir à un traitement destiné aux formes sévères de paludisme.

Insuffisance rénale/hépatique :

Aucune donnée n'est disponible concernant l'administration chez des patients insuffisants hépatiques ou rénaux (voir rubrique « Mises en garde spéciales et Précautions d'emploi »).

## **Contre-indications**

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients.
- Antécédent d'atteinte hépatique au cours d'un traitement par amodiaquine.
- Antécédent de réaction hématologique au cours d'un traitement par amodiaquine.
- Rétinopathie (en cas de traitement fréquent).

ARTESUNATE AMODIAQUINE WINTHROP ne doit pas être utilisé dans la prévention du paludisme car il pourrait entraîner une agranulocytose et une hépatotoxicité sévère (voir la rubrique « Mises en garde spéciales et Précautions d'emploi »).

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

ARTESUNATE AMODIAQUINE WINTHROP ne doit pas être utilisé dans les régions où la résistance à l'amodiaquine est répandue car, dans ces conditions, le traitement par l'association pourrait de fait se traduire par un traitement par l'artesunate seul, avec une durée de traitement insuffisante et des concentrations plasmatiques plus faibles qu'en cas de traitement par l'artesunate seul (voir rubrique « interactions avec d'autres médicaments »). Dans ces conditions, le risque de développement d'une résistance du *P. falciparum* à l'artesunate augmente de manière significative.

L'amodiaquine est efficace vis-à-vis de certaines souches de *P. falciparum* chloroquino-résistantes même s'il existe une résistance croisée.

ARTESUNATE AMODIAQUINE WINTHROP n'a pas été évalué dans le traitement des formes compliquées de paludisme et n'est donc pas recommandé.

ARTESUNATE AMODIAQUINE WINTHROP n'a pas été évalué dans le traitement du paludisme à *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae* ou *Plasmodium ovale* et n'est par conséquent pas recommandé.

ARTESUNATE AMODIAQUINE WINTHROP n'a pas été évalué dans la prévention du paludisme. L'utilisation de l'amodiaquine à titre préventif s'accompagne d'un risque élevé inacceptable d'agranulocytose et de toxicité hépatique et est contre-indiquée. Par conséquent, l'association d'amodiaquine et d'artesunate est également contre-indiquée pour la prévention du paludisme (voir rubrique « Contre-indications »).

On ne sait pas si la toxicité de l'amodiaquine, observée en cas d'utilisation à titre préventif (à savoir agranulocytose, hépatotoxicité), peut également se développer après des cycles réitérés de traitement curatif.

ARTESUNATE AMODIAQUINE WINTHROP n'a pas été spécifiquement étudié chez les patients atteints de thalassémie, de drépanocytose ou de déficit en G6PD.

En l'absence d'études cliniques spécifiques, la prudence est de mise chez les patients présentant une insuffisance rénale ou une atteinte hépatique.

Il convient de surveiller attentivement toute apparition de symptômes évoquant :

- Une hépatite en phase pré-ictérique, *a fortiori* un ictère,
- Une agranulocytose (suggérée par exemple par un tableau clinique incluant hyperthermie et/ou amygdalite et/ou ulcérations buccales).

L'apparition ou l'aggravation de tels symptômes au cours du traitement par ARTESUNATE AMODIAQUINE WINTHROP impose le contrôle immédiat des fonctions hépatiques et/ou de l'hémogramme. L'arrêt immédiat du traitement peut être nécessaire.

La poursuite du traitement par l'amodiaquine dans ces situations majore les risques de décès.

Des effets cardiovasculaires ont été rapportés avec d'autres dérivés des amino-4-quinoléines au cours d'un traitement à forte dose. On ne dispose d'aucun élément indiquant qu'un surdosage en amodiaquine puisse entraîner l'une quelconque des complications cardiovasculaires menaçant le pronostic vital qui sont souvent observées après un surdosage en chloroquine. Toutefois, par analogie de classe chimique, il convient d'être prudent, notamment lors de l'administration chez des patients ayant reçu récemment un autre antipaludique pouvant avoir des effets indésirables cardiovasculaires (quinine, quinidine, halofantrine, luméfántrine,

méfloquine) ou chez les patients sous traitement par des médicaments à visée cardiovasculaire ou d'autres médicaments susceptibles de prolonger l'intervalle QT (voir rubrique Surdosage).

L'association d'artesunate et d'amodiaquine peut induire une neutropénie (voir rubrique « effets indésirables ») et augmenter le risque d'infection.

Il convient d'être prudent lors de l'administration concomitante des comprimés d'ARTESUNATE AMODIAQUINE WINTHROP avec des médicaments inhibiteurs ou inducteurs du CYP2C8 ou entrant en compétition avec le CYP2C8 (voir rubrique « Interactions avec d'autres médicaments »).

L'administration concomitante d'ARTESUNATE AMODIAQUINE WINTHROP et d'éfavirenz doit être évitée car il a été observé que cette association entraîne une hépatotoxicité marquée.

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

Des interactions avec les médicaments utilisés pour le traitement du VIH et/ou de la tuberculose peuvent se produire, même si les données cliniques disponibles sont limitées. Les prescripteurs doivent être vigilants vis-à-vis des événements indésirables potentiellement liés à de telles interactions, notamment la toxicité hépatique et la neutropénie.

En l'absence de données cliniques, l'administration concomitante d'ARTESUNATE AMODIAQUINE WINTHROP et de médicaments inhibiteurs des cytochromes hépatiques (CYP) 2A6 (p.ex. méthoxsalen, pilocarpine, tranylcypromine) et/ou CYP2C8 (p.ex. triméthoprim, kétoconazole, ritonavir, saquinavir, lopinavir, gemfibrozil, montélukast) n'est pas recommandée (voir rubrique « propriétés pharmacocinétiques »).

Aucune interaction pharmacocinétique importante n'a été identifiée entre l'artesunate et d'autres antipaludiques. Toutefois, en l'absence de données d'efficacité et de tolérance, l'administration concomitante d'ARTESUNATE AMODIAQUINE WINTHROP avec d'autres antipaludiques n'est pas recommandée.

Une diminution statistiquement significative de la dihydroartémisinine (DHA), le principal métabolite actif de l'artesunate, se produit lors de l'administration concomitante d'artesunate et d'amodiaquine (la  $C_{max}$  a diminué de 47 % et l' $ASC_{0-inf}$  de 17 %).

Des cas d'agranulocytose et d'hépatite ont été rapportés après utilisation d'amodiaquine au long cours à titre préventif (voir rubrique « Effets indésirables »). C'est pourquoi la prudence s'impose en cas de prescription conjointe de médicaments contenant de l'amodiaquine, comme ARTESUNATE AMODIAQUINE WINTHROP, et de médicaments présentant une toxicité hépatique et/ou hématologique potentielle.

Bien qu'aucune interaction pharmacocinétique n'ait été mise en évidence, l'amodiaquine et la déséthylamodiaquine inhibent le CYP2D6 *in vitro*, ce qui pourrait induire des interactions cliniquement significatives avec certains  $\beta$ -bloquants, antidépresseurs et antipsychotiques. La prudence est de mise lorsque l'administration concomitante de ces produits avec ARTESUNATE AMODIAQUINE WINTHROP est jugée nécessaire.

### **Grossesse et allaitement**

#### ***Grossesse***

Le paludisme est connu pour être particulièrement dangereux au cours de la grossesse. Le rapport bénéfice/risque du traitement par ARTESUNATE AMODIAQUINE WINTHROP pour la mère et le fœtus doit être évalué par le prescripteur.

La sécurité d'emploi de l'amodiaquine chez la femme enceinte n'a pas été établie de manière définitive bien qu'aucun potentiel tératogène ne soit apparu au terme de nombreuses années d'utilisation du produit.

Les données portant sur un nombre limité de grossesses exposées n'indiquent aucun effet indésirable des dérivés de l'artémisinine sur la grossesse ou sur la santé du fœtus/nouveau-né. Les données animales indiquent un effet embryotoxique limité à partir de 6 mg/kg/jour (voir rubrique « données de sécurité préclinique »).

Au cours du 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse, ARTESUNATE AMODIAQUINE WINTHROP ne doit pas être utilisé sauf si son administration est impérative, c'est-à-dire si ce traitement permet de sauver la vie de la mère et si aucun autre antipaludique n'est adapté ou toléré.

Lors des 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> trimestres de la grossesse, ARTESUNATE AMODIAQUINE WINTHROP peut être utilisé avec prudence, uniquement si les autres antipaludiques sont inadaptés.

### **Allaitement**

Les quantités d'antipaludiques qui passent dans le lait maternel sont faibles. Par conséquent, les femmes qui allaitent peuvent recevoir des associations contenant des dérivés de l'artémisinine (dont ARTESUNATE AMODIAQUINE WINTHROP) pour le traitement du paludisme.

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

L'attention doit être attirée chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines sur les risques de somnolence, sensations vertigineuses et asthénie, attachés à l'emploi d'ARTESUNATE AMODIAQUINE WINTHROP.

### **Effets indésirables**

La tolérance de l'association à doses fixes ARTESUNATE AMODIAQUINE WINTHROP a été évaluée par 2 études portant sur 1 003 patients traités par l'association à doses fixes : une étude conduite au Burkina-Faso et l'autre au Sénégal, au Cameroun, au Mali et à Madagascar. La tolérance a été évaluée par comparaison avec des traitements de référence.

Environ 30 % des patients traités ont présenté des événements indésirables. La plupart des événements indésirables rapportés ont été similaires aux symptômes observés habituellement lors d'une crise de paludisme.

Les événements indésirables les plus fréquents ont été les suivants : anorexie, douleur abdominale, nausées, asthénie, somnolence, insomnie et toux (voir ci-après).

Les événements indésirables les plus graves ont été les suivants : asthénie, anémie et vertige.

Les événements indésirables considérés comme au moins possiblement imputables au traitement sont énumérés ci-après par classe de systèmes d'organes et fréquence absolue.

Les effets indésirables sont classés par système d'organes, en fonction de leur fréquence, selon la convention suivante : très fréquent :  $\geq 1/10$  ; fréquent :  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$  ; peu fréquent :  $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$  ; rare :  $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$  ; très rare :  $< 1/10\ 000$  ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Le type et la fréquence de tous les événements indésirables observés dans les deux études pivots sont résumés ci-après :

<b>Classe de systèmes d'organes</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Evénements indésirables</b>
Infections et infestations	Peu fréquent	Bronchite aiguë, gastroentérite, candidose buccale
Affections hématologiques et du système lymphatique	Peu fréquent	Anémie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Peu fréquent	Hypoglycémie
Affections psychiatriques	Fréquent Peu fréquent	Anorexie, insomnie Hallucinations
Affections du système nerveux	Fréquent Peu fréquent	Somnolence Paresthésie
Affections oculaires	Peu fréquent	Ictère oculaire
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Peu fréquent	Vertige
Affections cardiaques	Peu fréquent	Arythmie, bradycardie

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Evénements indésirables
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent	Toux
Affections gastro-intestinales	Fréquent Peu fréquent	Nausées, douleur abdominale Diarrhées, vomissements
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent	Prurit, éruption, œdème facial, affections cutanées
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Peu fréquent	Arthralgies
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent Peu fréquent	Asthénie Œdème périphérique, fièvre

Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec l'amodiaquine, notamment à des doses plus élevées et/ou lors des traitements prolongés :

- Affections hématologiques et du système lymphatique : cas de leucopénie et de neutropénie (agranulocytose).
- Affections du système nerveux : rares cas de neuromyopathie.
- Affections oculaires, de type et de sévérité variables : troubles transitoires de l'accommodation, opacifications cornéennes régressives à l'arrêt du traitement et, très rarement, rétinopathie irréversible justifiant un suivi ophtalmologique spécialisé.
- Affections hépatobiliaires : cas sévères d'hépatite parfois fatale.
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané : pigmentation ardoisée, notamment au niveau des doigts et des muqueuses.

#### *Expérience après commercialisation*

Dans les données de la littérature publiée, générées principalement après commercialisation de l'amodiaquine et/ou de l'artesunate, d'autres types d'événements ont été rapportés. Etant donné que les estimations de fréquence sont très variables entre les études, aucune fréquence n'est donnée pour ces événements. Pour certains de ces événements, on ne sait pas clairement s'ils sont imputables à l'amodiaquine/artesunate ou s'ils résultent du processus pathologique sous-jacent :

- céphalées, sensations vertigineuses,
- rhume, grippe, rhinite, frissons, angine,
- convulsions,
- splénomégalie, ictère,
- réaction allergique.

En cas de survenue d'un effet indésirable grave ou inattendu, signalez-le au fournisseur (voir rubrique « Fournisseur ») et/ou à l'autorité de santé, selon la réglementation locale.

#### **Surdosage**

En cas de suspicion de surdosage, le patient sera transféré d'urgence dans une unité spécialisée pour être surveillé en conséquence et recevoir un traitement symptomatique approprié.

#### *Amodiaquine*

- La dose dangereuse d'amodiaquine ne peut être indiquée avec précision en raison du faible nombre de cas connus ; par analogie avec la chloroquine, elle peut être estimée aux environs de 2 grammes en une prise chez l'adulte.
- Symptômes : céphalées, sensations vertigineuses, troubles visuels, collapsus cardiovasculaire et convulsions, suivis d'un arrêt cardio-respiratoire brutal et précoce.

#### *Artesunate*

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté à ce jour.

## PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### Propriétés pharmacodynamiques

*Association Artesunate/Amodiaquine (proposition de code ATC : P01BE53)*

ARTESUNATE AMODIAQUINE WINTHROP est une association thérapeutique à base d'artémisinine qui consiste en l'administration simultanée de deux schizonticides sanguins dotés de modes d'action indépendants, avec des cibles biochimiques intraparasitaires différentes.

ARTESUNATE AMODIAQUINE WINTHROP est indiqué dans les zones où le taux de résistance des parasites à l'amodiaquine reste inférieur au seuil défini par l'OMS.

L'efficacité et la tolérance d'ARTESUNATE AMODIAQUINE WINTHROP dans le paludisme non compliqué à *P. falciparum* ont été démontrées dans des essais cliniques conduits en Afrique de l'Ouest et Centrale et à Madagascar. Des résultats non cohérents ont été observés dans certaines zones où des associations d'artesunate et d'amodiaquine ont été étudiées, probablement en raison d'une prévalence plus élevée de résistance à l'amodiaquine.

*Artesunate* : Antipaludique (Code ATC : P01BE03).

L'artesunate est un dérivé hémisuccinate de la dihydroartémisinine, elle-même obtenue par réduction de l'artémisinine, un endoperoxyde de sesquiterpène lactone extrait d'une plante utilisée en médecine traditionnelle chinoise, connue sous le nom d'armoise annuelle (*Artemisia annua*).

Le mécanisme d'action chimique de l'artesunate, largement étudié, est clairement établi. Le pont endoperoxyde de l'artesunate est fractionné par l'hème à l'intérieur de l'érythrocyte infecté, donnant lieu à de l'oxygène singulet. Les protéines parasitaires sont ainsi alkylées, notamment dans les structures membranaires, provoquant la mort des parasites.

Les expériences *in vitro* sur *P. falciparum* ont montré que les dérivés de l'artémisinine sont actifs sur un large spectre du cycle parasitaire, allant du stade anneau, relativement inactif, aux schizontes tardifs. L'activité schizonticide et gamétocytocide de l'artesunate administré per os a été démontrée *in vivo*, aussi bien sur des souches chloroquino-sensibles de *Plasmodium* (*P. berghei* chez la souris et *P. knowlesi* chez le singe) que sur des souches chloroquino-résistantes (*P. berghei* chez la souris).

*In vitro*, l'artesunate se révèle inactif contre les formes extra-érythrocytaires, les sporozoïtes, les schizontes hépatiques ou les mérozoïtes.

Dans tous les modèles animaux étudiés, quelle que soit la souche ou la dose testée, lorsqu'il est administré par voie orale, l'artesunate agit toujours plus rapidement que la chloroquine per os ou la quinine en intraveineux. Chez des macaques (modèle animal le plus proche de l'homme) infectés par une souche chloroquino-résistante de *P. knowlesi*, la guérison a été obtenue avec la même dose d'artesunate et de quinine.

*Amodiaquine* : Antipaludique (Code ATC : P01BA06).

L'amodiaquine est un antipaludique de synthèse de la famille des amino-4-quinoléines. Son activité se caractérise par une action schizonticide sur *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale* et *Plasmodium malariae* par destruction des parasites intra-érythrocytaires.

Le mécanisme d'action des dérivés des amino-4-quinoléines sur *Plasmodium* n'est pas totalement élucidé. Il est néanmoins reconnu que ces dérivés, dont fait partie l'amodiaquine, pénètrent dans les érythrocytes infestés et empêchent le parasite de polymériser l'hème en un produit insoluble appelé l'hémozoïne, ce qui conduit à la mort du parasite.

Les souches de *Plasmodium falciparum* résistantes aux amino-4-quinoléines (chloroquine, amodiaquine) sont présentes dans de nombreuses zones géographiques et leur distribution évolue constamment. L'amodiaquine reste cependant active sur certaines souches de *P. falciparum* chloroquino-résistantes.

## **Propriétés pharmacocinétiques**

### ***Artesunate***

#### ***Absorption***

Après administration orale, l'absorption est rapide. La majeure partie de l'artesunate est rapidement transformée, principalement par les estérases plasmatiques, en son métabolite actif, la dihydroartémisinine (DHA).

Après administration de deux comprimés d'ARTESUNATE AMODIAQUINE WINTHROP 100 mg/270 mg (soit une dose totale de 540 mg d'amodiaquine et de 200 mg d'artesunate) chez des volontaires sains (n = 32), la valeur moyenne (CV) de la  $C_{max}$  de l'artesunate a été de 162,9 ng/ml (75 %) et la valeur correspondante de l'ASC a été de 89,9 ng.h/ml (51 %). La valeur médiane (extrêmes) du  $t_{max}$  de l'artesunate a été de 0,25 heure (0,25-1,33 h).

La valeur moyenne (CV) de la  $C_{max}$  de la DHA a été de 460,4 ng/ml (3 %) et la valeur correspondante de l'ASC a été de 712,2 ng.h/ml (36 %). La valeur médiane (extrêmes) du  $t_{max}$  de la DHA a été de 0,75 heure (0,5-1,33 h).

#### ***Distribution***

La DHA s'accumule de manière préférentielle dans les érythrocytes infestés par *P. falciparum*. L'artesunate se fixe faiblement aux protéines.

#### ***Métabolisme***

L'artesunate est largement hydrolysé par les estérases plasmatiques et peut-être aussi par le CYP2A6. Son principal métabolite, la DHA, est présumé être le seul dérivé contribuant significativement à l'activité antipaludique *in vivo*. La DHA est ensuite métabolisée par glucuroconjugaison avant d'être éliminée.

#### ***Elimination***

L'artesunate a une demi-vie plasmatique de 3-29 minutes. Le métabolite actif DHA a une demi-vie plasmatique de 40 à 95 minutes. Les modes d'élimination de la DHA n'ont pas été totalement élucidés.

### ***Amodiaquine***

#### ***Absorption***

Après administration orale chez des sujets sains, l'amodiaquine est rapidement absorbée et transformée en son principal métabolite actif, la déséthylamodiaquine. La biodisponibilité absolue de l'amodiaquine n'est pas connue.

Après administration de deux comprimés d'ARTESUNATE AMODIAQUINE WINTHROP 100 mg/270 mg (soit une dose totale de 540 mg d'amodiaquine et de 200 mg d'artesunate) chez des volontaires sains (n = 32), la valeur moyenne (CV) de la  $C_{max}$  a été de 9,2 ng/ml (33 %) et la valeur correspondante de l'ASC a été de 65,7 ng.h/ml (45 %). La valeur médiane (extrêmes) du  $t_{max}$  de l'amodiaquine a été de 0,79 heure (0,48-8 h).

La valeur moyenne (CV) de la  $C_{max}$  de la déséthylamodiaquine a été de 147,9 ng/ml (41%) et la valeur correspondante de l'ASC a été de 9 947,8 ng.h/ml (43 %). La valeur médiane (extrêmes) du  $t_{max}$  de la déséthylamodiaquine a été de 2 heures (1,33-8 h).

#### ***Distribution***

Le volume de distribution de l'amodiaquine est estimé entre 20 et 40 l/kg.

La déséthylamodiaquine, le principal métabolite de l'amodiaquine, est le principal métabolite actif après administration orale. Elle est principalement trouvée dans le sang, à des concentrations très supérieures à celles de l'amodiaquine inchangée. Sa concentration dans le sang total est 4 à 6 fois plus élevée que dans le plasma.

#### ***Métabolisme***

Le métabolisme de premier passage hépatique de l'amodiaquine est élevé, avec formation du métabolite actif, la déséthylamodiaquine, probablement par l'isoenzyme CYP2C8. La transformation métabolique ultérieure se fait par oxydation et glucuroconjugaison.

#### ***Elimination***

L'amodiaquine est éliminée principalement par biotransformation, environ 2 % seulement étant excrétés dans l'urine sous forme inchangée. La déséthylamodiaquine est éliminée lentement, avec une demi-vie terminale de 9-18 jours.

### ***Artesunate amodiaquine Winthrop***

#### ***Interaction Artesunate-amodiaquine***

Les données des études à dose unique ont montré que l'administration concomitante d'artesunate et d'amodiaquine entraîne une diminution de 47 % de la  $C_{max}$  de la dihydroartémisinine et une diminution de 17 % de son  $ASC_{0-inf}$  par rapport aux valeurs observées lorsque l'artesunate est administré seul. Si

ARTESUNATE AMODIAQUINE WINTHROP est utilisé en présence d'une résistance à l'amodiaquine, cela pourrait compromettre davantage l'activité antipaludique d'ARTESUNATE AMODIAQUINE WINTHROP (voir également rubriques « Indications thérapeutiques », « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et « Propriétés pharmacodynamiques »).

#### *Populations particulières*

Aucune donnée pharmacocinétique concernant l'administration en association d'artesunate et d'amodiaquine chez les patients insuffisants rénaux ou hépatiques n'est disponible.

#### *Effet de l'alimentation*

Lorsque ARTESUNATE AMODIAQUINE WINTHROP a été administré avec un repas riche en lipides chez des volontaires sains, la  $C_{max}$  et l'ASC(0-t) de l'amodiaquine ont augmenté respectivement de 23 % et de 58 % par rapport aux valeurs à jeun. La  $C_{max}$  et l'ASC(0-t) du métabolite actif, la déséthylamodiaquine (DeAQ), ont augmenté respectivement de 18 % et de 12 % en cas d'administration avec un repas riche en lipides par rapport aux valeurs à jeun.

En revanche, lorsque ARTESUNATE AMODIAQUINE WINTHROP a été administré avec un repas riche en lipides chez des volontaires sains, la  $C_{max}$  et l'ASC(0-t) de l'artesunate ont diminué respectivement de 66 % et de 13 % par rapport aux valeurs à jeun. La  $C_{max}$  et l'ASC(0-t) du métabolite actif, la dihydroartémisinine (DHA), ont diminué respectivement de 48 % et de 5 % en cas d'administration avec un repas riche en lipides par rapport aux valeurs à jeun.

#### **Données de sécurité préclinique**

##### Toxicité générale

L'*artesunate* induit une toxicité aiguë faible. Après administration répétées de doses de 50 mg/kg/jour chez le rat et de 82,5 mg/kg/jour chez le chien, soit 5 et 8,25 fois la dose thérapeutique maximale proposée chez l'homme, le médicament présente une toxicité potentielle sur organes hématopoïétiques, le système et la réponse immunitaires, le foie et les reins.

Pour l'*amodiaquine*, des modifications histopathologiques dans le cœur (pigmentation) ont été observées chez le rat à la dose de 30 mg/kg/jour. Les effets statistiquement significatifs observés *in vitro* sur le courant hERG (exprimé dans les cellules rénales embryonnaires humaines) dans les canaux ioniques cardiaques à 0,1  $\mu$ M et l'augmentation de la durée du complexe QRS et de l'intervalle QT à des concentrations supérieures à 0,1  $\mu$ M dans les fibres de Purkinje isolées de lapin ont semblé être dus à une inhibition d'un canal multi-ionique non spécifique. Des pigmentations ont également été observées dans le foie, le rein et la glande thyroïde chez le rat et dans le rein, le foie et les ganglions lymphatiques chez le chien (aux doses de 25 mg/kg/jour). Une augmentation de l'hémosidérose dans la rate et la moelle osseuse et une déplétion lymphoïde au niveau du thymus ont également été observées.

La toxicité après des administrations aiguës et chroniques de l'association artesunate/amodiaquine a été comparable à celle de l'artesunate et de l'amodiaquine administrés séparément. Dans les études de toxicité à doses répétées, l'incidence et la sévérité des lésions ont été généralement dose-dépendantes. L'amodiaquine administrée seule à la dose de 30 mg/kg/jour a induit des effets très comparables à ceux de l'association artesunate/amodiaquine 12/30 mg/kg/jour.

##### Génotoxicité

Les tests *in vitro* et *in vivo* (test d'Ames, test du micronoyau chez la souris) n'ont pas révélé de potentiel mutagène ou clastogène de l'artesunate. Bien que l'amodiaquine, comme la chloroquine, ait présenté un potentiel mutagène et clastogène, le test d'Ames et le test du micronoyau chez le rat n'ont pas mis en évidence de génotoxicité lors des études menées avec l'association artesunate/amodiaquine.

##### Carcinogénèse

Aucune étude n'a été menée sur le potentiel carcinogène de l'association artesunate/amodiaquine ni sur celui des deux produits examinés séparément.

##### Toxicité pour la reproduction

Les études de toxicologie de la reproduction menées chez le rat et le lapin ont confirmé le potentiel embryotoxique et tératogène connu de l'artesunate et la toxicité maternelle associée à l'amodiaquine. L'association n'a pas eu d'effets particuliers sur la fertilité ou les paramètres associés. Dans l'étude péri-

postnatale, il n'a pas été mis en évidence d'effet sur le développement sexuel chez les petits de la génération F1, et malgré un ralentissement précoce de la croissance avec des effets sur le poids testiculaire et épидидymaire, aucune séquelle n'a été observée sur la capacité de reproduction. Aucune nouvelle toxicité n'a été induite par l'administration des deux substances en association.

#### Etudes de toxicopharmacologie

Un léger effet sédatif, une diminution de la température corporelle, un faible effet natriurétique et une diminution de la clairance de la créatinine endogène ont été observés avec l'artesunate après administration intraveineuse de doses uniques de 200 mg/kg (souris) et 450 mg (rat, lapin et chien) et après des doses orales uniques de 180 mg/kg chez des rats mâles. Chez des chiens conscients évalués par télémetrie, des blocs auriculoventriculaires et des effets dépresseurs sur les muscles lisses ont été observés à partir de 10 mg/kg (dose orale unique). Ces effets n'ayant été observés que chez les animaux femelles, à une incidence faible et sans relation avec la dose, le lien causal avec l'administration d'artesunate reste à confirmer. Il n'a pas été mis en évidence de neurotoxicité ni d'allongement de l'intervalle QT(c).

L'amodiaquine est susceptible d'induire des effets indésirables cardiovasculaires, notamment un allongement transitoire de l'intervalle QT à la dose de 30 mg/kg administrée par voie orale. Cette dose représente environ 2 fois la dose thérapeutique maximale recommandée. A la dose de 100 mg/kg administrée par voie orale (environ 6,7 fois la dose thérapeutique maximale recommandée), de légers effets dépresseurs respiratoires et natriurétiques ont également été observés.

L'administration orale des deux agents, amodiaquine puis artesunate, n'a pas entraîné de toxicité neurologique centrale, cardiovasculaire et respiratoire à des doses d'artesunate/amodiaquine correspondant à environ 1,67/1,81 fois les doses thérapeutiques maximales (15/5,5 mg/kg d'amodiaquine/artesunate). Les effets natriurétiques observés sur le rein ont été très légers et transitoires.

## **DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **Liste des excipients**

Croscarmellose sodique, Povidone K30, Silice colloïdale anhydre, Cellulose microcristalline, Stéarate de magnésium, Carbonate de calcium DC CS90 (carbonate de calcium et amidon de maïs).

### **Incompatibilités**

Sans objet.

### **Durée de conservation**

La durée de conservation du produit conditionné pour la vente est de 24 mois.

### **Précautions particulières de conservation**

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à une température ne dépassant pas 30°C.

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

#### ***ARTESUNATE AMODIAQUINE WINTHROP 25 mg/67,5 mg, comprimé***

3 comprimés sous plaquettes thermoformées (aluminium/aluminium)

Boîte contenant 1 ou 25 plaquettes thermoformées.

#### ***ARTESUNATE AMODIAQUINE WINTHROP 50 mg/135 mg, comprimé***

3 comprimés sous plaquettes thermoformées (aluminium/aluminium)

Boîte contenant 1 ou 25 plaquettes thermoformées.

#### ***ARTESUNATE AMODIAQUINE WINTHROP 100 mg/270 mg, comprimé***

3 comprimés sous plaquettes thermoformées (aluminium/aluminium)

6 comprimés sous plaquettes thermoformées (aluminium/aluminium)

Boîte contenant 1 ou 25 plaquettes thermoformées.

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

Sans objet.

**DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Mars 2009.

**FOURNISSEUR**

Sanofi-aventis  
82, avenue Raspail  
94255 Gentilly Cedex – France  
Tel : +33 (0)1 41 24 70 00  
Fax : +33 (0)1 41 24 58 48