

PATIENT INFORMATION LEAFLET

ARTESIANE® 20

Artemether 20 mg/ml Paediatric

1. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Artemether 20 mg/ml in fractionated coconut oil

2. PHARMACEUTICAL FORM

Artemether 20 mg/ml paediatric ampoules. Box of 10 ampoules of 1 ml containing Artemether 20 mg/ml in fractionated coconut oil. Sterile and colourless solution.

3. CLINICAL PARTICULARS

3.1 Therapeutic indications: Artemether 20 mg/ml paediatric is indicated for the treatment of malaria in children caused by all species of Plasmodium, including severe malaria caused by multiple drug resistant strains of Plasmodium falciparum.

3.2 Posology and method of administration: The dosage depends on the severity of the case and the clinical state of the patient. Formulations for intramuscular injection of Artemether are mostly used in case of severe malaria, such as cerebral malaria, but also in case of patients showing gastrointestinal problems.

Loading dose for adults and children: 3.2 mg/kg body weight administered as a single intramuscular injection on the first day.

Maintenance dose for adults and children: 1.6 mg/kg/day administered as intramuscular injection once a day during the following four days.

Maintenance treatment can also be continued by oral Artemisinin-based combination therapies (ACT), if the patient's condition does not require injections.

The drug is given by intramuscular injection in the gluteal muscle or the quadriceps. Combination of other drugs in the same syringe should be avoided. Aseptic conditions must be respected when injecting Artemether.

Note: a) A full course therapy of five days is essential in order to avoid recrudescence. b) In case of severe malaria it may be necessary to increase the loading dose and to prolong treatment for seven days if parasitaemia is not cleared during the first few days.

3.3 Contraindications: There is no known contra-indication for the use of Artemether in the treatment of malaria.

3.4 Special warnings and precautions for use: Resistance of Plasmodium to Artemether has not been observed. Resistance is unlikely to occur in view of the specific mechanism of action of Artemether which is very cytotoxic for the Plasmodia (opening of a peroxide bridge). An apparent resistance is sometimes seen but it is mainly due to multiple broods of Plasmodia developing at different times in the same patient. In controlled studies, recrudescence does not exceed 3 %. In case of recrudescence (real or apparent) a complete new treatment of 5 days is recommended.

3.5 Interactions with other medicinal products: Specific drug interactions were not observed. Artemether potentialises the antimalarial activity of other antimalarials.

3.6 Fertility, pregnancy and lactation: The use of Artemether should be avoided during pregnancy, particularly during the first trimester. Breastfeeding: data on excretion in breastmilk are not available.

3.7 Undesirable effects: Adverse events were usually not reported with the recommended dose. Laboratory abnormalities such as increase in transaminases and decrease in reticulocyte count are rare and transient and usually without clinical manifestations. A decrease in sinus frequency without changes in the electrocardiogram has also been reported. At high doses, transient abdominal pain, tinnitus and diarrhea have been described.

3.8 Overdose: Do not exceed the prescribed dose. A specific antidote is not known. The administration of several times the therapeutic dose was not reported to cause serious adverse events. In case of accidental and severe overdose, symptomatic treatment in a specialized center is recommended.

4. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

4.1 Pharmacodynamic properties: Artemether acts essentially as a blood schizonticide. The presence of the endoperoxide bridge (generating singlet oxygen and free radicals) appears to be essential for the antimalarial activity. Inhibition of protein synthesis as the basic mechanism of action was suggested in studies showing morphological changes in ribosomes as well as in the endoplasmic reticulum. Morphological changes of the parasitic membranes induced by Artemether have been described, being the result of free radical action and of the oxidative effect caused by the opening of the peroxide group. Other in vitro tests suggest that Artemether causes a marked diminution of nucleic acid synthesis. Recent studies using electronic microscopy showed rupture of membrane structures of the parasites, leading to destruction of the parasite within a few hours.

4.2 Pharmacokinetics properties: Intramuscular Artemether is rapidly absorbed, reaching therapeutic levels within the first hour and C-max within 4 – 9 hours. Artemether is metabolized in the liver to the demethylated derivative dihydroartemisinin. The elimination is rapid with a T ½ of 1 – 3 hours. Dihydroartemisinin, being a potent antimalarial itself, has a T ½ of about 1 – 3 hours. The degree of binding to plasma proteins varied markedly according to the studied species, but it is about 50 % in man. The distribution of radioactive marked Artemether was found to be equal between cells and plasma.

5. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

5.1 Special precautions for storage: Store below 30°C, in the original package, protected from light. Keep out of reach and sight of children.

5.2 Shelf life: Under these conditions, the ampoules have a shelf life of 3 years.

6. NAME OF MANUFACTURER: Rotexmedica GmbH, Bunsenstrasse 4, 22946 Trittau, Germany.

7. REGISTRATION/LICENCE HOLDER: Dafra Pharma GmbH, Mühlenberg 7, 4052 Basel, Switzerland.

8. DATE OF REVISION OF THE TEXT: December 2015.

NOTICE POUR LE PUBLIC

ARTESIANE® 20

Artéméthér 20 mg/ml Pédiatrique

1. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Artéméthér à 20 mg/ml dans l'huile de noix de coco fractionnée.

2. PRESENTATION PHARMACEUTIQUE

Artéméthér 20 mg/ml ampoules pédiatriques. Boîte de 10 ampoules de 1 ml contenant de l'artéméthér à 20 mg/ml dans l'huile de noix de coco fractionnée. Solution stérile et incolore.

3. DONNEES CLINIQUES

3.1 Indications thérapeutiques: Artéméthér 20 mg/ml pédiatrique est indiqué dans le traitement du paludisme chez l'enfant causé par toutes les espèces de Plasmodium, y compris les cas de paludisme sévères causés par des souches pharmaco résistantes de Plasmodium falciparum.

3.2 Posologie et mode d'administration: La posologie dépend de la sévérité du cas et de l'état clinique du patient. Les formulations pour l'injection intramusculaire d'artéméthér sont utilisées principalement dans les cas de paludisme sévères, tels que le paludisme cérébral, mais également chez les patients présentant des problèmes gastro-intestinaux.

Dose initiale pour enfants et adultes: 3,2 mg/kg de poids corporel administrée sous forme d'une seule injection intramusculaire.

Dose d'entretien pour enfants et adultes: 1,6 mg/kg/jour, administrée sous forme d'injection intramusculaire pendant les quatre jours suivants.

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

Le médicament est administré par injection intramusculaire dans le muscle glutéal ou le quadriceps. Il convient d'éviter la combinaison avec d'autres médicaments dans la même seringue. Les conditions d'asepsie doivent être respectées lors de l'injection d'artéméthér.

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

3.3 Contre-indications: Il n'existe aucune contre-indication connue pour l'utilisation d'Artéméthér dans le traitement du paludisme.

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

3.5 Interactions avec d'autres médicaments: Aucune interaction médicamenteuse spécifique n'a été observée. L'Artéméthér potentialise l'effet antipaludique d'autres antipaludiques.

3.6 Grossesse et allaitement: Il convient d'éviter l'utilisation d'artéméthér durant la grossesse, particulièrement au cours du premier trimestre. Allaitement: aucune donnée sur l'excrétion dans le lait maternel n'est disponible.

3.7 Effets indésirables: A la dose recommandée, aucun effet indésirable n'a été habituellement signalé. Des modifications biologiques, telles qu'une augmentation des transaminases et une diminution du nombre de réticulocytes, sont rares et transitoires et ne s'accompagnent habituellement d'aucune manifestation clinique. Une diminution de la fréquence cardiaque sinusale, sans modification au niveau de l'électrocardiogramme, a également été rapportée. A des doses élevées, des douleurs abdominales passagères, des acouphènes et de la diarrhée ont été rapportés.

3.8 Surdosage: Ne dépassez pas la dose prescrite. Aucun antidote spécifique n'est connu. Aucun effet indésirable sévère n'a été signalé lors de l'administration à plusieurs reprises de la dose thérapeutique. En cas de surdosage accidentel et sévère, un traitement symptomatique dans un centre spécialisé est recommandé.

4. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

4.1 Propriétés pharmacodynamiques: L'Artéméthér agit principalement comme un schizonticide sanguin. La présence du pont peroxyde s'ouvrant à l'intérieur du parasite (libérant de l'oxygène en état de naissance et formation des radicaux libres) semble être un élément essentiel de l'activité antipaludique. L'inhibition de la synthèse protéique a été suggérée comme étant le mécanisme d'action de base dans des études démontrant des modifications morphologiques au niveau des ribosomes ainsi qu'au niveau du réticulum endoplasmique. Des modifications morphologiques des structures membranaires parasitaires induites par L'Artéméthér ont été décrites et résultent de l'action des radicaux libres et de l'effet oxydatif provoqué par l'ouverture du groupe peroxyde. D'autres tests in vitro suggèrent que L'Artéméthér entraîne une diminution marquée de la synthèse d'acide nucléique. Des études récentes utilisant la microscopie électronique ont démontré une rupture des structures membranaires des parasites, entraînant la destruction du parasite en quelques heures.

4.2 Propriétés pharmacocinétiques: L'Artéméthér administré par voie intramusculaire est absorbé rapidement et atteint des niveaux thérapeutiques dans la première heure et la C-max en 4 – 9 heures. L'Artéméthér est métabolisé dans le foie et transformé en dérivé déméthylé, la dihydroartémisinine. L'élimination est rapide avec un temps de demi-vie d'élimination (T ½) de 1 – 3 heures. La dihydroartémisinine, étant elle-même un antipaludique puissant, présente un T ½ d'environ 1 – 3 heures. Le degré de liaison aux protéines plasmatiques était très variable en fonction des espèces étudiées. Elle est d'environ 50 % chez l'homme. La distribution radioactive de L'Artéméthér marqué s'est avérée égale entre les cellules et le plasma.

5. PARTICULARITÉS PHARMACEUTIQUES

5.1 Précautions particulières de conservation: A conserver à une température ne dépassant pas 30°C, dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière. Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

5.2 Durée de conservation: Dans de telles conditions, les ampoules ont une durée de conservation de 3 ans.

6. NOM DU FABRICANT: Rotexmedica GmbH, Bunsenstrasse 4, 22946 Trittau, Allemagne.

7. TITULAIRE DE L'ENREGISTREMENT: Dafra Pharma GmbH, Mühlenberg 7, 4052 Bâle, Suisse.

8. DATE DE LA DERNIERE REVISION DU TEXTE: Décembre 2015.

FOLHETO INFORMATIVO PARA O PACIENTE

ARTESIANE® 20

Artemeter 20 mg/ml Pediátrico

1. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Artemeter 20 mg/ml em óleo de côco fraccionado.

2. FORMA FARMACÊUTICA

Artemeter 20 mg/ml ampolas pediátricas. Caixa com 10 ampolas de 1 ml contendo Artemeter 20 mg/ml em óleo de côco fraccionado. Solução estéril e incolor.

3. PROPRIEDADES CLÍNICAS

3.1 Indicações terapêuticas: Artemeter 20 mg/ml pediátrico é indicado para o tratamento da malária em crianças causada por todas as espécies de Plasmodio, incluindo a malária grave causada por estirpes de Plasmodium falciparum multi-farmacoresistentes.

3.2 Posologia e método de administração: A posologia a administrar depende da severidade do caso e da situação clínica do paciente. A injeção intramuscular de Artemeter é geralmente utilizada em casos de malária grave, tal como a malária cerebral, mas também em pacientes que apresentem distúrbios gastrointestinais.

Dose de carga para crianças e adultos: 3,2 mg/kg de peso, administrada sob a forma de injeção intramuscular única no primeiro dia.

Dose de manutenção para crianças e adultos: 1,6 mg/kg/dia administrada sob a forma de injeção intramuscular nos quatro dias seguintes.

O tratamento de manutenção também pode ser continuado administrando-se formulações orais de terapia combinada de Artemisinina (TCA), sempre que as condições clínicas do paciente o permitam.

O medicamento é administrado através de injeção intramuscular no músculo glúteo ou nos quadríceps.

A administração conjunta de outros medicamentos na mesma seringa deve ser evitada. Condições assépticas devem ser respeitadas durante a administração de Artemeter.

Nota: a) é essencial a manutenção de um tratamento completo de cinco dias a fim de evitar recrudescência.

b) Na malária grave poderá ser necessário aumentar a dose de carga e prolongar o tratamento por sete dias, caso a parasitemia não tenha sido eliminada nos primeiros dias.

3.3 Contra-indicações: Não há contra-indicações conhecidas relacionadas ao uso de Artemeter no tratamento da malária.

3.4 Avisos especiais e precauções de utilização: Resistência do Plasmodium ao Artemeter não foi observada. A ocorrência de resistência é improvável devido ao mecanismo de acção específico do Artemeter, o qual é muito citotóxico para os plasmódios (abertura da ponte peróxida). Uma resistência aparente é às vezes observada, mas esta é devida principalmente a múltiplas ninhadas de plasmódios que se desenvolvem em ocasiões diferentes num mesmo paciente. Em estudos controlados, a recrudescência não excede 3 %. Em caso de recrudescência (real ou aparente), aconselha-se um novo tratamento completo de 5 dias.

3.5 Interações com outros produtos medicinais: Interações medicamentosas específicas não foram observadas. Artemeter potencializa a actividade de outros medicamentos contra a malária.

3.6 Gravidez e lactação: O uso de Artemeter deve ser evitado durante a gravidez, especialmente no primeiro trimestre. Não se dispõe de dados sobre a excreção no leite materno.

3.7 Efeitos indesejáveis: Em geral, efeitos colaterais não foram descritos com a dose recomendada. Anormalidades laboratoriais, tais como aumento de transaminases e redução da contagem de reticulócitos, são raras e transitórias e geralmente sem manifestações clínicas. Uma redução da frequência cardíaca sinusal sem alterações no eletrocardiograma também foi descrita. Dor abdominal transitória, zumbidos ediarreia foram descritos em dosagens elevadas.

3.8 Sobredosagem: Não ultrapasse a dose prescrita. Não se conhece um antídoto específico. A administração de várias vezes a dose terapêutica não foi associada com efeitos colaterais graves. Em caso de sobredosagem acidental e grave, recomenda-se tratamento sintomático num centro especializado.

4. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

4.1 Propriedades farmacodinâmicas: Artemeter actua essencialmente como esquizotocida sanguíneo. A presença da ponte endoperóxida, (produzindo oxigénio simples e radicais livres) parece ser essencial para a actividade contra a malária. A inibição da síntese de proteínas foi sugerida como sendo o mecanismo de acção básico em estudos que evidenciaram alterações morfológicas em ribossomas, bem como no retículo endoplasmático. Foram descritas alterações morfológicas nas membranas dos parasitas induzidas por Artemeter, como resultado da acção dos radicais livres e do efeito oxidativo criado pela abertura do grupo peróxido. Outros estudos in vitro sugerem que o Artemeter provoca uma redução marcada na síntese de ácido nucleico. Estudos recentes utilizando microscopia electrónica mostram uma ruptura das estruturas da membrana dos parasitas, o que leva à destruição do parasita no prazo de algumas horas.

4.2 Propriedades farmacocinéticas: Artemeter intramuscular é rapidamente absorvido, atingindo níveis terapêuticos na primeira hora e Cmax em 4 – 9 horas. Artemeter é metabolizado no fígado gerando o derivado desmetilado dihidroartemisinina. A eliminação é rápida, com um T ½ de 1 – 3 horas. A dihidroartemisinina também é um agente potente contra a malária, apresentando um T ½ de aproximadamente 1 – 3 horas. O nível de ligação às proteínas plasmáticas variou consideravelmente dependendo da espécie estudada. A ligação do Artemeter às proteínas plasmáticas é aproximadamente 50 % no Homem. A distribuição radioactiva do Artemeter marcado revelou-se idêntica entre células e plasma.

5. PROPRIEDADES FARMACÊUTICAS

5.1 Precauções especiais para o armazenamento: Conservar a temperatura inferior a 30°C, na embalagem original. Proteger da luz. Manter longe do alcance e da vista das crianças.

5.2 Prazo de validade: Sob estas condições, as ampolas têm um prazo de validade de 3 anos.

6. NOME DO FABRICANTE: Rotexmedica GmbH, Bunsenstrasse 4, 22946 Tritttau, Alemanha.

7. PROPRIETÁRIO DE REGISTO/LICENÇA: Dafra Pharma GmbH, Mühlenberg 7, 4052 Basel, Suíça.

8. DATA DA ÚLTIMA REVISÃO: Dezembro de 2015

SARTA20A4-L0