

NOTICE POUR LE PUBLIC ARTESIANE® 40 mg

Supogel pour administration rectale

1. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE:
Chaque supogel contient 40 mg de bêta-Artéméthér (Artéméthér) dissous dans le l'huile de soja. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 5.

2. PRÉSENTATION PHARMACEUTIQUE:
Un blister de six supogels emballé dans une boîte en carton et accompagné d'une notice.

3. DONNÉES CLINIQUES:

3.1 Indications thérapeutiques:

Artesiane® supogel (Artéméthér) est indiqué pour le traitement curatif de toutes les formes de paludisme infantile, causées par toutes les formes de Plasmodiums, y compris par les formes de *P. falciparum* multirésistantes. Ce médicament a été développé pour le traitement d'urgence du paludisme aigu. Les mères peuvent administrer le supogel (40 mg) à leurs enfants lorsqu'aucune assistance médicale n'est disponible. Ceci est fréquemment le cas dans les zones rurales où peu de médecins sont présents et où le paludisme est fréquent.

3.2 Posologie et mode d'administration:

Artesiane® supogel a été spécialement conçu pour les enfants et les bébés. La dose dépend de la sévérité de la maladie et de l'état clinique du patient. De manière générale, Artesiane® supogel est à utiliser chez les bébés et les enfants lorsque les vomissements constituent un symptôme important du paludisme ou en cas de diminution de l'état de conscience ou de coma. En principe, le supogel doit être administré jusqu'à ce que le patient reprenne conscience ou jusqu'à ce qu'il soit capable de tolérer d'autres formes d'administration.

- Dose de charge: Une dose minimale de 4 mg/kg doit être administrée au jour un.
- Dose de maintenance: La moitié de la dose de charge doit être administrée au jour 2 ainsi que tous les jours suivants pendant 4 jours au moins. Lorsque l'état du patient le permet, d'autres formes de traitement peuvent être administrées, par exemple: les injections intramusculaires de Artesiane® (Artéméthér 20 mg/ml), la suspension orale Co-Artesiane® (Artéméthér-Luméfantrine) ou d'autres traitements combinés à base d'Artemisinine.

Remarque: Afin d'éviter les rechutes, il est essentiel d'achever l'intégralité du traitement de cinq jours. En cas de paludisme sévère, il peut s'avérer nécessaire d'augmenter la dose de charge et/ou de prolonger la durée du traitement jusqu'à sept jours (si la parasitaémie ne disparaît pas endéans les quelques premiers jours). Artesiane® supogel doit être administré en fonction du poids du patient. En principe, une dose journalière unique suffit. Artesiane® supogel doit être introduit dans l'anus et poussé dans le rectum. Ceci s'effectue aisément, une fois que le supogel a été introduit au-delà du sphincter rectal.

Administration: Lavez-vous les mains au savon et à l'eau avant et après l'utilisation du médicament. Lubrifiez l'extrémité du suppositoire à l'aide d'eau ou d'un gel hydro-soluble et humidifiez la région rectale avec de l'eau. Introduisez le suppositoire à l'aide de votre doigt jusqu'à ce qu'il ait franchi le sphincter rectal. Si le suppositoire n'est pas introduit de manière suffisamment profonde, il peut ressortir. Gardez le patient en position couchée pendant 10-15 minutes afin d'éviter l'expulsion du suppositoire. Les mamans doivent s'assurer que leur enfant n'expulse pas prématurément le supogel.

La posologie pour les enfants et les bébés est la suivante:

Poids de l'enfant	Dose: 4mg/kg	Nombre de supogels Jour 1	Maintenance Jours 2 - 5
-------------------	--------------	---------------------------	-------------------------

5 – 9 kg	20 – 36 mg	1 supogel (40 mg)	1 supogel
10 – 19 kg	40 – 76 mg	2 supogels (80 mg)	1 supogel
20 – 29 kg	80 – 116 mg	3 supogels (120 mg)	2 supogels

3.3 Contre-indications:
L'Artéméthér est contre-indiqué chez les patients hypersensibles à l'Artéméthér (bien qu'aucun cas d'hypersensibilité n'ait été observé jusqu'à présent) et/ou à tout autre excipient du produit. Il n'existe donc aucune contre-indication précise à l'utilisation d'Artéméthér chez l'enfant.

3.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi:
Une clairance parasitaire rapide est essentielle dans les cas de paludisme sévère et les dérivés de l'Artemisinine (Artéméthér) y parviennent en étant les agents schizonticides les plus rapides. En cas de paludisme cérébral ainsi qu'en cas de paludisme compliqué, un traitement général de soutien est nécessaire.

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

3.6 Grossesse et allaitement:
L'Artéméthér n'est pas recommandé au cours de la grossesse, en particulier au cours du premier trimestre. En raison du risque important associé au paludisme pour la mère et le foetus au cours d'une grossesse, le médecin responsable doit envisager la nécessité d'utiliser l'Artéméthér, en particulier dans les cas de paludisme cérébral. L'Artéméthér est probablement excrété dans le lait maternel en petites quantités mais aucune étude spécifique n'a été réalisée.

3.7 Effets indésirables:
Artesiane® supogel est généralement bien toléré. Dans de rares cas, une irritation locale s'observe en cas d'administration rectale. Peu d'effets indésirables associés à l'utilisation d'Artéméthér ont été rapportés. Dans de rares cas, on observe une légère augmentation des transaminases et une diminution du nombre de réticulocytes; ces phénomènes ont tendance à être transitoires. Une diminution de la fréquence sinusale sans modification de l'ECG a été rapportée. L'Artéméthér n'a pas d'effet sur la phase de repolarisation (intervalle QTc) au niveau de l'ECG. Des cas transitoires de douleur abdominale, d'acouphène et de diarrhée ont été décrits en cas de traitement à dose élevée, bien que le lien de cause à effet reste incertain.

3.8 Surdosage:
Ne dépassez jamais le dosage prescrit. Un antidote spécifique n'est pas connu. En cas de surdosage accidentel majeur, un traitement symptomatique dans un centre spécialisé est recommandé.

4. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES:
Classe pharmacothérapeutique: Antipaludique. L'Artéméthér est le dérivé le plus actif de l'Artemisinine, une nouvelle classe d'antipaludiques. L'Artemisinine est extraite de la plante Artemisia annua et l'Artéméthér est fabriqué de manière semi-synthétique.

4.1 Propriétés pharmacodynamiques:
L'Artéméthér agit essentiellement comme un schizonticide sanguin. La présence du pont endoperoxide (génération de l'oxygène singulet et des radicaux libres qui sont très cytotoxiques pour les plasmodiums) semble essentielle à son activité antipaludique. L'inhibition de la synthèse protéique a été suggérée comme 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 membranes parasitaires induites par l'Artéméthér ont été décrites dans plusieurs études.

Ces modifications peuvent résulter de l'action des radicaux libres, associée à l'effet oxydatif provoqué par l'ouverture du groupe peroxyde.

Artesiane® supogel et son mode d'action: Le supogel est constitué d'un mélange de gélatine, de glycérine et d'eau, formant une fine paroi solide au sein de laquelle le médicament est dissous dans l'huile. Après l'administration rectale (et de manière générale après un contact avec de l'eau), la paroi de la capsule se dissout et se désintègre, libérant le médicament au niveau de la muqueuse rectale. L'Artéméthér est absorbé par la muqueuse rectale et le médicament est repris dans la circulation veineuse systémique, évitant ainsi un effet de premier passage hépatique. L'absorption rectale de l'Artéméthér dépend de plusieurs facteurs: le contact entre le médicament et la paroi rectale doit être très étroit avant que l'absorption rectale puisse avoir lieu. Le supogel doit également être gardé en contact étroit avec la paroi rectale afin d'assurer la désintégration de la capsule. De manière générale, l'absorption par la paroi rectale est inférieure à celle du traitement oral; une augmentation de la posologie est donc nécessaire pour obtenir l'effet souhaité. Ceci se vérifie dans les recommandations posologiques fournies.

4.2 Propriétés pharmacocinétiques:

Administré par voie orale, l'Artéméthér est rapidement absorbé et atteint des taux thérapeutiques en 60 minutes. Le métabolite dihydroartémisinine est également formé et atteint des taux plasmatiques similaires à l'Artéméthér. La biodisponibilité des formulations orales est de l'ordre de 50%. Suite à son exposition à la muqueuse rectale, l'Artéméthér (dissous dans l'huile) est rapidement absorbé et atteint vite des taux plasmatiques similaires à ceux obtenus par un traitement oral à la même dose. L'Artéméthér est métabolisé au niveau du foie en un produit démethylé, la dihydroartémisinine (DHA). Cette DHA possède également une activité antipaludique. L'élimination du composé parent et du métabolite principal est rapide, avec des demi-vies allant de 2 à 4 heures. La liaison du composé aux protéines plasmatiques varie en fonction des espèces étudiées. Chez l'homme, elle est de l'ordre de 50 %. La distribution de l'Artéméthér radioactive marqué de manière spécifique s'est révélée identique dans le plasma et les cellules.

5. PARTICULARITÉS PHARMACEUTIQUES:

Liste des excipients: Huile de soya raffinée, glycérine, gélatine, eau.

Précautions particulières de conservation: A conserver à une température ne dépassant pas 30°C, dans l'emballage d'origine, à l'abri de l'humidité. Tenir hors de la portée et de la vue des enfants. N'utilisez jamais ce médicament si la date de péremption imprimée sur l'emballage (Exp.) est dépassée. La date fait référence au dernier jour du mois.

Artesiane® supogel est un médicament livré uniquement sur ordonnance.

6. Nom du fabricant:

A.R.C.O. - Chemie GmbH, Wetterstrasse 33-37, 58313 Herdecke, Allemagne.

7. Emballé par:

Tjoapack Netherlands B.V., Nieuwe Donk 9, 4879 AC Etten-Leur, Les Pays-Bas.

8. Titulaire de l'enregistrement:

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

9. Date de la dernière révision du texte:

Octobre 2019.

PATIENT INFORMATION LEAFLET

ARTESIANE® 40 mg

Supogel for Rectal Administration

1. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION:
Each supogel contains 40 mg of beta-Artémether (Artemether) dissolved in soya oil. For the full list of excipients, see section 5.

2. PHARMACEUTICAL FORM:
One blister of six supogels packed in one cardboard box with a package insert.

3. CLINICAL PARTICULARS:

3.1 Therapeutic indications:

Artesiane® supogel (Artemether) is indicated for the curative treatment of all forms of malaria in children, caused by all forms of Plasmodia, including multiple drug resistant *P. falciparum*. This drug has been developed for emergency treatment of acute malaria. Mothers can administer the supogel (40 mg) to their children, should medical help be unavailable. This is frequently the case in rural areas, where few doctors are present, and malaria is commonly seen.

3.2 Posology and method of administration:
Artesiane® supogel has been specially designed for use in children and babies. The dose depends on the severity of the illness, and the clinical state of the patient. In general, Artesiane® supogel should be used in babies and children when vomiting is a prominent symptom of malaria, or when levels of consciousness are diminishing, or in comatose states. In principle the supogel should be given until the patient regains consciousness or is able to accept other dosage forms.

- Loading dose: A minimum of 4 mg/kg should be administered on day one.
- Maintenance dose: Half the loading dose should be given on day 2 and every day thereafter for a minimum of 4 days. When the condition of the patient permits, other forms of therapies may be administered e.g: intramuscular injection of Artesiane® (Artemether 20mg/ml), oral suspension Co-Artesiane® (Artemether-Lumefantrine), or other Artemisinin-based combination therapies.

Note: A full treatment course of five days is essential in order to avoid recrudescence. In severe malaria it may be necessary to increase the loading dose and/or to prolong the treatment duration to seven days (if the parasitaemia does not clear within the first few days). Artesiane® supogel should be given according to the weight of the patient. In principle a single daily dose is sufficient. Artesiane® supogel should be inserted into the anus and pushed into the rectum. This is achieved easily, once the supogel has been pushed beyond the rectal sphincter.

Administration: Wash your hands with soap and water before and after using this medicine. Lubricate tip of suppository with water or a water soluble jelly and moisten the rectal area with water. Insert suppository with your finger until it passes the rectal sphincter. If not inserted deep enough, the suppository may come out. Keep the patient lying down for 10-15 minutes to avoid having the suppository being pushed out. Mothers should ensure that the child does not evacuate the supogel prematurely.

Dosage for children and babies is as follows:

Weight of the child	Dose: 4mg/kg	Number of supogels Day 1	Maintenance Days 2 - 5
5 – 9 kg	20 – 36 mg	1 supogel (40 mg)	1 supogel
10 – 19 kg	40 – 76 mg	2 supogels (80 mg)	1 supogel
20 – 29 kg	80 – 116 mg	3 supogels (120 mg)	2 supogels

3.3 Contraindications:

Artemether is contra-indicated in patients hypersensitive to Artemether (although this has not yet been seen) and/or any of the excipients. There are therefore no definite contraindications for the use of Artemether in children.

3.4 Special warnings and precautions for use:
Rapid clearance of parasites is essential in severe malaria and the Artemisinin derivatives (Artemether) achieve this by being the fastest acting schizonticides. In cerebral as well as complicated malaria, general supportive therapy is required.

Resistance and recrudescence: Resistance of Plasmodia to Artemether has not been observed. It is also unlikely to occur in view of the specific mechanism of action, which is very cytotoxic to the Plasmodia (opening of a peroxide bridge and oxidative phenomena resulting from the action of the released singlet oxygen).

Apparent resistance is sometimes seen but is mainly due to under dosage and 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 new five-day course of Artemether is advisable and should be recommended immediately.

3.5 Interactions with other medicinal products:
Specific negative drug interactions have not been encountered. Artemether potentiates the antimalarial activity of other antimalarial drugs.

3.6 Pregnancy and lactation:
Artemether is not recommended during pregnancy, particularly during the first trimester. Given the high risk of malaria during pregnancy, for mother and foetus, the responsible physician should consider Artemether's use essential, particularly in cases of cerebral malaria. Artemether is probably excreted into breast milk in small quantities but specific studies have not been done.

3.7 Undesirable effects:
Artesiane® supogel is generally well tolerated. Local irritation is rarely seen with rectal application. Few side effects have been reported with Artemether usage. A slight rise in transaminases and a decrease in reticulocyte count are rarely seen and tend to be transient. A lowering of sinus frequency without causing ECG changes has been reported. Artemether does not affect the repolarisation phase (QTc interval) of the ECG. Reports of transient abdominal pain, tinnitus and diarrhea have been observed, with high dose therapy, though a direct causal relationship remains unclear.

3.8 Overdose:
Do not exceed the prescribed dose. A specific antidote is not known. In case of accidental and severe overdose, symptomatic treatment in a specialized centre is recommended.

4. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES:

Pharmacotherapeutical class: Antimalarial drug. Artemether is the most active derivative of Artemisinin, a new class of antimalarial drug. The compound Artemisinin is extracted from the plant *Artemisia annua* and Artemether is prepared semi-synthetically.

4.1 Pharmacodynamic properties:
Artemether acts essentially as a blood schizonticide. The presence of the endoperoxide bridge (generating singlet oxygen and free radicals, which are very cytotoxic to the plasmodia) appears to be essential for its antimalarial activity. Inhibition of protein synthesis as the basic mechanism of action is suggested in studies, which show morphological changes in ribosomes as well as in the endoplasmatic reticulum. Morphological changes of the parasitic membranes induced by Artemether have been described in several studies. These changes can result from free radical action, combined with the oxidative phenomena that occur after opening of the peroxide function.

Artesiane® supogel and its mechanism of activity:
The supogel consists of gelatine, glycerine and water mixture which creates a firm thin wall in which the medicament is dissolved in oil. After rectal administration (and in general after contact with water) the wall of the capsule dissolves and disintegrates, releasing the drug into the rectal mucosa. Artemether is absorbed from the rectal mucosa and the medicament is taken up into the systemic venous circulation, hence avoiding a first pass effect over the liver. Rectal absorption of Artemether depends on several factors: the contact between the medicament and the rectal wall must be intimate, before rectal absorption can take place. The supogel also needs to be kept in close contact with the rectal wall, to ensure that disintegration of the capsule takes place. Generally, absorption from the rectal wall is diminished compared to oral therapy, hence an increased dosage is required, in order to achieve the desired effect. This is demonstrated in the dosage recommendations provided.

4.2 Pharmacokinetics properties:
Orally administered Artemether is rapidly absorbed reaching therapeutic levels within 60 minutes. Also the metabolite Dihydroartemisinin is formed and it results in similar plasma levels as Artemether. Bioavailability of oral formulations is of the order of 50%. After Artemether (dissolved in oil) is exposed to the rectal mucosa, absorption is rapid and quickly reaches plasma levels, similar to those obtained with the oral therapy at the same dosage. Artemether is metabolised in the liver into the demethylated product dihydroartemisinin (DHA). This DHA is also active as an antimalarial agent. The elimination of the parent compound and of the major metabolite is fast, with half-lives varying between 2 and 4 hours. The binding of the compound to plasma proteins is variable between the species studied. In man it is of the order of 50%. Distribution of specifically radioactive labelled Artemether was found to be equal in plasma and in cells.

5. PHARMACEUTICAL PARTICULARS:

List of excipients: Refined soya oil, glycerine, gelatine, water.

Special precautions for storage: Store below 30°C, in the original package, protected from humidity. Keep out of reach and sight of children. Do not use after the expiry date, stated on the packaging (Exp.). The expiry date refers to the last day of that month.

Artesiane® supogel is a prescription only medicine.

6. Name of manufacturer:

A.R.C.O. - Chemie GmbH, Wetterstrasse 33-37, 58313 Herdecke, Germany.

7. Packed by:

Tjoapack Netherlands B.V., Nieuwe Donk 9, 4879 AC Etten-Leur, The Netherlands.

8. Registration/licence holder:

Dafra Pharma GmbH, Mühlenberg 7, 4052 Basel, Switzerland.

9. Date of revision of the text: October 2019.

FOLHETO INFORMATIVO PARA O PACIENTE

ARTESIANE® 40 mg

Supositório gel para administração rectal

1. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA:

Cada supositório gel contém 40 mg de beta-Artemeter (Artemeter) dissolvido em óleo de soja. Lista completa de excipientes, ver secção 5.

2. FORMA FARMACÉUTICA:

Um blister de supositórios gel embalado numa caixa de cartão com um folheto informativo.

3. PROPRIEDADES CLÍNICAS:

3.1 Indicações terapêuticas:

O supositório gel Artesiane® (Artemeter) está indicado para o tratamento curativo de todas as formas de malária nas crianças, causadas por todas as formas de plasmódios, incluindo múltiplos *P. falciparum* resistentes a fármacos. Este fármaco foi desenvolvido para o tratamento de emergência da malária aguda. As mães podem administrar o supositório gel (40 mg) aos seus filhos, se não houver assistência médica disponível. É o que se passa muitas vezes nas zonas rurais, onde há poucos médicos e a malária é comum.

3.2 Posologia e método de administração:

O supositório gel Artesiane® foi especialmente concebido para administração em crianças e bebés. A dose depende da gravidade da doença e do estado clínico do doente. Em geral, o supositório gel Artesiane® deve ser utilizado em bebés e crianças quando os vômitos se apresentem como um sintoma proeminente de malária, ou em caso de redução dos níveis de consciência, ou em estados comatosos. Em princípio, o supositório gel deve ser administrado até o doente recuperar os sentidos ou ser capaz de aceitar outras formas de dosagem.

- Dose de ataque: No primeiro dia deve ser administrado um mínimo de 4 mg/kg.

- Dose de manutenção: No segundo dia e seguintes deverá ser administrada o equivalente a metade da dose de ataque durante um mínimo de 4 dias. Quando o estado do doente o permitir, poderão ser administradas outras formas de terapias, por ex. injeção intramuscular de Artesiane® (Artemeter 20mg/ml), suspensão oral Co-Artesiane® (Artemeter-Lumefantrina), ou outras terapias combinadas com base na artemisinina.

Nota: é essencial uma série terapêutica completa de cinco dias para evitar o reaparecimento. Na malária grave poderá ser necessário aumentar a dose de ataque e/ou prolongar a duração do tratamento para sete dias (se a parasitemia não desaparecer logo nos primeiros dias). O supositório gel Artesiane® deve ser administrado de acordo com o peso do doente. Em princípio, é suficiente uma única dose diária. O supositório gel Artesiane® deve ser introduzido no ânus e empurrado para dentro do recto. Isto é facilmente conseguido, logo que o supositório gel é empurrado de

forma a atravessar o esfínter rectal.

Administração: Lave as mãos com água e sabão antes e depois de administrar este medicamento. Lubrifique a ponta do supositório com água ou uma geleia solúvel em água e humedeça com água a zona rectal. Introduza com o dedo o supositório até este passar o esfínter rectal. Se não for suficientemente introduzido, o supositório poderá sair. Mantenha o doente deitado durante 10 a 15 minutos para evitar que o supositório seja empurrado para fora. As mães devem certificarse de que a criança não evaca prematuramente o supositório gel.

A dosagem para crianças e bebés é a seguinte:

Peso da criança	Dose: 4mg/kg	Número de supositórios gel no 1.º dia	Manutenção do 2.º ao 5.º dia
5-9 kg	20-36 mg	1 supositório gel (40 mg)	1 supositório gel
10-19 kg	40-76 mg	2 supositório gel (80 mg)	1 supositório gel
20-29 kg	80-116 mg	3 supositório gel (120 mg)	2 supositório gel

3.3 Contra-indicações:

O Artemeter é contra-indicado nos doentes hipersensíveis ao artemeter (embora esta situação ainda não tenha sido registada) e/ou a qualquer dos seus excipientes. Portanto, não existem contraindicações definitivas relativas ao uso de Artemeter nas crianças.

3.4 Avisos especiais e precauções de utilização:

A eliminação rápida dos parasitas é essencial na malária grave e os derivados da artemisinina (artemeter) conseguem-no pelo facto de serem os esquizonticidas de ação mais rápida. Na malária cerebral ou complicada, é necessária uma terapia geral de apoio. Resistência e reaparecimento: Não foi observada resistência dos plasmódios ao Artemeter. Também é pouco provável a sua ocorrência, tendo em conta o mecanismo específico de ação, que é muito citotóxico para os plasmódios (abertura de uma ponte peróxido e fenômenos oxidativos resultantes da ação do oxigénio atómico). É por vezes observada uma aparente resistência, mas esta deve-se sobretudo à subdosagem e a múltiplas estirpes de plasmódios que se desenvolvem em momentos diferentes no mesmo doente. Em estudos controlados, o reaparecimento não ultrapassa os 3%. No caso de reaparecimento (real ou aparente), é aconselhável um novo tratamento de cinco dias com Artemeter, com início imediato.

3.5 Interacções com outros produtos medicinais:

Não foram detectadas interacções medicamentosas negativas. O Artemeter potencia a actividade antimalárica de outros fármacos antimaláricos.

3.6 Gravidez e lactação:

O uso de Artemeter não é aconselhado durante a gravidez, em especial durante o primeiro trimestre. Dado o risco elevado da malária durante a gravidez, para a mãe e para o feto, o médico responsável deve considerar como essencial o uso de Artemeter, em especial nos casos de malária cerebral. O Artemeter é provavelmente excretado no leite materno em pequenas concentrações, mas não foram realizados estudos específicos.

3.7 Efeitos indesejáveis:

O supositório gel Artesiane® é geralmente bem tolerado. A observação de irritação local no caso da aplicação rectal é rara. Foram registados alguns efeitos secundários com o uso de Artemeter. O ligeiro aumento nas transaminases e a redução na contagem de reticulócitos são raros e normalmente passageiros. Observou-se uma redução da frequência sinusal, sem alterações do ECG. O Artemeter não afecta a fase de repolarização (intervalo PR [QTc]) do ECG. Foram relatadas queixas de dores abdominais passageiras, zumbido nos ouvidos e diarréia, com terapia de dosagem elevada, embora não tenha sido ainda estabelecida uma relação causal directa.

3.8 Sobredosagem:

Não excede a dose prescrita. Não se conhece nenhum antídoto específico. No caso de uma sobredosagem severa e acidental, é recomendado um tratamento sintomático num centro especializado.

4. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS:

Classe farmacológica: Fármaco antimalárico. Artemeter é o mais activo dos derivados da artemisinina, uma nova classe de fármacos antimaláricos. O composto artemisinina é extraído da planta *Artemisia Annua* e o Artemeter é preparado de forma semi-sintética.

4.1 Propriedades farmacodinâmicas:

O Artemeter actua essencialmente como um esquizonticida sanguíneo. A presença da ponte endoperóxido (que gera oxigénio atómico e radicais livres, que são muito citotóxicos para os plasmódios) parece ser essencial para a sua actividade antimalárica. A inibição da síntese proteica enquanto mecanismo de ação básico foi sugerida em estudos que mostram alterações morfológicas nos ribossomas, assim como no retículo endoplasmático. As alterações morfológicas das membranas parasíticas induzidas pelo Artemeter foram relatadas em diversos estudos. Estas alterações podem resultar da ação dos radicais livres, combinada com os fenómenos oxidativos que ocorrem após o início da função peroxida.

Supositório gel Artesiane® e o seu mecanismo de actividade: O supositório gel consiste numa mistura de gelatina, glicerina e água que cria uma parede fina firme na qual o medicamento é dissolvido em óleo. Após a administração rectal (e, em geral, após o contacto com água) a parede da cápsula dissolve-se e desintegra-se, libertando o fármaco na mucosa rectal. O Artemeter é absorvido na mucosa rectal e o medicamento é levado para a circulação venosa sistémica, evitando assim o efeito da primeira passagem no fígado. A absorção rectal de Artemeter depende de diversos factores: o contacto entre o medicamento e a parede rectal deve ser intrínseco, antes de se poder dar a absorção rectal. O supositório gel também tem de ser mantido em contacto intrínseco com a parede rectal, para que a desintegração da cápsula se possa verificar. Em geral, a absorção pela parede rectal é reduzida em comparação com a terapia oral, pelo que é necessária uma dose mais elevada para conseguir o efeito desejado. É o que se pode observar nas dosagens recomendadas indicadas.

4.2 Propriedades farmacocinéticas:

O Artemeter administrado por via oral é rapidamente absorvido, alcançando níveis terapêuticos em 60 minutos. Também é formado o metabolito dihidroartemisinina, com níveis plasmáticos semelhantes ao Artemeter. A biodisponibilidade das fórmulas orais é de cerca de 50%. Após o Artemeter (dissolvido em óleo) ser exposto à mucosa rectal, a absorção é rápida e atinge em pouco tempo níveis plasmáticos equivalentes aos obtidos com a terapia oral para a mesma dosagem. O Artemeter é metabolizado no fígado no produto desmetilizado di-hidroartemisinina (DHA). Este DHA também actua como agente antimalárico. A eliminação do composto parental e do metabolito principal é rápida, com semividas que variam entre 2 e 4 horas. A ligação do composto às proteínas plasmáticas é variável nas diversas espécies estudadas. No homem é de cerca de 50%. Constatouse que a distribuição do radioactivo específico marcado com artemeter era idêntica no plasma e nas células.

5. PROPRIEDADES FARMACÉUTICAS:

Excipientes: óleo de soja refinado, glicerina, gelatina, água.

Precauções especiais para o armazenamento: Conservar a temperatura inferior a 30°C, na embalagem original. Proteger da humidade. Manter longe do alcance e da vista das crianças. Não use este medicamento se a data de validade impressa na embalagem (Exp.) tiver passado. A data refere-se ao último dia do mês.

Artesiane® supogel é um medicamento sujeito a receita médica.

6. Nome do fabricante:

A.R.C.O. - Chemie GmbH, Wetterstrasse 33-37, 58313 Herdecke, Alemanha.

7. Embalado por:

Tjoapack Netherlands B.V., Nieuwe Donk 9, 4879 AC Etten-Leur, Holanda.

8. Proprietário de registo/licença:

Dafra Pharma GmbH, Mühlenberg 7, 4052 Basel, Suíça.

9. Data da última revisão:

Outubro de 2019.

SARTSUP40B-LO

Printproof

ATTENTION!

We need an approved proof before we can start the production.

Please fill in this form in clear writing.

Date:	09-12-2019	Proof no.: 1
Order no.:	376092	
Item no. Code:	60004211/SARTSUP40B-LO Artesiane 40 mg	
Article no. Dobber:	C03959	
Size:	148 x 520 mm	
Folded:	148 x 33 mm	
Print color(s)		
Front:	Black	
Back:	Black	
Square (oversteek):	-	
Optical code:	-	
Pharma code:	-	
Font:	-	
Font size:	-	
Leading:	-	

**DOBBER | HEALTHCARE
LEAFLETS**

Dobber Healthcare Leaflets BV
Westerwerf 13

1911 JA Uitgeest

Phone +31 (0)251 31 19 50

E-mail: info@dobberpharma.com

www.dobberhealthcare.com

To be filled in by client

Approved: YES NO

Date:

Name and signature:
(This form belongs to SOP 'Werkzaamheden DTP-Studio'.)

