



Patient information leaflet  
**CO-ARTESIANE® SUSPENSION**  
(Powder for oral suspension of 180 mg of  $\beta$ -Artemether and 1080 mg of Lumefantrine / 60 ml)



### 1. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

CO-ARTESIANE® is an Artemether based Combination Therapy (ACT) which contains two medicaments active against malaria parasites: Artemether/Lumefantrine powder for 60 ml suspension, containing a fixed dose combination of 180 mg of  $\beta$ -Artemether and 1080 mg of Lumefantrine. Used excipients: Saccharose, Microcrystalline cellulose, Citric acid, Xanthan gum, Methyl-p-hydroxybenzoate, Propyl-p-hydroxybenzoate, Silicon Oxide, Coconut flavour.

### 2. PHARMACEUTICAL FORM

CO-ARTESIANE® is a dry powder for oral suspension which contains two active ingredients called Artemether ( $\beta$ -Artemether) and Lumefantrine. Each cardboard box contains 1 glass bottle containing Artemether and Lumefantrine in a dry powder mixture for making up a suspension with water. After adding water to the mark point and vigorously shaking the mixture, a yellow suspension with a pleasant sweet coconut taste is formed. Each packaging contains a package leaflet and a graded beaker with marks at 1 ml intervals and 5 ml intervals.

**Other pharmaceutical form:** Artemether/Lumefantrine powder for 120 ml suspension, containing a fixed dose combination of 360 mg of  $\beta$ -Artemether and 2160 mg of Lumefantrine.

### 3. CLINICAL PARTICULARS

**3.1 Therapeutic indications:** CO-ARTESIANE® is indicated for the treatment of uncomplicated malaria in children, caused by all forms of Plasmodium including severe malaria caused by multiple drug resistant strains of P. falciparum. ATC-code: P01BF01.

In case of a P. vivax malaria infection an additional treatment with primaquine may be required.

**3.2 Posology and method of administration:** CO-ARTESIANE® suspension has especially been designed for its use in children. The dose depends on the severity of the case and the clinical situation of the patient: in general 4 mg Artemether/kg body weight in combination with Lumefantrine per day.

This dose should be maintained during three consecutive days. The daily dose should be administered in one intake.

*Note: A full course therapy of three days is essential in order to avoid recrudescence. In case of vomiting within 30 minutes after intake of the suspension, the full dose should be re-administered. Vomiting within 1 hour requires repeating half the dose.*

**Making up the CO-ARTESIANE® suspension:** After opening the bottle (breaking the seal) tap water of good quality should be added and carefully brought to the mark point indicating the 60 ml level. When adding water the mixture turns yellow. After adding the water the mixture needs to be shaken vigorously until all the powder has disappeared from the bottom and a suspension has formed. The composition of the powder is such that this process will only take a few seconds. It may be necessary to readjust the volume to the 60 ml mark. This suspension is stable for several days. It is advisable to shake the bottle before use.

**Dosage scheme:**  
For each patient (based on their body weight) it will be calculated how many milliliters should be administered. A subunit of 5 ml contains 15 mg Artemether and 90 mg Lumefantrine. Daily dose = 4 mg of Artemether x body weight of the patient.  
Round of the dosage to the nearest subdivision.

PRESENTATION	WEIGHT (kg)	DAILY DOSE (ML)		
		DAY 1	DAY 2	DAY 3
Bottle of 60 ml	5	7	7	7
	6	8	8	8
	7 - 8	10	10	10
	9 - 10	13	13	13
	11 - 12	15	15	15
	13 - 14	18	18	18
Bottle of 120 ml	15 - 17	22	22	22
	18 - 20	25	25	25
	21 - 23	29	29	29
	24 - 26	33	33	33
	17 - 29	37	37	37
	30	40	40	40

A further course of CO-ARTESIANE® may be necessary if the malaria infection returns (relapse) or if re-infection with a different strain of Plasmodium parasites occurs after having been cured.

### 3.3 Contraindications:

- CO-ARTESIANE® is contra-indicated in
- Individuals hypersensitive to Artemether, Lumefantrine or any of the other ingredients of this medication.
  - First trimester of pregnancy.
  - Other than this, there are no strict contra-indications for the use in children.
  - Patients who are taking any drug which is metabolised by the cytochrome enzyme CYP2D6 (e.g. flecainide, metoprolol, imipramine, amitriptyline, clomipramine).
  - Patients with a family history of sudden death or of congenital prolongation of the QTc interval on electrocardiograms, or with any other clinical condition known to prolong the QTc interval.
  - Patients with a history of symptomatic cardiac arrhythmias or with clinically relevant bradycardia or with congestive cardiac failure accompanied by reduced left ventricle ejection fraction.
  - Patients with disturbances of electrolyte balance eg hypokalaemia or hypomagnesaemia
  - Patients taking drugs that are known to prolong the QTc interval. These drugs include:
    - Antiarrhythmics of classes IA and III (such as amiodarone, disopyramide, flecainide, procainamide and quinidine).
    - Neuroleptics, antidepressive agents.
    - Certain antibiotics including some agents of the following classes: macrolides and quinolones.
    - Imidazole and triazole antifungal agents.
    - Certain non-sedating antihistamines (terfenadine, astemizole).
    - Cisapride.

**3.4 Special warnings and precautions for use:** In case other medicines are taken or other medical problems are present, mention it to your doctor. It is essential for patients to complete the full 3 days of treatment to avoid recrudescence. In case of complicated malaria, general medical supportive care should be provided to the patient.

**3.5 Interactions with other medicinal products:** With other medicinal products:

Specific negative drug – drug interactions have not been observed and reported. Artemether : Artemether potentialises the antimalarial activity of other antimalarials.

Lumefantrine : Lumefantrine belongs to a chemical class of compounds that includes mefloquine and halofantrine. They can influence the ECG pattern. Attention should be paid to patients previously treated with these antimalarials. Nevertheless, no correlation has been found between QTc interval prolongation and plasma concentrations of Lumefantrine, caution is still advised in patients who are taking drugs that are known to prolong the QT interval or who are predisposed to cardiac arrhythmias. However, there is no clear evidence that co-administration with these drugs would be harmful. With CYP450 enzymes: Lumefantrine was found to inhibit CYP2D6 and therefore co-administration of CO-ARTESIANE® with drugs that are metabolised by this isoenzyme is contraindicated.

**3.6 Pregnancy and lactation: Pregnancy:** Use of the product is contraindicated in the first trimester of pregnancy, because it was shown in animal models that artemether can cause serious birth defects. During the second and the third trimester, use of the product is not recommended unless, in the doctor's opinion, the benefits to the mother outweigh the risks to the foetus, as is often encountered with complicated and cerebral malaria. No cases of human embryotoxicity or teratogenicity have been reported for the combination Artemether/Lumefantrine so far. Since CO-ARTESIANE® has been designed for its use in children it is unlikely that this problem arises. **Breastfeeding:** CO-ARTESIANE® should not be taken during breast-feeding. Due to the long elimination half-life of lumefantrine, it is recommended that breast-feeding does not take place for at least a week after stopping treatment with an artemether/lumefantrine combination. Since CO-ARTESIANE® has been designed for its use in children it is unlikely that this problem arises.

**3.7 Effects on ability to drive and to use machines:** Not applicable

**3.8 Undesirable effects:** The disease is characterised by unpleasant symptoms and these should not be confused with side effects of the drug. In general side effects with this medication are minimal. Undesirable effects for Artemether are generally rare at the therapeutic dose. In rare cases, however, slight changes in haematological values have been seen, including a reduction in the number of reticulocytes as well as a slight increase in transaminases. These signs, however, do not generally give rise to any noticeable clinical manifestations. In rare cases, a slight, but transient reduction in sinus heart rate has been observed. The QTc interval is not affected. Abdominal cramps and mild diarrhoea have been reported at elevated doses. These symptoms are transient. Lumefantrine belongs to a chemical class of compounds that includes mefloquine and halofantrine. Halofantrine can cause abdominal pain, diarrhoea, vomiting, rash, headache, itching and elevated liver enzymes. The most dangerous side effect is cardiac arrhythmias: halofantrine causes significant QT prolongation, and this effect is seen even at standard doses. There have been rare reports of serious ventricular dysrhythmias, sometimes fatal. In general, with lumefantrine, these affects have not been observed. Common

36281C

adverse events reported with artemether and lumefantrine combination included headache, dizziness, sleep disorder, abdominal pain, anorexia, diarrhoea, vomiting, nausea, palpitation, cough, arthralgia, myalgia, pruritus, rash, asthenia and fatigue. Rare adverse effects reported with artemether and lumefantrine combination included somnolence, involuntary muscle contractions, paraesthesia, hypoaesthesia, abnormal gait, ataxia and hypersensitivity.

**3.9 Overdose:** The recommended dose should not be exceeded. In case of accidental overdose, emergency symptomatic treatment (in a specialized facility) is recommended. ECG and blood potassium levels (kaliemia) should be monitored.

### 4. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

Pharmacotherapeutical class: Antimalarial drug. Artemether ( $\beta$ -Artemether) is the most active derivative of the Artemisinins, a new class of antimalarial drugs derived from Artemisinin. The latter compound is extracted from the plant Artemisia Annua and artemether is prepared semi synthetically. Lumefantrine is a synthetic aryl amino alcohol similar to mefloquine and halofantrine.

In their combination, the drug Artemether kills the parasites very fast and potentiates the effects of the second drug Lumefantrine. This combination therapy permits a shorter duration of treatment, thereby improving compliance. The theoretical risk for drug resistance is significantly reduced by using combination therapy.

### 5. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

**5.1 Shelf life:** 2 years.

**5.2 Special precautions for storage:** CO-ARTESIANE® bottles should be stored out of direct sunlight, at room temperature below 30°C. In a closed bottle CO-ARTESIANE® powder is stable. After reconstitution, the suspension should be used within a period of maximum 4 weeks. Longer conservation is not recommended. Keep out of reach and sight of children.

CO-ARTESIANE® is a prescription only medicine.

**6. NAME OF MANUFACTURER:** MPF bv, Appelhof 13, 8465 RX Oudehaske, The Netherlands.

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

**8. DATE OF REVISION OF THE TEXT:** June 2017.

Notice pour le public

### CO-ARTESIANE® SUSPENSION

(Poudre pour suspension orale de 180 mg de  $\beta$ -Artéméthér et 1080 mg de Luméfántrine / 60 ml)

### 1. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

CO-ARTESIANE® est un Traitement Combiné à base d'Artéméthér (TCA) qui contient deux médicaments actifs contre les parasites du paludisme: Artéméthér/Luméfántrine en poudre pour 60 ml de suspension, contenant une dose combinée fixe de 180 mg de  $\beta$ -Artéméthér et 1080 mg de Luméfántrine.

Excipients: saccharose, cellulose microcristalline, acide citrique, gomme xanthane, p-hydroxybenzoate de méthyle, p-hydroxybenzoate de propyle, oxyde de silice, arôme de noix de coco.

### 2. PRESENTATION PHARMACEUTIQUE

CO-ARTESIANE® est une poudre sèche destinée à la préparation d'une suspension à usage oral, qui contient deux ingrédients actifs: l'artéméthér ( $\beta$ -artéméthér) et la luméfántrine.

Chaque boîte en carton contient 1 flacon en verre contenant de l'artéméthér et de la luméfántrine dans un mélange de poudre sèche pour la préparation d'une suspension à usage oral après addition d'eau. Après addition d'eau jusqu'au repère et agitation vigoureuse du mélange, une suspension jaune au parfum agréable de noix de coco se forme.

Chaque emballage contient une notice avec les instructions d'usage ainsi qu'une mesure graduée, subdivisée en unités de 1 ml et de 5 ml.

Autres forme pharmaceutique: Artéméthér/Luméfántrine en poudre pour 120 ml de suspension, contenant une dose combinée fixe de 360 mg de  $\beta$ -Artéméthér et 2160 mg de Luméfántrine.

### 3. DONNEES CLINIQUES

**3.1 Indications thérapeutiques:** CO-ARTESIANE® est recommandée chez les enfants dans le traitement du paludisme simple causé par toutes les formes de Plasmodium, y compris les souches pharmaco résistantes de P. falciparum. Code ATC: P01BF01.

En cas d'infection par P. vivax, un traitement supplémentaire par primaquine peut s'avérer nécessaire.

**3.2 Posologie et mode d'administration:** CO-ARTESIANE® suspension a été conçue spécialement pour les enfants. Le dosage dépend de la sévérité du cas et de l'état clinique du patient : en général 4 mg d'artéméthér/kg de poids corporel en association avec de la luméfántrine par jour.

Cette dose sera prise pendant trois jours consécutifs. La dose journalière est administrée en une seule prise.

*Note: Pour éviter les rechutes, il est nécessaire d'achever le traitement total de trois jours. En cas de vomissements dans les 30 minutes suivant la prise de la suspension, la dose totale doit être réadministrée. En cas de vomissements dans l'heure suivant la prise, une demi-dose doit être réadministrée.*

**Préparation de la suspension de CO-ARTESIANE® :** Après ouverture du flacon (en brisant le sceau), ajouter de l'eau d'une bonne qualité jusqu'au repère indiquant 60 ml. À l'adjonction d'eau, le mélange prend la couleur jaune. Après adjonction de l'eau, secouer vigoureusement le flacon pour s'assurer de la mise en suspension de toute la quantité de poudre présente. La composition de la poudre est telle que ce procédé ne demande que quelques secondes. Rectifier, au besoin, le niveau en ajoutant de l'eau jusqu'au repère de 60 ml. Cette suspension est stable pendant plusieurs jours. Il est conseillé de secouer le flacon avant chaque utilisation.

**Schéma posologique:** Pour chaque patient (en fonction de son poids), il sera nécessaire de calculer la dose en millilitres à administrer.

Chaque sous-unité de 5 ml contient 15 mg d'artéméthér et 90 mg de luméfántrine.

Dose journalière = 4 mg d'artéméthér x poids corporel du patient. Arrondir la dose à la subdivision la plus proche.

PRÉSENTATION	POIDS (kg)	DOSE JOURNALIÈRE (ML)		
		JOUR 1	JOUR 2	JOUR 3
Flacon de 60 ml	5	7	7	7
	6	8	8	8
	7 - 8	10	10	10
	9 - 10	13	13	13
	11 - 12	15	15	15
	13 - 14	18	18	18
Flacon de 120 ml	15 - 17	22	22	22
	18 - 20	25	25	25
	21 - 23	29	29	29
	24 - 26	33	33	33
	17 - 29	37	37	37
	30	40	40	40

Un traitement supplémentaire par CO-ARTESIANE® peut s'avérer nécessaire si le paludisme se manifeste à nouveau (rechute) ou en cas de nouvelle infection par une souche différente de Plasmodium après la guérison.

**3.3 Contre-indications:** CO-ARTESIANE® est contre-indiquée dans les cas suivants :

- Personnes hypersensibles à l'artéméthér, la luméfántrine ou tout autre ingrédient de ce médicament.
- Premier trimestre de la grossesse.
- Sinon, il n'existe pas de contre-indications strictes pour l'usage chez l'enfant.
- Patients prenant un médicament métabolisé par l'enzyme cytochrome CYP2D6 (fécainide, métoprolol, imipramine, amitriptyline, clomiprine, par exemple).
- Patients possédant des antécédents familiaux de mort subite ou d'allongement congénital de l'intervalle QTc lors d'électrocardiogrammes ou atteints de toute autre affection clinique allongeant l'intervalle QTc.
- Patients présentant des antécédents d'arythmies cardiaques symptomatiques ou atteints de bradycardie cliniquement pertinente ou d'insuffisance cardiaque congestive accompagnée d'une réduction de la fraction d'éjection du ventricule gauche.
- Patients présentant des troubles de l'équilibre électrolytique (hypokaliémie ou hypomagnésémie, par exemple)
- Patients prenant des médicaments connus pour leur effet d'allongement de l'intervalle QTc. Ces médicaments incluent :
  - Les anti-arythmiques des classes IA et III (tels que l'amiodarone, le disopyramide, le flecainide, le procainamide et la quinidine).
  - Les neuroleptiques, les antidépresseurs.
  - Certains antibiotiques, y compris certains agents des classes suivantes : macrolides et quinolones.
  - Les antifongiques imidazole et triazole.
  - Certains antihistaminiques non sédatifs (terféfadine, astémizole).
  - Le cisapride.

**3.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi:** Si vous prenez d'autres médicaments ou souffrez d'autres



Druckproef: 1<sup>o</sup> proof  
Datum: 06-07-17

Formplano: 150x420  
Form.gev.: 150x26,25

Kleur: zwart  
2D code: 36281C

problemas médicos, sinalize-le à votre médecin. Afin d'éviter toute rechute, il est essentiel que les patients achèvent la totalité du traitement de 3 jours. En cas de paludisme compliqué, des soins médicaux généraux de soutien doivent être fournis au patient.

**3.5 Interactions avec d'autres médicaments:** Avec d'autres produits médicinaux: Aucune interaction médicamenteuse négative spécifique n'a été observée ni signalée. Artéméter : l'artéméter potencialise l'effet d'autres antipaludiques. Luméfantrina : la luméfantrina appartient à une classe chimique de composés comprenant la méfloquina et l'halofantrina. Ceux-ci peuvent influencer le tracé de l'électrocardiogramme. Les patients précédemment traités par ces antipaludiques nécessitent une attention particulière. Néanmoins, aucune corrélation n'a été constatée entre l'allongement de l'intervalle QTc et les concentrations plasmatiques de luméfantrina. La prudence reste de mise chez les patients qui prennent des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT ou qui sont prédisposés aux arythmies cardiaques. Toutefois, il n'existe pas de preuve évidente que l'administration simultanée de ces médicaments soit nocive. Avec les enzymes CYP450 : La luméfantrina inhibe la CYP2D6. Par conséquent, il est contre-indiqué d'administrer CO-ARTESIANE® simultanément à des médicaments métabolisés par cette isoenzyme.

**3.6 Grossesse et allaitement:** **Grossesse:** L'utilisation de ce produit est contre-indiquée au cours du premier trimestre de la grossesse, car il a été prouvé dans des modèles animaux que l'artéméter peut provoquer des anomalies congénitales graves. Au cours des deuxième et troisième trimestres, l'utilisation du produit n'est pas conseillée sauf si, selon l'avis du médecin, les bénéfices pour la mère l'emportent sur les risques pour le fœtus, comme c'est souvent le cas lors de paludisme cérébral et de paludisme compliqué. Aucun cas d'embryotoxicité ou de tératogénicité n'a été signalé jusqu'à présent chez l'homme pour la combinaison d'artéméter et de luméfantrina. Comme CO-ARTESIANE® a été conçue pour les enfants, il est peu probable que ce problème survienne. **Allaitement:** CO-ARTESIANE® ne sera pas prise en période d'allaitement. Compte tenu de la demie d'élimination prolongée de la luméfantrina, il est conseillé d'attendre une semaine au moins après l'arrêt du traitement par une association artéméter/luméfantrina avant de reprendre l'allaitement. Comme CO-ARTESIANE® a été conçue pour les enfants, il est peu probable que ce problème survienne.

**3.7 Effets sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines:** Non applicable.

**3.8 Effets indésirables:** La maladie se caractérise par des symptômes désagréables qui ne doivent pas être confondus avec les effets secondaires du médicament. En général, les effets secondaires de ce médicament sont minimes. Les effets indésirables provoqués par l'artéméter sont généralement rares aux doses thérapeutiques. Dans de rares cas, cependant, de légères modifications des valeurs hématologiques ont été observées, y compris une diminution du nombre de réticulocytes ainsi qu'une légère augmentation des transaminases. Toutefois, ces signes ne donnent généralement pas lieu à des manifestations cliniques perceptibles. Dans de rares cas, une diminution légère mais transitoire de la fréquence cardiaque a été observée. L'intervalle QTc n'est pas modifié. Des crampes abdominales et une diarrhée légère ont été signalées à des doses élevées. Ces symptômes sont transitoires. La luméfantrina appartient à une classe chimique de composés incluant la méfloquina et l'halofantrina. L'halofantrina peut provoquer des douleurs abdominales, de la diarrhée, des vomissements, une éruption cutanée, des maux de tête, des démangeaisons et une augmentation des enzymes hépatiques. Les arythmies cardiaques sont l'effet secondaire le plus grave : l'halofantrina provoque un allongement significatif de l'intervalle QT. Cet effet est observé même aux doses standard. Quelques rares cas de dysrythmie ventriculaire grave, parfois mortels, ont été signalés. Dans l'ensemble, ces effets n'ont pas été observés avec la luméfantrina.

Les effets indésirables courants signalés avec la combinaison d'artéméter et de luméfantrina incluent : maux de tête, vertiges, troubles du sommeil, douleurs abdominales, anorexie, diarrhée, vomissements, nausées, palpitations, toux, arthralgie, myalgie, prurit, éruption cutanée, asthénie et fatigue. Les effets indésirables rares signalés avec la combinaison d'artéméter et de luméfantrina incluent : somnolence, contractions musculaires involontaires, paresthésie, hypoesthésie, démarche anormale, ataxie et hypersensibilité.

**3.9 Surdosage:** La dose recommandée ne doit pas être dépassée. En cas de surdosage accidentel, un traitement symptomatique d'urgence (dans un établissement spécialisé) est conseillé. L'électrocardiogramme et le taux de potassium sanguin (kaliémie) doivent être surveillés.

#### 4. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

Classe pharmacothérapeutique: Antipaludique. De tous les dérivés de l'artémisinine, une nouvelle classe d'antipaludiques, l'artéméter (β-artéméter) est le plus actif. L'artémisinine, elle-même, est extraite de la plante Artemisia annua. L'artéméter est un produit semi-synthétique. La luméfantrina est un alcool amino aryl synthétique similaire à la méfloquina et à l'halofantrina. Grâce à cette association, l'artéméter tue les parasites très rapidement et potencialise les effets du second médicament, la luméfantrina. Ce traitement combiné permet de raccourcir la durée du traitement et, ce faisant, d'améliorer son respect par le patient. L'administration d'un traitement combiné réduit de manière significative le risque théorique de résistance au médicament.

#### 5. PARTICULARITÉS PHARMACEUTIQUES

**5.1 Durée de conservation:** 2 ans.

**5.2 Précautions particulières de conservation:** Les flacons de CO-ARTESIANE® sont à stocker à l'abri des rayons directs du soleil, à une température ambiante inférieure à 30°C. La poudre de CO-ARTESIANE® est stable à condition d'être conservée dans un flacon fermé. Après reconstitution, la suspension doit être utilisée dans un délai maximum de 4 semaines. Une conservation plus longue n'est pas recommandée. Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

**CO-ARTESIANE® est un médicament délivré uniquement sur ordonnance.**

**6. NOM DU FABRICANT:** MPF bv, Appelhof 13, 8465 RX Oudehaske, Les Pays-Bas.

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

**8. DATE DE LA DERNIÈRE REVISION DU TEXTE:** Juin 2017.

Folheto informativo para o paciente

#### SUSPENSÃO CO-ARTESIANE®

(Pó para suspensão oral de 180 mg de β-Arteméter e 1080 mg de Lumefantrina / 60 ml)

#### 1. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

CO-ARTESIANE® é uma Terapêutica Combinada à base de Arteméter (TCA), que contém dois medicamentos ativos contra os parasitas da malária: Pó de Arteméter/Lumefantrina para suspensão de 60 ml, contendo uma combinação de dose fixa 180 mg de β-Arteméter e 1080 mg de Lumefantrina.

Excipientes utilizados: sacarose, celulose microcristalina, ácido cítrico, goma xantana, metil-p-hidroxibenzoato, propil-p-hidroxibenzoato, dióxido de silício, aroma de coco.

#### 2. FORMA FARMACÊUTICA

CO-ARTESIANE® é um pó seco para suspensão oral, que contém dois ingredientes ativos, chamados Arteméter (β-Arteméter) e Lumefantrina. Cada caixa de cartão contém 1 frasco de vidro com Arteméter e Lumefantrina numa mistura de pó seco para constituir uma suspensão com água. Após adicionar água até à marca e agitar vigorosamente a mistura, forma-se uma suspensão amarela com um sabor agradável e doce a coco. Cada embalagem contém um folheto informativo e um medidor graduado com marcas a intervalos de 1 ml e 5 ml. Outras formas farmacêuticas: Pó de Arteméter/lumefantrina para suspensão de 120 ml, contendo uma combinação de dose fixa 360 mg de β-Arteméter e 2160 mg de Lumefantrina.

#### 3. PROPRIEDADES CLÍNICAS

**3.1 Indicações terapêuticas:** CO-ARTESIANE® está indicado para o tratamento da malária não complicada em crianças, causada por todas as formas de Plasmodium, incluindo a malária grave causada por estirpes multirresistentes de P. falciparum. Código ATC: P01BF01.

Em caso de uma infecção de malária causada por P. vivax, pode ser necessário um tratamento adicional com primaquina.

**3.2 Posologia e método de administração:** A suspensão CO-ARTESIANE® foi especificamente concebida para ser utilizada em crianças. A dose depende da gravidade do caso e da situação clínica do paciente: em geral 4 mg de Arteméter/kg de peso corporal, por dia, em combinação com Lumefantrina.

Esta dose deve manter-se por três dias consecutivos.

A dose diária deve ser administrada em uma ingestão.

*Nota: é essencial uma série terapêutica completa de três dias para evitar o reaparecimento. Em caso de vômito no prazo de 30 minutos após a ingestão da suspensão, deve voltar a administrar-se a dose completa. Em caso de vômito no intervalo de 1 hora após a toma, é necessária a repetição de metade da dose.*

**Preparar a suspensão CO-ARTESIANE®:** Depois de abrir o frasco (quebrando o selo), deve adicionar-se cuidadosamente água da torneira, de boa qualidade, até à marca que indica o nível de 60 ml. Ao adicionar água, a mistura fica amarela. Após adicionar a água, mistura precisa de ser agitada vigorosamente até que todo o pó tenha desaparecido do fundo e se tenha formado uma suspensão. A composição do pó faz com que este processo apenas demore alguns segundos. Poderá ser necessário reajustar o volume para a marca dos 60 ml. A suspensão é estável durante alguns dias.

Recomendamos que o frasco seja agitado antes da utilização.

36281C

#### Esquema de dosagem:

Será calculado quantos mililitros serão administrados a cada paciente (com base no respectivo peso corporal).

Uma subunidade de 5 ml contém 15 mg de Arteméter e 90 mg de Lumefantrina.

Dose diária = 4 mg de Arteméter x Peso corporal do paciente.

Arredondar a dosagem para a subdivisão mais próxima.

APRESENTAÇÃO	PESO (kg)	DOSE DIÁRIA (ML)		
		DIA 1	DIA 2	DIA 3
Frasco de 60 ml	5	7	7	7
	6	8	8	8
	7 - 8	10	10	10
	9 - 10	13	13	13
	11 - 12	15	15	15
Frasco de 120 ml	13 - 14	18	18	18
	15 - 17	22	22	22
	18 - 20	25	25	25
	21 - 23	29	29	29
	24 - 26	33	33	33
	17 - 29	37	37	37
	30	40	40	40

Pode ser necessária uma série adicional de CO-ARTESIANE® caso a infecção de malária regresse (recidiva) ou ocorra nova infecção com uma estirpe diferente de parasitas Plasmodium após a cura.

**3.3 Contra-indicações:** CO-ARTESIANE® está contra-indicado em

- Pessoas hipersensíveis a Arteméter, Lumefantrina ou a qualquer dos outros componentes deste medicamento.
- Primeiro trimestre da gravidez.
- Para além destas, não há contra-indicações estritas para a utilização em crianças.
- Doentes que estejam a tomar qualquer fármaco que seja metabolizado pela enzima CYP2D6 do citocromo (por ex. flecaína, metoprolol, imipramina, amitriptilina, clomipramina).
- Doentes com história familiar de morte súbita ou prolongamento congénito do intervalo QTc em electrocardiogramas, ou com qualquer outra patologia que se saiba prolongar o intervalo QTc.
- Doentes com história de arritmias cardíacas sintomáticas ou com bradicardia clinicamente relevante, ou com insuficiência cardíaca congestiva acompanhada de fracção reduzida da ejeção do ventrículo esquerdo.
- Doentes com perturbações do equilíbrio electrolítico, por ex. hipocalcemia ou hipomagnesemia.
- Doentes a tomarem fármacos que se saiba prolongarem o intervalo QTc. Estes fármacos incluem:

- Antiarrítmicos das classes IA e III (tais como a amiodarona, disopirâmida, flecaína, procainamida e quinidina).
- Neurolépticos, agentes antidepressivos.
- Certos antibióticos, incluindo alguns agentes das seguintes classes: macrólidos e quinolonas.
- Agentes antifúngicos imidazol e triazol.
- Certos anti-histaminicos não sedativos (terfenadina, astemizol).
- Cisaprida.

**3.4 Avisos especiais e precauções de utilização:** No caso de administração de outros medicamentos ou caso estejam presentes outros problemas médicos, fale com o seu médico.

É essencial que os doentes completem os 3 dias completos de tratamento para evitar o reaparecimento. Em caso de malária complicada, devem prestar-se cuidados médicos de apoio ao paciente.

**3.5 Interações com outros produtos medicinais:** Com outros medicamentos:

Fármaco negativo específico – não se observaram nem foram notificadas interações farmacológicas. Arteméter: o Arteméter potencia a actividade antimalária de outros agentes antimalária. Lumefantrina : a Lumefantrina pertence a uma classe química de compostos que inclui a méfloquina e a halofantrina. Estes podem influenciar o padrão ECG. Deve prestar-se atenção aos doentes anteriormente tratados com estes agentes antimalária. Apesar disso, não se encontrou uma correlação entre o prolongamento do intervalo QTc e as concentrações plasmáticas de Lumefantrina; aconselha-se ainda precaução em doentes que estejam a tomar fármacos que se saiba prolongarem o intervalo QTc ou que tenham predisposição para arritmias cardíacas. No entanto, não existe evidência clara de que a co-administração com estes fármacos possa ser nociva. Com enzimas do CYP450: Verificou-se que a Lumefantrina inibia a enzima CYP2D6 e, por consequente, a administração de CO-ARTESIANE® com fármacos que sejam metabolizados por esta enzima está contra-indicada.

**3.6 Gravidez e lactação:** **Gravidez:** O uso do produto está contra-indicado no primeiro trimestre da gravidez, pois foi demonstrado em modelos animais que artéméter pode causar graves defeitos congénitos. Durante o segundo e terceiro trimestres, o uso do medicamento não está recomendado a menos que, na opinião do médico, os benefícios para a mãe sejam superiores aos riscos para o feto, como é frequentemente o caso com malária complicada e cerebral. Até ao momento, não foram notificados casos de embriotoxicidade ou teratogenicidade humanas para a combinação Arteméter/Lumefantrina. Uma vez que CO-ARTESIANE® foi concebido para ser utilizado em crianças, não é provável que surja este problema. **Alimentação:** CO-ARTESIANE® não deve ser tomado durante o aleitamento. Devido à longa semivida de eliminação da lumefantrina, recomenda-se que o aleitamento não tenha lugar durante pelo menos uma semana após a interrupção do tratamento com uma combinação de artéméter/lumefantrina. Uma vez que CO-ARTESIANE® foi concebido para ser utilizado em crianças, não é provável que surja este problema.

**3.7 Efeitos na capacidade de conduzir e utilizar outras máquinas:** Não aplicável.

**3.8 Efeitos indesejáveis:** A doença caracteriza-se por sintomas desagradáveis, e estes não devem confundir-se com os efeitos secundários do fármaco. Em geral, os efeitos secundários com este medicamento são mínimos. Os efeitos indesejáveis para Arteméter são geralmente raros na dose terapêutica. Contudo, em casos raros, observaram-se ligeiras alterações nos valores hematológicos, incluindo uma redução no número de reticulócitos, bem como um ligeiro aumento nas transaminases. No entanto, estes sinais geralmente não dão origem a quaisquer manifestações clínicas perceptíveis. Em casos raros, observou-se uma ligeira mas transitória redução na frequência cardíaca sinusoidal. O intervalo QTc não é afectado. Foram notificadas câibras abdominais e diarreia ligeira com doses elevadas. Estes sintomas são transitórios.

A Lumefantrina pertence a uma classe de compostos químicos que inclui a méfloquina e a halofantrina. A halofantrina pode provocar dor abdominal, diarreia, vômitos, exantema, cefaleias, prurido e níveis elevados de enzimas hepáticas. O efeito secundário mais perigoso são as arritmias cardíacas: a halofantrina provoca um prolongamento significativo de QT e este efeito observa-se mesmo nas doses normais. Houve notificações raras de disritmias ventriculares graves, por vezes fatais. Em geral, com a lumefantrina, não se observaram estes efeitos. Os efeitos adversos frequentes notificados para a combinação de artéméter com lumefantrina incluíram dor de cabeça, tonturas, perturbações do sono, dor abdominal, anorexia, diarreia, vômitos, náuseas, palpitações, tosse, dor nas articulações, dor muscular, prurido, irritação da pele, astenia e fadiga. Os efeitos adversos raros notificados com a combinação de artéméter com lumefantrina incluíram sonolência, contrações musculares involuntárias, parestesia, hipostesia, andar anormal, ataxia e hipersensibilidade.

**3.9 Sobredosagem:** Não deve exceder-se a dose recomendada. Em caso de sobredosagem acidental, recomenda-se tratamento sintomático de emergência (em instalações especializadas). Devem monitorizarse o ECG e os níveis de potássio no sangue (caliemia).

#### 4. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

Classe farmacológica: Fármaco antimalária. Arteméter (β-Arteméter) é o derivado mais activo das Artemisininas, uma nova classe de fármacos antimalária derivados da Artemisinina. Este último composto é extraído da planta Artemisia Annua e o artéméter é preparado de forma semi-sintética. Lumefantrina é um aril amino álcool sintético, semelhante à méfloquina e à halofantrina. Na sua combinação, o fármaco Arteméter elimina os parasitas muito rapidamente e potencia os efeitos do segundo fármaco, Lumefantrina. Esta terapêutica combinada permite uma duração mais curta do tratamento, melhorando assim o cumprimento do mesmo. O risco teórico para a resistência aos fármacos é significativamente reduzido através da utilização da terapêutica combinada.

#### 5. PROPRIEDADES FARMACÊUTICAS

**5.1 Prazo de validade:** 2 anos.

**5.2 Precauções especiais para o armazenamento:** Os frascos de CO-ARTESIANE® devem conservar-se ao abrigo da luz solar directa, a uma temperatura ambiente inferior a 30°C. Num frasco fechado, o pó CO-ARTESIANE® é estável. Após reconstituição, a suspensão deve ser usada dentro de no máximo de 4 semanas. Não se recomenda uma conservação mais prolongada. Manter fora do alcance e da vista das crianças.

**CO-ARTESIANE® é um medicamento sujeito a receita médica.**

**6. NOME DO FABRICANTE:** MPF bv, Appelhof 13, 8465 RX Oudehaske, Holanda.

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

**8. DATA DA ÚLTIMA REVISÃO:** Junho 2017.

SCOARTS180C3-L0