

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

ARINATE® 60

Artesunato

1.1. Dosagem

60 mg

1.2. Forma farmacêutica

Pó, solvente e diluente para solução injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injetáveis contém 60 mg de pó de artesunato.

Cada ampola de solvente contém 1 ml de bicarbonato de sódio para injetáveis 50 mg/ml.

Cada ampola de solvente contém 5 ml de cloreto de sódio para injetáveis 9 mg/ml.

Excipientes com efeito conhecido

1 ml de solvente contém 13,81 mg (0,6 mmol) de sódio.

5 ml de diluente contém 17,71 mg (0,77 mmol) de sódio.

Lista completa de excipientes do solvente e do diluente, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó, solvente e diluente para solução injetável.

Pó de artesunato: pó branco e estéril.

Solvente: solução estéril incolor e límpida.

Diluente: solução estéril incolor e límpida.

Solução injetável reconstituída: solução límpida sem partículas visíveis.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1. Indicações terapêuticas

Arinate (artesunato), administrado por via intravenosa ou intramuscular, está indicado no tratamento da malária grave causada por *Plasmodium falciparum* em adultos e crianças.

4.2. Posologia e modo de administração

4.2.1. Posologia

Dose para adultos e crianças com peso superior a 20 kg

Arinate é administrado numa dose de 2,4 mg de artesunato por kg de peso corporal, por injeção intravenosa (IV) ou intramuscular (IM) às 0, 12 e 24 horas.

A partir daí, administração parentérica uma vez por dia até que possa ser substituída por tratamento por via oral.

Arinate deve ser administrado por um período mínimo de 24 horas (3 doses) independentemente da capacidade do doente para tolerar a medicação oral.

Após pelo menos 24 horas de administração de Arinate, e caso o doente seja capaz de tolerar a administração por via oral, o doente deve ser transferido para um ciclo completo de tratamento oral com uma combinação antimalárica adequada.

4.2.2. Populações especiais

Não são necessários ajustes da dose em doentes com compromisso renal e hepático (ver secção 4.4 e 5.2).

4.2.3. População pediátrica

Dose para crianças com peso superior a 20 kg: ver secção 4.2.1

Dose para crianças com peso inferior a 20 kg

Arinate é administrado numa dose de 3 mg de artesunato por kg de peso corporal, por injeção intravenosa (IV) ou intramuscular (IM) às 0, 12 e 24 horas.

A partir daí, administração parentérica uma vez por dia até que possa ser substituída por tratamento por via oral.

4.2.4. Modo de administração

Preparação/Cálculos

Devido à instabilidade do artesunato em solução aquosa, a solução reconstituída tem de ser administrada dentro de uma hora após a sua preparação. Consequentemente, a dose necessária de artesunato deve ser calculada:

- Para adultos e crianças com peso superior a 20 kg:
$$\text{Dose em mg} = \text{peso do doente} \times 2,4$$
- Para crianças com peso inferior a 20 kg:
$$\text{Dose em mg} = \text{peso do doente} \times 3$$

O número de frascos de artesunato necessários deve ser determinado antes de reconstituir o pó de artesunato.

Peso do doente	≤ 25 kg	26-50 kg	51-75 kg	76-100 kg
Número de frascos de Arinate 60 mg	1	2	3	4

Reconstituição da solução injetável de artesunato

Utilizando uma seringa, retirar 1 ml do solvente fornecido (bicarbonato de sódio para injetáveis) da ampola e injetar no frasco que contém o pó de artesunato.

Agitar o frasco durante vários minutos para misturar até o pó estar completamente dissolvido e a solução estar límpida. Se a solução parecer turva ou se existir um precipitado, deve ser descartada.

A solução reconstituída deve ser sempre utilizada imediatamente e deve ser descartada se não for utilizada após uma hora.

Diluição da solução de artesunato reconstituída

Após a reconstituição, a solução deve ser diluída de acordo com o método de injeção, tal como descrito abaixo.

Diluição para injeção intravenosa (IV)

Usando uma seringa, adicionar 5 ml do diluente, cloreto de sódio para injetáveis 0,9%, ao frasco que contém a solução de artesunato reconstituída. O rendimento será de 6 ml de uma solução contendo **10 mg/ml de artesunato**. Agitar bem de modo a garantir que a solução resultante se mantém límpida. Se a solução parecer turva ou se existir um precipitado, deve ser descartada.

O volume (ml) necessário para a injeção será igual à dose pretendida (mg) dividida por 10.

kg	<6	6-7	8-10	11-13	14-16	17-25	26-29	30-33	34-37	38-41	42-45	46-50
ml	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
kg	51-54	55-58	59-62	63-66	67-70	71-75	76-79	80-83	84-87	88-91	92-95	96-100
ml	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24

Retirar do frasco, com uma seringa, o volume necessário de solução de artesunato e posteriormente injetar lentamente por via intravenosa durante 1 a 2 minutos ou 3 a 4 minutos para um volume maior.

Arinate NÃO deve ser administrado por perfusão intravenosa.

Diluição para injeção intramuscular (IM)

Usando uma seringa, adicionar 2 ml do diluente, cloreto de sódio para injetáveis 0,9%, ao frasco contendo a solução reconstituída de artesunato. O rendimento será de 3 ml de uma solução contendo **20 mg/ml de artesunato**. Agitar para misturar bem, de modo a garantir que a solução resultante se mantém límpida. Se a solução parecer turva ou se existir um precipitado, deve ser descartada.

O volume (ml) necessário para a injeção será igual à dose pretendida (mg) dividida por 20.

kg	<8	08-13	14-25	26-33	34-41	42-50	51-58	59-66	67-75	76-83	84-81	92-100
ml	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12

Retirar do frasco, com uma seringa, o volume necessário de solução de artesunato e posteriormente injetar lentamente por via intramuscular; a coxa anterior é geralmente o local preferencial para a injeção. Se o volume total de solução a injetar for grande, pode ser preferível dividir o volume e administrá-lo em diferentes localizações, por ex. em ambas as coxas.

4.3. Contraindicações

Hipersensibilidade ao artesunato ou a qualquer outro derivado de artemisina.

4.4. Advertências e precauções

4.4.1. Informação geral

Malária não-falciparum

O artesunato não foi avaliado no tratamento da malária grave causada por *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae* ou *Plasmodium ovale*.

Transferência para o regime de tratamento oral

O tratamento agudo da malária *falciparum* com artesunato IV ou IM deve ser sempre seguido de um ciclo completo de tratamento oral com uma combinação antimalárica adequada (ver secção 4.2).

Resistência aos antimaláricos

A informação local sobre a prevalência da resistência aos antimaláricos deve ser considerada na escolha da combinação antimalárica adequada com Arinate.

Anemia hemolítica pós-tratamento

Foi observada anemia hemolítica tardia após tratamento com artesunato injetável em crianças em zonas endêmicas de malária e em viajantes não imunes com malária *falciparum* grave. O risco foi mais pronunciado em doentes com hiperparasitemia e em crianças mais pequenas. Alguns casos foram graves e requereram transfusão sanguínea. É, portanto, aconselhada vigilância para deteção da anemia de início tardio, especialmente em doentes que apresentem hiperparasitemia e em crianças mais pequenas, e deve ser implementado um acompanhamento prolongado até ao 28º dia.

Compromisso hepático/renal

Os dados relativos à farmacocinética do artesunato em doentes com compromisso hepático e/ou renal são limitados.

Com base nos dados de estudos em doentes com malária grave, bem como no metabolismo conhecido do artesunato, não é considerado necessário ajustar a dose em doentes com compromisso hepático ou renal.

Excipientes – sódio

A solução injetável preparada contém sódio (ver secção 2). É importante considerar a contribuição da quantidade de sódio presente em todos os medicamentos que o doente estiver a tomar.

4.4.2. População pediátrica

Em ensaios clínicos, a eficácia e a segurança do artesunato intravenoso e intramuscular têm sido semelhantes em adultos e em doentes pediátricos.

4.5. Interações medicamentosas e outras formas de interação

O artesunato é rápida e extensamente convertido em di-hidroartemisinina (DHA), o metabolito ativo, primariamente pelas esterases dos eritrócitos e do plasma. A eliminação de DHA é também rápida (a semivida é de aproximadamente 45 minutos) e as potenciais interações medicamentosas parecem limitadas. Estudo *in vitro* demonstraram efeitos mínimos do artesunato nas isoenzimas do citocromo P450.

Foram realizados poucos estudos clínicos de interação medicamentosa. Observou-se um aumento nas concentrações plasmáticas de artesunato com nevirapina e uma redução da concentração plasmática de DHA quando o artesunato foi administrado com ritonavir.

4.6. Fertilidade, gravidez e aleitamento

4.6.1. Fertilidade

Não foram realizados estudos específicos com artesunato em humanos para avaliar os efeitos na fertilidade. Num estudo de toxicidade reprodutiva em ratos, foram observadas lesões testiculares e do epidídimo, mas não foram detetados efeitos na fertilidade (ver secção 5.3). A relevância destes resultados para o ser humano é desconhecida.

4.6.2. Gravidez

A malária grave é especialmente perigosa durante a gravidez, pelo que o tratamento com artesunato injetável deve ser administrado sem demora em qualquer fase da gravidez. Em estudos em animais, o artesunato foi associado a toxicidade fetal durante o primeiro trimestre de gravidez. A experiência clínica limitada com o uso de artesunato no primeiro trimestre de gravidez, bem como dados clínicos relativos a mais de 4 000 mulheres grávidas tratadas com derivados da artemisina durante o segundo e terceiro trimestres, não indicam efeitos adversos do artesunato na gravidez ou na saúde do feto/recém-nascido.

4.6.3. Aleitamento

Informações limitadas indicam que a di-hidroartemisinina (DHA), o metabolito ativo do artesunato, está presente no leite materno em níveis baixos. Não se espera que os níveis do fármaco causem efeitos adversos nas crianças amamentadas. A quantidade de fármaco existente no leite materno não protege o bebé da malária.

4.7. Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não há informação sobre o efeito do artesunato na capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. O estado clínico do doente deve ser considerado ao avaliar a sua capacidade de conduzir ou operar máquinas.

4.8. Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

O efeito adverso mais significativo reportado para o artesunato é uma reação alérgica grave rara (risco estimado de aproximadamente 1 em 3000 doentes) que tem envolvido urticária, bem como outros sintomas, incluindo hipertensão, prurido, edema e/ou dispneia.

Os efeitos adversos de menor gravidade mais frequentemente associados à administração intravenosa incluem tonturas, erupção cutânea e alterações do paladar

(sabor metálico/amargo). Foram também relatados casos de náuseas, vômitos, anorexia e diarreia. Contudo, é incerto se estes eventos se tratam de sintomas associados à malária grave.

Tabela de resumo das reações adversas

Os eventos adversos considerados pelo menos possivelmente relacionados com o artesunato são listados por classes de sistema de órgãos e frequência absoluta.

Muito frequentes ($\geq 1/10$) - Frequentes ($1/100$ - $1/10$) - Pouco frequentes ($1/1000$ - $1/100$), Raros ($1/10\,000$ - $1/1\,000$) – Muito raros ($\leq 1/10\,000$) – Frequência desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Classes de sistema de órgãos	Efeito adverso	Frequência
Doenças do sangue e do sistema linfático	Neutropenia e anemia (ambas ocasionalmente graves), trombocitopenia	Pouco frequentes
	Aplasia eritrocitária pura	Muito raro
	Hemólise Tardia Pós-Artesunato (PADH)* diminuição ligeira e transitória do número reticulócitos	Desconhecida
Doenças do sistema nervoso	Tonturas, cefaleias, insónias, acufeno (com ou sem diminuição da função auditiva)	Frequentes
	Neuropatia periférica	Muito raro
Doenças respiratórias	Tosse, sintomas nasais	Frequentes
Doenças gastrointestinais	Alteração do paladar, náuseas, vômitos, dor ou câibras abdominais, diarreia	Frequentes
	Amilase sérica aumentada, pancreatite	Raros
Doenças hepatobiliares	Aumentos transitórios das transaminases hepáticas (AST, ALT)	Pouco frequentes
	Hepatite	Raro
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Erupção cutânea, alopecia	Frequentes
Doenças musculoesqueléticas e do tecido conjuntivo	Artralgia, perturbações musculares	Frequentes
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Fadiga, mal-estar, febre, dor no local da injeção	Frequentes
Doenças do sistema imunitário	Hipersensibilidade	Frequente

Descrição da reação adversa selecionada

***Hemólise Tardia Pós-Artesunato (PADH) – ver secção 4.4 –**

Foram identificados casos de anemia hemolítica tardia em viajantes não imunes após o tratamento da malária grave com artesunato injetável. Alguns foram graves e exigiram transfusões sanguíneas.

Num estudo realizado em crianças africanas com idades entre os 6 meses e os 10 anos de idade, em zonas endémicas de malária, 5 em 72 crianças (7%) sofreram anemia hemolítica tardia após tratamento com artesunato injetável e uma criança necessitou de transfusão. O início da hemólise e da anemia foi detetado 14-28 dias após o tratamento com artesunato.

É necessária vigilância para estes acontecimentos adversos.

Reações adversas na população pediátrica

O perfil de segurança do artesunato injetável é semelhante em crianças e adultos.

4.9. Sobredosagem

A experiência relativa a sobredosagens agudas com artesunato é limitada. Foi documentado um caso de sobredosagem numa criança de 5 anos a quem foi inadvertidamente administrado artesunato retal numa dose de 88 mg/kg/dia durante 4 dias, representado uma dose 7 vezes superior à dose mais elevada recomendada. A sobredosagem foi associada a pancitopenia, melenas, convulsões, falência de múltiplos órgãos e morte.

Em caso de sobredosagem accidental, é necessário tratamento sintomático num Centro Especializado.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico e código ATC: antimalárico, código ATC P01BE03

Mecanismo de ação

Artesunato é um derivado de hemisuccinato da di-hidroartemisinina (DHA), que por sua vez é formada pela redução da artemisinina.

A artemisinina é um endoperoxídeo de lactona sesquiterpénica extraído do qinghao (*Artemisia annua L.*), uma planta que tem sido utilizada durante séculos na medicina tradicional chinesa.

O mecanismo de ação das artemisininas envolve provavelmente a clivagem da ponte endoperóxido interna através da reação com o heme dentro do eritrócito infectado, gerando assim radicais livres que alquilam as proteínas vitais para o parasita. No entanto, também tem sido reportado que as artemisininas inibem uma adenosina trifosfatase de cálcio essencial para o parasita.

As artemisininas distinguem-se de outros antimaláricos pela sua capacidade de eliminar todas as fases eritrocitárias do parasita da malária, incluindo a fase relativamente inativa de anel e os esquizontes tardios, bem como os gametócitos responsáveis pela transmissão da malária. O artesunato e as artemisininas são os antimaláricos de ação mais rápida e também demonstraram aumentar a depuração esplênica dos eritrócitos infectados, reduzindo a citoaderência.

In vitro, a di-hidroartemisinina (DHA), metabolito ativo do artesunato, apresenta uma potência semelhante contra clones de *P. falciparum* resistentes à cloroquina e sensíveis à cloroquina.

O artesunato e as outras artemisininas são essencialmente inativos contra formas extra-eritrocitárias, esporozoítos, esquizontes do fígado ou merozoítos.

5.2. Propriedades farmacocinéticas

Intravenosa

Após injeção intravenosa, o artesunato é rapidamente biotransformado no seu metabolito ativo, di-hidroartemisinina (DHA). Consequentemente, estima-se que a semivida do artesunato ($t_{1/2}$) seja inferior a 5 minutos. Após uma dose IV única de 2,4 mg/kg, foram estimadas concentrações plasmáticas máximas de artesunato ($C_{máx}$) de 77 $\mu\text{mol/L}$ num estudo realizado em crianças gabonesas com malária grave e 42 e 36 $\mu\text{mol/L}$ em dois estudos realizados em adultos vietnamitas com malária sem complicações.

São observadas concentrações altas de DHA até 5 minutos após a administração IV de artesunato. Nos estudos acima referidos (em adultos e pediátricos), a gama de valores para o tempo estimado até à concentração máxima ($T_{máx}$) e para $t_{1/2}$ de DHA foi de 5-15 minutos e 21-64 minutos, respetivamente, enquanto os valores de $C_{máx}$ de DHA variaram entre 5,3-10,6 $\mu\text{mol/L}$.

Intramuscular

O artesunato é rapidamente absorvido após injeção intramuscular e os níveis plasmáticos máximos são geralmente atingidos até 30 minutos após a administração. Assim, após injeção IM de 2,4 mg/kg de artesunato, a absorção foi mais rápida em crianças gabonesas e adultos vietnamitas, com valores de T_{máx} de 8 minutos e 12 minutos, respetivamente. Os valores de t_{1/2} de artesunato correspondentes foram estimados em 48 minutos nas crianças e 41 minutos nos adultos, e a C_{máx} foi de 1,7 e 2,3 µmol/L, para as crianças e os adultos, respetivamente.

Após injeção IM, a C_{máx} de artesunato foi, portanto, cerca de 45 vezes mais baixa em crianças e 20 vezes em adultos, quando comparado com a injeção IV. No entanto, as taxas de eliminação de artesunato em crianças e adultos foram 32 e 13 vezes mais lentas, respetivamente, após injeção IM em comparação com a administração IV.

Distribuição

Foi demonstrado que a DHA se acumula substancialmente em eritrócitos infetados com *P. falciparum*. A ligação da di-hidroartemisinina (DHA) às proteínas plasmáticas foi de 93% em doentes e de 88% em voluntários saudáveis.

Metabolismo e eliminação

O artesunato é extensa e rapidamente hidrolisado por esterases plasmáticas, com uma possível contribuição mínima da CYP2A6. O principal metabolito, di-hidroartemisinina, é responsável pela maior parte da atividade antimalárica *in vivo* do artesunato oral. No entanto, após administração IV, o artesunato pode contribuir de forma mais significativa. A DHA é adicionalmente metabolizada no fígado por glucuronidação e é excretada na urina; o α-di-hidroartemisinina-β-glucurónido foi identificado como o principal produto urinário em doentes com malária *falciparum*.

Populações especiais

Não estão disponíveis dados farmacocinéticos relativos a doentes com função renal ou hepática comprometida.

No entanto, com base nos mecanismos de metabolismo e eliminação do artesunato, em combinação com os dados clínicos dos doentes com malária grave e com compromisso renal e/ou hepático de diferentes graus, não são considerados necessários ajustes da dose no compromisso renal ou hepático.

5.3. Dados de segurança pré-clínica

Toxicidade Geral

O artesunato apresenta baixa toxicidade aguda. Após a administração repetida de 50 mg/kg/dia em ratos e de 82,5 mg/kg/dia em cães, ou seja, aproximadamente 10 e 17 vezes a dose terapêutica máxima proposta para humanos, foram observados sinais de toxicidade nos órgãos hematopoiéticos, no sistema imunitário e na sua resposta, no fígado e nos rins.

Genotoxicidade

O artesunato não demonstrou qualquer potencial mutagénico ou clastogénico em testes *in vitro* e *in vivo* (Ames, micronúcleos de murganho)

Carcinogénese

Não foram realizados estudos sobre o potencial cancerígeno do artesunato.

Estudos de toxicidade reprodutiva

O artesunato oral causou toxicidade fetal dependente da dose em ratos, coelhos e macacos, resultando em reabsorção fetal e aborto, bem como uma baixa incidência de defeitos cardíacos e esqueléticos.

O nível sem efeitos adversos observados (NOAEL) foi de 12 mg/kg em fêmeas de macaco grávidas (exposição de 3 e 7 dias) e o nível de nenhum ou reduzidos efeitos adversos foi de 5-7 mg/kg em fêmeas de rato ou coelho grávidas (exposições de 12 dias), ambos acima do intervalo de dose terapêutica (2,4 - 4,8 mg/kg) e da duração esperada da exposição para tratamento da malária grave em humanos. Em ratos, os embriões-fetos eram mais sensíveis durante os dias 9-14 da gestação; nos restantes dias, a embriotoxicidade foi significativamente mais baixa.

Estudos de segurança farmacológica

Foram observados, com artesunato, um efeito sedativo ligeiro, uma diminuição da temperatura corporal, um efeito natriurético ligeiro e uma diminuição da depuração de creatinina após doses intravenosas únicas de 200 mg/kg (murganhos), 450 mg/kg (ratos, coelhos e cães) e após doses únicas orais de 180 mg/kg em ratos-macho.

Após administração de artesunato por via IV em doses de 10, 20, 50 e 50 mg/kg durante 14 dias, cães da raça *beagle* não apresentaram efeitos clínicos significativos, incluindo quaisquer sinais de neurotoxicidade, efeitos no peso corporal, anomalias no ECG (incluindo alterações no intervalo QT) ou perturbações da frequência cardíaca, pressão sanguínea ou frequência respiratória.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Solvente: bicarbonato de sódio – edetato dissódico – água para injetáveis

Diluyente: cloreto de sódio – água para injetáveis

6.2. Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

6.3. Prazo de validade

24 meses

6.4. Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 30 °C, num local seco.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e da humidade.

Para utilização única.

A solução reconstituída deve ser armazenada a uma temperatura inferior a 30 °C e deve ser utilizada no prazo de uma hora após a sua preparação.

6.5. Natureza e conteúdo do recipiente

Artesunato 60 mg pó para injeção é acondicionado num frasco para injetáveis de 7,5 ml de vidro transparente (vidro USP Tipo III). O frasco é fechado com uma tampa cinzenta de borracha e selado com um selo destacável de alumínio com um disco azul.

Solvente (bicarbonato de sódio para injetáveis 5% p/v); ampola incolor de vidro Tipo I com um anel preto destacável, contendo 1 ml de solução.

Diluyente (cloreto de sódio 0,9% p/v); ampola incolor de vidro Tipo I com um anel azul destacável, contendo 5 ml de solução.

Caixa contendo um frasco de pó (A), uma ampola de solvente (B) e uma ampola de diluyente (C) colocada numa bandeja de plástico juntamente com o folheto informativo.

6.6. Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Para preparação e manuseamento da solução injetável: ver secção 4.2.4.

Não existem requisitos especiais para a eliminação.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO E ENDEREÇO DO LOCAL DE FABRICO

7.1. Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

7.2. Fabricante

Systacare Remedies

Village Bal Kalan Crossing, Majitha Road, Amritsar, Índia

8. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO

Ver lista de AIM por país

9. DATA DA PRIMERA AUTORIZAÇÃO

Ver lista de AIM por país

10. CATEGORIA DE FORNECIMENTO DE PRODUTO

Medicamento sujeito a receita médica

11. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

08/2022

12. DATA DA AUTORIZAÇÃO EM MOÇAMBIQUE: 18/12/2024

13. NÚMERO DE AUTORIZAÇÃO EM MOÇAMBIQUE: P7680