

COARTEM
(arteméter + lumefantrina)

Comprimidos dispersíveis

20 mg + 120 mg

COARTEM®

arteméter + lumefantrina

APRESENTAÇÕES

Comprimidos dispersíveis – Embalagens com 180, 216, 360 e 540 comprimidos dispersíveis.

VIA ORAL**USO PEDIÁTRICO CRIANÇAS ACIMA DE 5 KG****COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido dispersível de Coartem® contém 20 mg de arteméter e 120 mg de lumefantrina.

Excipientes: celulose microcristalina, croscarmelose sódica, hipromelose, dióxido de silício, polissorbato 80, crospovidona, aroma de cereja, sacarina sódica (8 mg por comprimido dispersível) e estearato de magnésio.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

Tratamento, inclusive tratamento de emergência, de crianças e recém-nascidos com infecções agudas e sem complicações devido ao *Plasmodium falciparum* ou infecções mistas que incluem esse patógeno. Como Coartem® é eficaz contra cepas de *P. falciparum* sensíveis e resistentes a medicamentos, também se recomenda contra malária adquirida em regiões onde os parasitas são resistentes a outros antimaláricos.

Tratamento de emergência:

A maioria dos turistas e viajantes, considerados não-ímmunes, provavelmente terá acesso a atendimento médico imediato se houver suspeita de malária. No entanto, é possível que algumas pessoas com risco de infecção não consigam receber esse atendimento no prazo de 24 horas após o início dos sintomas, principalmente se estiverem em regiões isoladas, distantes de serviços médicos. Nesses casos, os médicos são aconselhados a prescrever Coartem® para ser levado pelos pais ou responsáveis para administração à criança durante a viagem (“Tratamento de emergência”).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**Tratamento da malária aguda e não complicada causada por *P. falciparum***

A eficácia de Coartem® comprimidos foi avaliada para o tratamento de malária aguda, não complicada causada por *P. falciparum*. Malária não complicada é definida como malária sintomática causada por *P. falciparum* sem sinais e sintomas de malária grave ou evidência de disfunção de órgão vital. A densidade basal de parasita variou de 500/μL - 200.000 / uL (0,01% a 4% de parasitemia) na maioria dos pacientes. Os estudos foram realizados em adultos parcialmente ímmunes e não ímmunes e crianças (≥ 5 kg de peso corporal) com malária não complicada na Tailândia, África Subsaariana, Europa e América do Sul. Os pacientes que tiveram características clínicas da malária grave, insuficiência cardíaca grave, renal ou hepática foram excluídos.

Houve cinco estudos com regime de 6 doses e um estudo comparando o regime de 6 doses com o regime de 4 doses.

Coartem® comprimidos foi administrado em 0, 8, 24, 36, 48 e 60 horas no regime de 6 doses e em 0, 8, 24 e 48 horas no regime de 4 doses. Os parâmetros de eficácia consistem em:

- Taxa de cura de 28 dias, definida como a proporção de pacientes com *clearance* de parasitas assexuados (na fase eritrocítica) no prazo de 7 dias sem recrudescência no 28º dia.
- O tempo de *clearance* do parasita (PCT), definido como o tempo desde a primeira dose até o primeiro desaparecimento total e contínuo do parasita assexuado que continua por mais 48 horas.
- O tempo de *clearance* da febre (FCT), o tempo desde a primeira dose até que a temperatura do corpo fique pela primeira vez abaixo de 37,5 ° C e se mantenha abaixo de 37,5 ° C por pelo menos mais 48 horas (somente para pacientes com temperatura > 37,5 ° C no início).

A população da intenção de tratar modificada (mITT) inclui todos os pacientes com confirmação de diagnóstico da malária que receberam pelo menos uma dose da droga em estudo. Pacientes avaliáveis geralmente são todos os pacientes que tiveram uma avaliação parasitológica no dia 7 e uma no dia 28 ou falência do tratamento no dia 28.

Tabela 1 - Resumo dos estudos clínicos de eficácia

Nº do estudo	Desenho/objetivo do estudo	Nº de pacientes		População	Ano/localidade do estudo
		Coartem®	Comparador		

N° do estudo	Desenho/objetivo do estudo	N° de pacientes		População	Ano/localidade do estudo
		Coartem®	Comparador		
A025	Duplo-cego randomizado(1:1:1), grupo paralelo, comparativo de eficácia/segurança entre dois regimes de 6 doses vs um regime de 4 doses	6 doses em 60 h: 118 6 doses em 96 h: 121 4 doses em 48 h: 120	-	Adultos Crianças (≤12 anos, n = 43)	1996-97 Tailândia
A026	Aberto, randomizado (3:1), grupo paralelo, confirmatório de eficácia/segurança com regime de 6 doses em comparação com mefloquina+artesunato (MAS)	150	Mefloquina+ artesunato: 50	Adultos Crianças (2-12 anos, n = 34)	1997-98 Tailândia
A028	Aberto, randomizado (3:1), parallel group, grupo paralelo, confirmatório de eficácia/segurança com regime de 6 doses em comparação com MAS	164	Mefloquina+ artesunato: 55	Adultos	1998-99 Tailândia
A2401	Aberto, não comparativo de eficácia/segurança com regime de 6 doses em pacientes não imunes	165	-	Adultos	2001-05 Europa, Colômbia
A2403	Aberto, não comparativo de eficácia/segurança com regime de 6 doses	310	-	Recém-nascidos/ crianças (5-25 kg)	2002-03 3 países na África
B2303	Investigador-cego, randomizado (1:1), grupo paralelo eficácia/segurança com regime de 6 doses	Coartem® comprimidos esmagados: 452 Coartem® Dispersível: 447	-	Recém-nascidos/ crianças (5-35 kg)	2006-07 5 países na África

Tabela 2 Resultados clínicos de eficácia

N° do estudo	Idade	Reação em cadeia da polimerase (PCR)-corrigido taxa de cura no 28° dia ¹ n/N (%) em pacientes avaliáveis	Mediana FCT ² [25°, 75° percentil]	Mediana PCT ² [25°, 75° percentil]
A025 ⁴	3-62 anos	93/96 (96.9)	n ³ =59 35 horas [20, 46]	n=118 44 horas [22, 47]
A026	2-63 anos	130/133 (97.7)	n ³ =87 22 horas [19, 44]	NA
A028	12-71 anos	148/154 (96.1)	n ³ =76 29 horas [8, 51]	n=164 29 horas [18, 40]
A2401	16-66 anos	119/124 (96.0)	n ³ =100 37 horas [18, 44]	n=162 42 horas [34, 63]
A2403	2 meses -9 anos	289/299 (96.7)	n ³ =309 8 horas [8, 24]	n=310 24 horas [24, 36]
B2303 ^{CT}	3 meses - 12 anos	403/419 (96.2)	n ³ =323 8 horas [8, 23]	n=452 35 horas [24, 36]
B2303 ^{DT}	3 meses -12 anos	394/416 (94.7)	n ³ =311 8 horas [8, 24]	n=446 34 horas [24, 36]

¹ Taxa re eficácia de cura baseada na microscopia do esfregaço de sangue

² População mITT

³ Somente para pacientes com temperatura > 37,5 ° C no início

⁴ Somente os dados do grupo do regimes de 6 doses em 60 horas são apresentados

^{CT} – Coartem® comprimidos administrados como comprimidos esmagados

^{DT} – Coartem® comprimidos dispersíveis

N° do estudo Categoria de peso	Mediana PCT ¹ [25°, 75° percentil]	corrigido taxa de cura no 28° dia ² n/N (%) em pacientes avaliáveis
Estudo A2403		
5 - <10 kg	24 [24, 36]	145/149 (97.3)
10 - <15 kg	35 [24, 36]	103/107 (96.3)
15 -25 kg	24 [24, 36]	41/43 (95.3)
Estudo B2303 ^{CT}		
5 - <10 kg	36 [24, 36]	65/69 (94.2)
10 - <15 kg	35 [24, 36]	174/179 (97.2)
15 -<25 kg	35 [24, 36]	134/140 (95.7)
25-35 kg	26 [24, 36]	30/31 (96.8)
Estudo B2303 ^{DT}		
5 - <10 kg	36 [24, 43]	74/78 (94.9)
10 - <15 kg	35 [24, 36]	156/168 (92.9)
15 -<25 kg	25 [24, 36]	137/142 (96.5)
25-35 kg	26 [24, 36]	27/28 (96.4)

¹ População mITT

² Taxa re eficácia de cura baseada na microscopia do esfregaço de sangue

^{CT} – Coartem® comprimidos administrados como comprimidos esmagados

^{DT} – Coartem® comprimidos dispersíveis

O estudo A025 foi um estudo randomizado, duplo-cego, estudo de dois centros, realizado na Tailândia em adultos e crianças (com idade igual ou superior a 2 anos), que comparou o regime de 4 doses (administradas ao longo de 48 horas) de Coartem® comprimidos com o regime de 6 doses (administradas ao longo de 60 horas). Taxa de cura de vinte e oito dias (PCR-corrigido) em pacientes avaliáveis foi de 96,9% (93/96) para Coartem® comprimidos no braço de 6 doses, em comparação com 83,3% (85/102) no braço de 4 doses.

Estudos A026 e A028 e A2401 e A2403 e B2303: Nestes estudos, Coartem® comprimidos foi administrado como o regime de 6 doses.

No estudo A026, um total de 150 adultos e crianças com idade igual ou superior a 2 anos receberam Coartem® comprimidos. No estudo A028, um total de 164 adultos e crianças ≥ 12 anos receberam Coartem® comprimidos. Ambos os estudos foram realizados na Tailândia.

O estudo A2401 foi um estudo de 165 adultos não imunes que residem em regiões não endêmicas para a malária (Europa e Colômbia), que contraíram malária aguda não complicada causada por *P. falciparum* quando viajaram para regiões endêmicas.

O estudo A2403 foi realizado na África em 310 lactentes e crianças com idade entre 2 meses a 9 anos, pesando de 5 kg a 25 kg, com uma temperatura axilar ≥ 37,5 ° C.

O estudo B2303 foi realizado na África, em 452 lactentes e crianças, com idades entre 3 meses a 12 anos, pesando 5 kg a <35 kg, com febre (≥ 37,5 ° C axilar ou ≥ 38 ° C retal) ou histórico de febre na 24 horas anteriores, com o objetivo primário de demonstrar a não-inferioridade do comprimido dispersível em comparação com o comprimido (administrado esmagado) em termos da taxa de cura parasitológica PCR-corrigida em 28 dias.

Os resultados da taxa de cura em 28 dias (PCR-corrigida), tempo de clearance de parasita mediano (PCT), e tempo de clearance de febre (FCT) para todos os estudos são apresentados na Tabela 2.

Coartem® é ativo contra o estágio sanguíneo do *Plasmodium vivax*, mas não é ativo contra hipnozoítas (vide “Advertências e precauções”).

Prolongamento do intervalo QT/QTc: em um estudo de grupos paralelos com voluntários adultos saudáveis incluindo um grupo controle com placebo e moxifloxacina (n=42 por grupo), a administração do regime de seis doses de Coartem®

foi associada ao prolongamento do intervalo QTcF. As alterações médias comparadas ao placebo em relação ao *baseline* em 68, 72, 96 e 108 h após a primeira dose foram 7,45, 7,29, 6,12 e 6,84 ms, respectivamente. Em 156 e 168 h após a primeira dose, as alterações em relação ao basal para o intervalo QTcF não foram diferente de zero. Nenhum indivíduo teve um aumento > 30 ms em relação ao basal nem um aumento absoluto para > 500 ms. Comparado ao placebo, o controle com moxifloxacino esteve associado a um aumento do QTcF por 12 horas, após a administração única, sendo que o aumento máximo de 14,1 ms foi registrado uma hora após a administração.

Nos estudos clínicos conduzidos em crianças, com o regime de 6 doses, nenhum paciente teve QTcF > 500 ms pós-*baseline*, enquanto 29,4% teve aumento QTcF >30 ms e 5,1% >60 ms em relação ao *baseline*. Nos estudos clínicos conduzidos em adultos e adolescentes com o regime de 6 doses, o prolongamento do intervalo QTcF de > 500 ms pós-*baseline* foi relatado em 0,2% dos pacientes enquanto o aumento QTcF >30 ms em relação ao *baseline* foi relatado em 33,9% e >60 ms em 6,2% dos pacientes.

Referências bibliográficas

1. Lefèvre G, Looareesuwan S, Treeprasertsuk S, Krudsood S, Silahamroon U, Gathmann I et al. A clinical and pharmacokinetic trial of six doses of artemether-lumefantrine for multidrug-resistant *Plasmodium falciparum* malaria in Thailand. Am J Trop Med Hyg 2001;64(5,6):247-56. [65]
2. Coartem[®]/Riamet[®] (artemether/lumefantrine) Expert Statement (BPI amendment). Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 14 Jul 05. Patricia Ibarra de Palacios. [78] (dados em arquivo)
3. A randomised trial confirming efficacy and safety of the high dose regimen of CGP 56697 (in comparison with mefloquine + artesunate) in the treatment of acute *plasmodium falciparum* malaria in adults and children in Thailand. Clinical Trial Report Protocol 56697 01 026. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 18 Jun 98. Volume 12, Page 001. [8] (dados em arquivo)
4. Coartem[®] (artemether/lumefantrine) CGP 56697 [tablets 20/120 mg]. Expert report on clinical documentation. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 10 Jul 98. Volume Pt I 2, Page 005. [11] (dados em arquivo)
5. Clinical Expert Statement - Sections 4.4 and 5.1: Hypnozoites. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 11 Sep 07. Anne-Claire Marrast. [96] (dados em arquivo)
6. Open label, multi-center, non-comparative efficacy, safety and tolerability study of Coartem[®]/Riamet[®] in the treatment of acute uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in non-immune patients. Study CCOA566A2401, Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 23 Sep 2005. [90] (dados em arquivo)
7. Clinical Expert Statement - Section 5.1: Pharmacodynamics. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 11 Sep 07. Anne-Claire Marrast. [97] (dados em arquivo)
8. Coartem[®]/Riamet[®] Dispersible (artemether/lumefantrine) (2303B) Clinical Overview in acute uncomplicated falciparum malaria in paediatric patients, Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 29Aug-07. d) Section 4 Overview of efficacy. [82d] (dados em arquivo)
9. A randomized, investigator-blinded, multicenter, parallel-group study to compare efficacy, safety and tolerability of Coartem[®] dispersible tablet formulation vs. Coartem[®] 6-dose crushed tablet in the treatment of acute uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in infants and children. Study CCOA566B2303, Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 10 Aug 2007. [91] (dados em arquivo)
10. Open label, multicenter study for the evaluation of safety and efficacy of Coartem[®](artemether/lumefantrine) tablets (6-dose regimen) in African infants and children in the treatment of acute uncomplicated falciparum malaria. Study CCOA566A2403, Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 12 Nov 03. [68] (dados em arquivo)
11. Clinical Expert Statement - Sections 4.4, 4.8, 5.1, and 5.3: QTc Prolongation. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 11 Sep 07 Daniel Stein. [86] (dados em arquivo)
12. A randomized, single-blind, parallel group, multiple-dose study to evaluate the effects of the oral 6-dose regimen of COA566 on cardiac safety in healthy subjects versus placebo with positive control (moxifloacin hydrochloride). Study CCOA566A2101, Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 30 Jun 2006. [92] (dados em arquivo)

13. Coartem[®]/Riamet[®] Dispersible (artemether/lumefantrine) (2303B) Clinical Overview in acute uncomplicated falciparum malaria in paediatric patients, Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 29Aug-07. c) Section 5.4 ECGs, vital signs, body weight and physical examinations. [82c] (dados em arquivo)

14. Coartem[®]/Riamet[®] Expert Report on the Clinical Documentation. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 03 Mar 05. [77] (dados em arquivo)

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Classe farmacológica: antimaláricos, artemisininas e derivados. Código ATC: P01BE52

Farmacodinâmica

Coartem[®] contém uma proporção fixa de 1:6 partes de arteméter e lumefantrina, respectivamente. O arteméter é um derivado acetal quiral semi-sintético da substância encontrada na natureza como artemisinina. A lumefantrina é uma mistura racêmica de um derivado sintético do fluoreno. Como outros antimaláricos (quinina, mefloquina, halofantrina), a lumefantrina pertence à família dos aril-amino-álcoois. O sítio de ação antiparasitária dos dois componentes é o vacúolo digestivo do parasita da malária, onde se acredita que eles interfiram na conversão do grupo heme, um intermediário tóxico produzido durante a degradação da hemoglobina, ao pigmento malárico não tóxico, a hemozoína. Considera-se que a lumefantrina interfira no processo de polimerização e que o arteméter dê origem a metabólitos reativos a partir da reação de seu grupo peróxido com o ferro do grupo heme. Tanto o arteméter como a lumefantrina têm uma ação secundária envolvendo a inibição da síntese protéica e de ácido nucléico do parasita. Os dados dos estudos *in vitro* e *in vivo* mostram que Coartem[®] não induz resistência.

Ocorre aumento das atividades antimaláricas independentes da lumefantrina e do arteméter com a associação dos dois fármacos em Coartem[®].

Farmacocinética

A caracterização farmacocinética de Coartem[®] é limitada pela inexistência de uma apresentação intravenosa e pela variabilidade intra e interindividual muito elevada das concentrações plasmáticas e dos parâmetros derivados (AUC, C_{máx}) dos dois fármacos.

Absorção

O arteméter é absorvido rapidamente com concentrações plasmáticas de pico sendo atingidas cerca de 2 horas após a administração. A absorção da lumefantrina, composto altamente lipofílico, começa após um período de até 2 horas, com concentração plasmática de pico entre 6 e 8 horas após a administração. O consumo de alimentos aumenta a absorção do arteméter e da lumefantrina: em voluntários sadios, a biodisponibilidade relativa do arteméter aumentou mais que duas vezes e a da lumefantrina, 16 vezes, em comparação com os valores em jejum, quando Coartem[®] foi tomado após refeição com alto teor de gordura. Também se demonstrou que o consumo de alimentos aumenta a absorção da lumefantrina em pacientes com malária, embora em menor grau (aproximadamente 2 vezes), muito provavelmente por causa do menor teor de gordura dos alimentos consumidos por pacientes com doença aguda. Os dados de interação com alimentos indicam que a absorção da lumefantrina em jejum é muito baixa (assumindo uma absorção igual a 100% após refeição rica em gordura, a quantidade absorvida em jejum seria < 10% da dose). Os pacientes devem, portanto, ser orientados a tomar o medicamento com alimentação normal, assim que consigam tolerar os alimentos.

Distribuição

In vitro, o arteméter e a lumefantrina apresentam alta taxa de ligação com proteínas plasmáticas humanas (95,4% e 99,7%, respectivamente). A diidroartemisinina também se liga às proteínas plasmáticas (47%-76%). A ligação às proteínas plasmáticas é linear.

Biotransformação/ metabolismo

O arteméter é rápida e amplamente metabolizado (é considerável o metabolismo de primeira passagem). Os microsomas hepáticos humanos metabolizam o arteméter ao principal metabólito biologicamente ativo, a diidroartemisinina (desmetilação), principalmente pela enzima CYP3A4/5. A farmacocinética desse metabólito também foi descrita *in vivo* em humanos. A taxa de AUC do arteméter/diidroartemisinina é 1,2 após uma dose única e 0,3 após a administração de 6 doses durante 3 dias. Foi relatado que o arteméter e a DHA têm um leve efeito indutor sobre a atividade da CYP3A4, que não é esperado que apresente um problema na população geral de pacientes (veja “Advertências e Precauções” e “Interações medicamentosas”).

Durante a administração repetida de Coartem[®], os níveis plasmáticos de arteméter diminuíram significativamente, enquanto que os níveis do metabólito ativo (diidroartemisinina) aumentaram, embora este aumento não tenha sido de grau estatisticamente significativo. Isto confirma que houve indução da enzima responsável pelo metabolismo do

arteméter. A evidência clínica de indução é consistente com os dados *in vitro* descritos em “Interações medicamentosas”.

A lumefantrina é N-desbutilada, principalmente pela CYP3A4, em microsomas hepáticos humanos. *In vivo*, a glicuronidação da lumefantrina em animais (cães e ratos) ocorre diretamente e após biotransformação oxidativa.

Em humanos, a exposição sistêmica ao metabólito desbutil-lumefantrina, cujo efeito antiparasitário *in vitro* é 5 a 8 vezes mais alto do que o da lumefantrina, foi menos que 1% da exposição ao composto original.

In vitro, a lumefantrina inibe significativamente a atividade da CYP2D6 em concentrações plasmáticas terapêuticas (veja “Contraindicações” e “Interações medicamentosas”).

Eliminação

O arteméter e a di-hidroartemisinina são rapidamente depurados do plasma com uma meia-vida de eliminação de cerca de 2 horas. Enquanto a lumefantrina é eliminada muito lentamente com uma meia-vida de eliminação de 26 dias em pacientes. Aparentemente, as características demográficas, como sexo e peso, não apresentam efeitos clinicamente importantes sobre a farmacocinética de Coartem[®].

Em voluntários saudáveis, nem a lumefantrina nem o arteméter foram encontrados na urina após a administração de Coartem[®] e a excreção urinária de DHA foi menos de 0,01% da dose de arteméter.

Em animais (cães e ratos), nenhum arteméter inalterado foi detectado nas fezes ou na urina devido ao seu rápido e extenso metabolismo de primeira passagem. A lumefantrina foi excretada inalterada nas fezes e apenas em traços na urina. Metabólitos de ambas as drogas foram eliminados na bile / fezes e urina.

Proporcionalidade de dose

Não foram realizados estudos específicos de proporcionalidade de dose. Os dados limitados sugerem um aumento proporcional à dose de exposição sistêmica à lumefantrina quando se duplica a dose Coartem[®]. Não há dados conclusivos disponíveis para o arteméter.

Estudos de biodisponibilidade e bioequivalência

A exposição sistêmica à lumefantrina, arteméter e di-hidroartemisinina foi semelhante após a administração de Coartem[®] comprimidos dispersíveis e comprimidos esmagados em adultos saudáveis.

A exposição sistêmica à lumefantrina foi semelhante após a administração de Coartem[®] comprimidos dispersíveis e comprimidos intactos em adultos saudáveis. No entanto, a exposição ao arteméter e à di-hidroartemisinina foi significativamente inferior (20-35%) para o dispersível em relação ao comprimido intacto. Estes achados não são considerados clinicamente relevantes para a utilização dos comprimidos dispersíveis na população pediátrica, uma vez que, a eficácia de Coartem[®] comprimidos dispersíveis foi demonstrada nesta população. O comprimido dispersível não é recomendado para uso em adultos.

Populações de pacientes especiais

Idosos

Não foi realizado nenhum estudo específico de farmacocinética nem em pacientes idosos. Não há informações sugerindo que a dosagem em pacientes com mais de 65 anos de idade deva ser diferente daquela utilizada em adultos jovens.

Pacientes pediátricos

A exposição sistêmica ao arteméter, à DHA e à lumefantrina quando administrados em mg/kg de peso corpóreo nos pacientes pediátricos com malária (≥ 5 a < 35 kg de peso corpóreo) é comparável a do regime recomendado em pacientes adultos com malária

Insuficiência renal

Não foi realizado nenhum estudo específico de farmacocinética nem em pacientes com insuficiência renal. No entanto, baseado em dados farmacocinéticos de voluntários saudáveis, que mostraram pouca ou nenhuma excreção renal de lumefantrina, arteméter e DHA, nenhum ajuste de dose é aconselhável para o uso de Coartem[®] em pacientes com insuficiência renal.

Insuficiência hepática

Não foi realizado nenhum estudo específico de farmacocinética nem em pacientes com insuficiência hepática. A metabolização é o mecanismo primário de *clearance* de arteméter e lumefantrina e pode ser afetada em pacientes com insuficiência hepática. Em pacientes com insuficiência hepática grave, um aumento clinicamente significativo da exposição à artemisinina e lumefantrina e/ou seus metabólitos não pode ser descartado. Portanto, Portanto deve-se ter cautela na dosagem para pacientes com insuficiência hepática grave (vide “Advertências e precauções”).

Dados de segurança pré-clínicos

Com base em estudos convencionais, toxicidade de dose repetida e genotoxicidade, os dados pré-clínicos não revelam riscos especiais para os seres humanos quando artemeter / lumefantrina é administrado em adultos e crianças com peso mínimo de 5 kg para o tratamento da malária, quando utilizado de acordo com as recomendações da bula.

As reações adversas não observadas em estudos clínicos, mas observadas em animais com níveis de exposição semelhantes aos níveis de exposição clínica e com possível relevância para o uso clínico, foram as seguintes: perdas pós-implantação e teratogenicidade de derivados de artemisina.

Toxicidade geral

As principais alterações observadas nos estudos de toxicidade de dose repetida foram associadas à ação farmacológica observada nos eritrócitos, acompanhada pela hematopoiese de resposta secundária.

Neurotoxicidade

Estudos em cães e ratos demonstraram que injeções intramusculares de artemeter resultaram em lesões cerebrais. Mudanças observadas principalmente em núcleos do tronco cerebral incluído cromatólise, granulação citoplasmática eosinofílica, esferoides, apoptose e neurônios escuros. As lesões foram observadas em ratos com dose de 25 mg / kg de artemeter durante 7 ou 14 dias e cães com dose de 20 mg / kg durante 8 dias ou mais, mas as lesões não foram observadas após períodos mais curtos de fármaco ou após a administração oral. O AUC de 24 h estimado para o artemeter após 7 dias de dosagem, no nível de efeito não observado (10 mg / kg / dia administrado por via intramuscular) é aproximadamente 7 vezes maior do que o AUC de 24 h estimado para o artemeter 24 h em seres humanos no primeiro dia do regime de tratamento oral padrão de 3 dias. A exposição oral em seres humanos diminui nos dias subsequentes, assim, aumenta a margem de exposição. Cães tratados por via oral com 143 artemeter mg / kg apresentaram um efeito estatisticamente mensurável no limiar auditivo em 20 dB. Esta dose é equivalente a cerca de 29 vezes a dose clínica mais elevada artemeter (160 mg / dia), baseado nas comparações entre a superfície corporal. A maioria dos eventos adversos do sistema nervoso nos estudos com regime de 6 doses foram de intensidade leve resolvidos até o final do estudo.

Mutagenicidade

Coartem[®] não apresentou evidências de mutagenicidade em testes *in vitro* nem *in vivo* realizados com uma combinação artemeter:lumefantrina (constituído por 1:6 partes, respectivamente). No teste de micronúcleo, observou-se mielotoxicidade em todos os níveis de dose (500, 1.000 e 2.000 mg/kg); porém, a recuperação foi quase completa 48 horas após a administração.

Carcinogenicidade

Devido ao curto período de tratamento, não foram conduzidos estudos de carcinogenicidade com Coartem[®].

Estudos de toxicidade reprodutiva

Em ratos, os estudos de toxicidade reprodutiva com a combinação artemeter:lumefantrina por via oral apresentaram toxicidade materna e aumento de perda pós-implantação nas doses \geq 50 mg/kg (correspondente a aproximadamente 7 mg/kg de artemeter). A combinação artemeter:lumefantrina não foi embriotóxica em ratos nas doses de 25 mg/kg (correspondente a 3,6 mg/kg de artemeter). Em coelhos, cuja combinação de artemeter:lumefantrina foi administrada oralmente, observou-se toxicidade materna e aumento de perda pós-implantação com 175 mg/kg (correspondente a 25 mg/kg de artemeter), enquanto o nível de dose seguinte mais baixo de 105 mg/kg (correspondente a 15 mg/kg de artemeter) não apresentou nenhum efeito induzido pelo tratamento.

Em coelhos e ratos, doses altas de 1.000 mg/kg de lumefantrina não apresentaram evidências que indicassem toxicidade materna, embriotoxicidade, fetotoxicidade ou teratogenicidade.

As artemisininas são conhecidas por serem embriotóxicas em animais. Em ratos, estudos de toxicidade reprodutiva com derivados de artemisinina demonstraram aumento nas perdas pós-implantação e teratogenicidade (uma pequena incidência de malformações cardiovasculares e esqueléticas) nas doses de 6 mg/kg de artesunato e 19,4 mg/kg de artemeter. Em ratos, foi estabelecido 3 mg/kg de artemeter como dose não-tóxica. Em coelhos, o artemeter produziu toxicidade materna e aumento das perdas pós-implantação nas doses de 30 mg/kg, mas nenhuma materno/embrio/fetotoxicidade em doses até 25 mg/kg. Em coelhos, o derivado da artemisinina artesunato produziu uma pequena incidência de malformações cardiovascular e esquelética em doses de 5 mg/kg, a menor dose utilizada.

Em ratos, a dose embriotóxica do artemeter, 20 mg/kg/dia, produz exposições do artemeter e diidroartemisinina similares àquelas conseguidas em humanos.

Fertilidade

Fertilidade reduzida ocorreu com 1000 mg/kg/dia, onde alteração da motilidade dos espermatozoides, redução da contagem de espermatozói de epididimal, o aumento de peso dos testículos, embriotoxicidade e outros efeitos reprodutivos (diminuição da implantação e de embriões viáveis, aumento da perda de pré-implantação) foram observados. Toxicidade geral foi observado em machos e fêmeas, em doses igual ou superior a 300 mg/kg/dia. O nível sem efeitos nocivos para a fertilidade foi de 300 mg/kg/dia. A relevância de tal achado em humanos é desconhecida.

Estudos de toxicidade juvenil

Um estudo específico para investigar a neurotoxicidade do arteméter em ratos jovens com administração oral de arteméter durante quatro intervalos de dosagem diferentes, em doses de 30 ou 80 mg/kg/dia do 7º ao 13º dia pós-parto, e em doses de 30 ou 120 mg/kg/dia do 14º ao 21º, 22º a 28º ou 29º ao 36º dia pós-parto. Mortalidade, sinais clínicos e reduções nos parâmetros de peso corporal ocorram principalmente durante os dois primeiros intervalos de dosagem. Apesar da toxicidade sistêmica notada, não houve efeitos do arteméter em qualquer um dos testes funcionais realizados e não houve evidência de um efeito neurotóxico direto do arteméter administrado por via oral em ratos jovens.

Estudos juvenis em ratos indicam que os animais muito jovens (com idade de 7-21 dias) são mais sensíveis ao arteméter do que os animais adultos. Não há diferença na sensibilidade em animais ligeiramente mais velhos (3-5 semanas de idade) após 13 semanas de administração de arteméter / lumefantrina. Consistente com os dados posteriores, estudos clínicos estabeleceram a segurança da administração do arteméter e da lumefantrina em pacientes com um peso de 5 kg e acima.

Farmacologia de segurança cardiovascular

Em estudos toxicológicos em cachorros, apenas as doses mais altas do que as destinadas para uso em humanos (≥ 600 mg/kg/dia), mostraram evidências do prolongamento do intervalo QTc (margem de segurança de 1.3 a 2.2 vezes para arteméter utilizando o $C_{\text{máx}}$ livre calculado). Em um ensaio *in vitro* da expressão estável dos canais HERG nas células HEK293, a lumefantrina e o principal metabólito desbutil-lumefantrina mostraram algum potencial inibitório de um dos responsáveis pela repolarização cardíaca. Essa potência foi menor do que a das outras drogas antimaláricas testadas. Da estimativa dos valores da IC_{50} , a ordem das potências do bloqueio do HERG foi: halofantrina ($IC_{50} = 0,04$ micro molar) > cloroquina (2,5 micro molar) > mefloquina (2,6 micro molar) > desbutil-lumefantrina (5,5 micro molar) > lumefantrina (8,1 micro molar).

Estudos adicionais foram realizados para avaliar os efeitos *in vitro* do arteméter e de seu metabólito ativo, a di-hidroartemisina, no atual HERG. Em concentrações que produziram uma inibição significativa, as margens de segurança para arteméter e di-hidroartemisina são maiores do que 100 se eles são estimados usando a concentração terapêutica total em C_{max} ou maior do que 1000 se eles são estimados usando o C_{max} livre calculado. Com base nos dados não clínicos, um potencial para prolongamento QTc no ser humano não pode ser desconsiderado (vide “Contraindicações”, “Advertências e Precauções” e “Farmacodinâmica”).

4. CONTRAINDICAÇÕES

O Coartem® é contraindicado nos casos de:

- Hipersensibilidade conhecida ao arteméter, a lumefantrina ou a qualquer excipiente do Coartem®.
- Pacientes com malária grave conforme a definição da Organização Mundial da Saúde.
- Primeiro trimestre de gestação em situações onde outros antimaláricos adequados ou eficazes estejam disponíveis (veja “Gravidez e lactação”).
- Pacientes com histórico familiar de prolongamento congênito do intervalo QTc, ou morte súbita, ou com qualquer outra condição clínica conhecida por prolongar o intervalo QTc como: pacientes com histórico de arritmias cardíacas sintomáticas, com bradicardia clinicamente relevante ou com doença cardíaca grave.
- Pacientes utilizando medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo QTc, como os antiarrítmicos da classe IA e III, neurolépticos, agentes antidepressivos, alguns antibióticos, incluindo alguns agentes das seguintes classes: macrolídeos, fluoroquinolonas, imidazóis, e agentes antifúngicos triazóis, alguns anti-histamínicos não sedativos (terfenadina, astemizol), cisaprida.
- Pacientes com conhecido distúrbio do balanço eletrolítico, p.ex. hipocalemia ou hipomagnesemia.
- Pacientes utilizando medicamentos metabolizados pela enzima do citocromo CYP2D6 (p.ex. flecainida, metoprolol, imipramina, amitriptilina, clomipramina).
- Pacientes utilizando medicamentos que são indutores fortes da CYP3A4, como rifampicina, carbamazepina, fenitoína, erva de São João (*Hypericum perforatum*).

* Presença de uma ou mais das seguintes características clínicas e laboratoriais:

Manifestações clínicas: Prostração, alterações de consciência ou coma, dificuldade em se alimentar, respiração profunda, dificuldades respiratórias (acidose respiratória); convulsões múltiplas, colapso circulatório ou

choque, edema pulmonar (radiológico), sangramento anormal, icterícia clínica, hemoglobinúria. Exames Laboratoriais: anemia normocítica grave, hemoglobinúria, hipoglicemia, acidose metabólica, insuficiência renal, hiperlactatemia, hiperparasitemia.

Este medicamento é contraindicado para uso por gestantes durante os três primeiros meses.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Coartem[®] não foi avaliado na profilaxia e, desta forma, não é indicado para profilaxia.

Coartem[®] não foi avaliado para o tratamento de malária cerebral ou outras manifestações graves da malária grave, entre elas edema pulmonar ou insuficiência renal.

Coartem[®] não é indicado para, e não foi avaliado no, tratamento de malária devido ao *P. vivax*, *P. malariae* ou *P. ovale*, embora alguns pacientes em estudos clínicos tinham co-infecção com *P. falciparum* e *P. vivax* no início. Coartem[®] é ativo contra o estágio sanguíneo do *Plasmodium vivax*, mas não é ativo contra hipnozoítas.

Como outros antimaláricos (p. ex. halofantrina, quinina e quinidina), Coartem[®] tem o potencial de causar prolongamento do intervalo QTc (vide “Farmacodinâmica – Prolongamento QT/QTc”).

A eficácia e segurança de Coartem[®] não foi estudado para a eficácia e segurança em pacientes com insuficiência hepática ou renal graves e, por isso, não podem ser feitas recomendações para esse grupo de pacientes. Em pacientes com insuficiência hepática grave, um aumento clinicamente significativo na exposição ao arteméter e à lumefantrina e/ou seus metabólitos não pode ser descartado. Portanto deve-se ter cautela na dosagem para pacientes com insuficiência hepática grave (vide “Farmacodinâmica”).

Os pacientes que permanecem com aversão a alimentos durante o tratamento devem ser cuidadosamente monitorados, pois o risco de recorrência (recrudescência) pode ser maior.

Se um paciente piorar enquanto faz uso do Coartem[®], deve-se iniciar um tratamento alternativo para a malária sem demora. Nesses casos, recomenda-se monitorar o ECG e medidas devem ser tomadas para corrigir qualquer distúrbio eletrolítico. A longa meia-vida de eliminação da lumefantrina deve ser levada em consideração quando da administração de quinina em pacientes previamente tratados com Coartem[®].

Cuidado no caso de administração concomitante de medicamentos

Com outros antimaláricos: dados de segurança e eficácia são limitados, e Coartem[®] não deve, então, ser administrado com outro antimalárico a menos que não haja outra opção de tratamento. A longa meia-vida de eliminação da lumefantrina deve ser levada em consideração quando da administração de quinina em pacientes previamente tratados com Coartem[®].

Pacientes previamente tratados com outros antimaláricos: se Coartem[®] é dado seguindo a administração da mefloquina ou quinina, é recomendado um monitoramento da ingestão de comida (para a mefloquina) e do ECG (para a quinina). Em pacientes tratados previamente com halofantrina, Coartem[®] não deve ser administrado antes de um mês após a última dose de halofantrina.

Com outros medicamentos: ecomenda-se cautela quando combinar Coartem[®] com substratos, inibidores ou indutores moderados da CYP3A4 pois os efeitos terapêuticos de alguns medicamentos podem ser alterados. Medicamentos que possuem efeito indutor/inibidor misto da CYP3A4, principalmente medicamentos antirretrovirais, como inibidores de protease de HIV e inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa, devem ser utilizados com cautela em pacientes tomando Coartem[®] (vide “Interações medicamentosas” e “Farmacocinética”). **Com contraceptivos hormonais:** Coartem[®] pode reduzir a eficácia dos contraceptivos hormonais. Portanto, pacientes utilizando contraceptivos hormonais orais, adesivos transdérmicos ou outros contraceptivos hormonais sistêmicos devem ser aconselhadas a utilizar um método adicional não hormonal para o controle de natalidade (vide “Gravidez e Lactação”).

Gravidez

Baseado em dados com animais, suspeita-se que Coartem[®] cause defeitos congênitos graves quando administrado durante o primeiro trimestre de gravidez (veja “Contraindicações” e “Dados de segurança pré-clínicos”).

Estudos de toxicidade reprodutiva com arteméter evidenciaram perdas pós-implantação e teratogenicidade em ratos. Outros derivados da artemisinina demonstraram potencial teratogênico com um aumento de risco durante os primeiros períodos da gestação (veja “Dados de segurança pré-clínicos”).

Os dados de segurança de um estudo observacional de gravidez com aproximadamente 500 mulheres grávidas que foram expostas ao Coartem[®] (incluindo um terço das pacientes que foram expostas no primeiro trimestre), dados publicados de um outro estudo com mais de 500 mulheres grávidas que foram expostas à arteméter-lumefantrina (incluindo mais de 50 pacientes que foram expostas no primeiro trimestre), assim como dados publicados de mais de 1.000 mulheres grávidas que foram expostas a derivados da artemisinina, não demonstraram aumento nos efeitos adversos na gravidez ou efeitos teratogênicos sobre as taxas basais.

O tratamento com Coartem[®] é contraindicado durante o primeiro trimestre de gravidez em situações em que outros antimaláricos efetivos estejam disponíveis. Entretanto, não se deve interromper o tratamento em situações de risco de morte em que nenhum outro antimalárico efetivo esteja disponível (veja “Contraindicações”). Durante o segundo e terceiro trimestre, o tratamento com Coartem[®] deve ser cogitado apenas se o benefício esperado à mãe for superior ao risco para o feto.

Este medicamento pertence à categoria de risco na gravidez C, portanto, **este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

Mulheres com potencial de engravidar

Como o Coartem[®] é contraindicado durante o primeiro trimestre de gravidez, as mulheres não devem conceber enquanto estiverem tratando a malária com Coartem[®]. Isso inclui mulheres que receberam prescrição para o tratamento de emergência da malária durante suas viagens, caso elas precisem do tratamento para malária.

Mulheres com potencial de engravidar devem ser aconselhadas a utilizar contracepção durante viagens com tratamento de emergência, durante o tratamento com Coartem[®] e até o início do próximo ciclo menstrual após o final de tratamento.

Mulheres utilizando contraceptivos hormonais orais, adesivos transdérmicos ou outros contraceptivos hormonais sistêmicos devem ser aconselhadas a utilizar um método adicional não hormonal para o controle de natalidade.

Lactação

Dados com animais sugerem excreção no leite materno, mas não existem dados em humanos. Mulheres que amamentam não devem administrar Coartem[®]. Devido a longa meia-vida de eliminação da lumefantrina (4 a 6 dias), é recomendável que não haja amamentação antes do 28º dia a menos que os benefícios do tratamento com Coartem[®] para mãe superem os riscos para a criança.

Fertilidade

Não há informações sobre os efeitos de Coartem[®] sobre a fertilidade humana (vide “Dados de segurança pré-clínicos”).

Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos e/ou operar máquinas

Os pacientes em tratamento com Coartem[®] devem ser advertidos sobre a possível ocorrência de tontura ou fadiga/astenia, quando não deverão dirigir veículos ou operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações que resultam em contraindicação

Interação com medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo QTc

Coartem[®] é contraindicado no uso concomitante de medicamentos como (podem causar prolongamento no intervalo QTc e *Torsade de Pointes*):

Antiarrítmicos de classe IA e III, neurolépticos e antidepressivos, certos antibióticos incluindo alguns agentes das seguintes classes: macrolídeos, fluoroquinolonas, agentes antifúngicos imidazólicos e triazolícos, certos anti-histamínicos não sedativos (terfenadina e astemizol), cisaprida (vide “Contraindicações”).

Interação com medicamentos metabolizados pela CYP2D6

Observou-se que a lumefantrina *in vitro* inibe a CYP2D6. Essa inibição pode ter importância clínica para os fármacos com baixo índice terapêutico. A coadministração de Coartem[®] com medicamentos metabolizados por essa isoenzima é contraindicada (p. ex., neurolépticos, flecainida, metoprolol e antidepressivos tricíclicos como imipramina, amitriptilina, clomipramina) (vide “Contraindicações”, “Advertências e Precauções” e “Farmacocinética”).

Interação com indutores fortes da CYP3A4, como rifampicina

A administração oral de rifampicina (600 mg por dia), um indutor forte da CYP3A4, com Coartem[®] comprimidos (regime de 6 doses por 3 dias) em seis adultos coinfectados com HIV-1 e tuberculose, sem malária, resultou em redução significativa na exposição ao arteméter (89%), ao DHA (85%) e à lumefantrina (68%) quando comparado aos valores de exposição após o uso de Coartem[®] sozinho. O uso concomitante de Coartem[®] com indutores potentes da CYP3A4, como a rifampicina, carbamazepina, fenitoína, Erva de São João é contraindicado (vide “Contraindicações”).

Interações que resultam em uso concomitante não recomendado Interação com outros medicamentos antimaláricos

Os dados de segurança e eficácia são limitados e, portanto, Coartem[®] não deve ser administrado concomitantemente com outros antimaláricos, a menos que não haja outra opção de tratamento (vide “Advertências e Precauções”).

Se Coartem[®] for utilizado após a administração de mefloquina ou quinino, é recomendado um cuidadoso monitoramento da ingestão de alimentos (para mefloquina) ou do ECG (para quinino). A longa meia-vida de eliminação da lumefantrina deve ser considerada quando se administra quinina em pacientes tratados previamente com Coartem[®]. Em pacientes previamente tratados com halofantrina, Coartem[®] não deve ser administrado antes de um mês após a última dose de halofantrina (vide “Advertências e Precauções”).

Como pacientes que serão tratados com Coartem[®] podem, recentemente, ter recebido tratamento com outros antimaláricos, as interações com mefloquina e quinina foram estudadas em voluntários sadios. A administração oral sequencial de mefloquina antes do Coartem[®] não tem efeito sobre a concentração plasmática do arteméter ou da taxa arteméter/diidroartemisinina, mas houve uma redução significativa (por volta de 30-40%) nos níveis plasmáticos ($C_{\text{máx}}$ e AUC) da lumefantrina, possivelmente devido a baixa absorção secundária a diminuição da produção de bile induzida pela mefloquina. Baseado nesse estudo, os pacientes devem ser encorajados a comer nos momentos das doses para compensar essa diminuição na biodisponibilidade.

A administração concomitante intravenosa de quinina (10 mg/kg) com Coartem[®] não tem efeito na concentração plasmática da lumefantrina ou da quinina. As concentrações plasmáticas do arteméter e da diidroartemisinina (DHA) parecem estar diminuídas. Nesse estudo, a administração de Coartem[®] a 14 voluntários não causou efeito no intervalo QTc. A infusão da quinina isolada em outros 14 voluntários causou um prolongamento transitório do intervalo QTc, que foi consistente com o efeito cardiotoxico da quinina. Esse efeito foi levemente maior, mas significativo, quando a infusão da quinina foi feita após o Coartem[®] em 14 voluntários adicionais. Aparentemente o risco inerente do prolongamento do intervalo QTc associado a administração intravenosa da quinina foi realçado pela administração de Coartem[®] antes da quinina.

Em um estudo clínico na Tailândia alguns pacientes receberam Coartem[®] seguido de tratamentos sem sucesso com mefloquina e quinina. Receberam Coartem[®], 121 pacientes sem nenhum tratamento prévio com antimaláricos, enquanto 34 e 9 pacientes tinham quinina e mefloquina mensuráveis, respectivamente, no estudo. Esses pacientes mostraram perfis similares de segurança e farmacocinética do Coartem[®] quando comparados com aqueles que não tinham níveis detectáveis de outros antimaláricos.

Interações a serem consideradas

Interações que afetam o uso de Coartem[®]

Interação com um inibidor de CYP3A4

O arteméter e a lumefantrina são metabolizados pela enzima do citocromo CYP3A4 e não inibem esta enzima em concentrações terapêuticas. A administração de cetoconazol concomitante ao Coartem[®] levou a um modesto aumento (≤ 2 vezes) no arteméter, DHA, e na exposição de lumefantrina em voluntários sadios. Esse aumento da exposição a combinação de antimaláricos não foi associado a aumento das reações adversas ou a alterações nos parâmetros eletrocardiográficos. Baseado nesse estudo, o ajuste de dose de Coartem[®] não é considerado necessário nos pacientes com malária falcípara quando administrado em associação com cetoconazol ou outros inibidores potentes de CYP3A4. No entanto, devido ao potencial para aumento das concentrações de lumefantrina, que podem levar ao prolongamento QT, Coartem[®] deve ser utilizado com cautela com medicamentos que inibem CYP3A4. A Administração de arteméter com suco de *grapefruit* concentrado em adultos saudáveis resultou em um aumento de aproximadamente duas vezes na exposição sistêmica ao fármaco original. Suco de *grapefruit* deve ser evitado durante a utilização de Coartem[®] (vide “Advertências e Precauções”).

Interação com medicamentos antirretrovirais

Arteméter e lumefantrina são metabolizados pela CYP3A4. Medicamentos antirretrovirais, como inibidores de protease e inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa são conhecidos por apresentarem padrões variáveis de inibição, indução ou competição para CYP3A4. Em um estudo clínico em voluntários saudáveis o lopinavir/ritonavir diminuiu a exposição sistêmica ao arteméter e ao DHA em aproximadamente 40%, mas aumentou a exposição à lumefantrina em aproximadamente 2.3 vezes. O efavirenz diminuiu a exposição ao arteméter, ao DHA e à lumefantrina em aproximadamente 50 %, 45 % e 20%, respectivamente. A exposição ao lopinavir/ritonavir e efavirenz não foram significativamente afetadas pelo uso concomitante com Coartem[®]. Coartem[®] deve ser utilizado com cautela em pacientes em tratamento com medicamentos antirretrovirais, uma vez que, a diminuição das concentrações de arteméter, DHA e/ou lumefantrina podem resultar em diminuição na eficácia antimalárica de Coartem[®] e o aumento nas concentrações de lumefantrina podem causar prolongamento QT (vide “Advertências e Precauções”).

Interação com indutores fracos à moderados da CYP3A4

Quando Coartem[®] é coadministrado com indutores fracos à moderados da CYP3A4 pode resultar em concentrações diminuídas de arteméter e/ou lumefantrina e perda da eficácia antimalárica (vide “Advertências e Precauções”).

Interações que resultam em efeitos do Coartem® em outros medicamentos**Interação com medicamentos metabolizados pelas enzimas do CYP450**

Quando Coartem® é coadministrado com substratos da CYP3A4 pode resultar em diminuição das concentrações do substrato e potencial perda da eficácia do substrato. Embora os estudos *in vitro* com o arteméter em concentrações terapêuticas não revelaram inibição significativa das enzimas do citocromo P450, foi relatado que o arteméter e DHA têm leve efeito indutor sobre a atividade das CYPs (2C19, 2B6 e 3A4). Embora a magnitude das alterações tenha sido geralmente baixa e não seja esperado que se apresente um problema na população geral de pacientes, é possível que a indução da CYP3A4 possa alterar os efeitos terapêuticos de drogas que são predominantemente metabolizadas por essa enzima (vide “Advertências e Precauções” e “Farmacocinética”).

Interação com contraceptivos hormonais

O metabolismo do etinilestradiol e levonorgestrel *in vitro* não foi induzido por arteméter, DHA ou lumefantrina. No entanto, foi relatado que o arteméter induz fracamente a atividade de CYP2C19, CYP2B6 e CYP3A em humanos. Portanto, Coartem® pode reduzir a efetividade de contraceptivos hormonais. Portanto, pacientes utilizando contraceptivos hormonais orais, adesivos transdérmicos ou outros contraceptivos hormonais sistêmicos devem ser aconselhadas a utilizar um método adicional não hormonal para o controle de natalidade (vide “Gravidez e Lactação”).

Interações com alimentos e bebidas

Coartem® deve ser administrado com alimentos ou bebidas ricos em gordura, como leite, uma vez que, a absorção de artemisinina e lumefantrina é aumentada (vide “Posologia”).

Suco de *grapefruit* deve ser evitado durante o tratamento com Coartem®.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Os comprimidos dispersíveis de Coartem® devem ser armazenados em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C) e protegidos da umidade. O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas

Comprimido dispersível amarelo, plano, redondo.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Comprimidos dispersíveis para administração oral. Cada comprimido dispersível que compreende 1 dose deve ser completamente disperso em pequena quantidade de água (aproximadamente 10 mL por comprimido). Agite e administre imediatamente ao paciente. Enxágue o copo com mais uma pequena quantidade de água (aproximadamente 10 mL) e administre imediatamente ao paciente.

A dose deve ser seguida de alimentos ou bebidas ricos em gordura tais como leite. Uma dieta padrão contendo de 30 a 60 g/dia de gordura ou amamentação se mostrou adequada. Pacientes com malária aguda frequentemente têm aversão a alimento. Os pacientes devem ser incentivados a voltar a se alimentar normalmente assim que consigam tolerar os alimentos, pois a presença de alimentos aumenta a absorção do arteméter e da lumefantrina.

Se ocorrerem vômitos durante a primeira hora após administração, deverá ser administrada uma dose repetida.

O comprimido dispersível é indicado apenas para recém-nascidos e crianças. Para adolescentes e adultos, existe a formulação de comprimidos simples.

Tratamento e tratamento de emergência

O tratamento deve ser administrado no momento do diagnóstico inicial ou no início dos sintomas.

Crianças e recém-nascidos pesando entre 5 kg e menos de 35 kg e 12 anos de idade ou menos

É recomendado um regime de seis doses com 1 a 3 comprimidos dispersíveis por dose, dependendo do peso corpóreo.

De 5 a < 15 kg de peso corpóreo: um comprimido dispersível no momento do diagnóstico inicial, mais 1 comprimido dispersível após 8 horas e, então, 1 comprimido dispersível duas vezes ao dia (manhã e noite) em cada um dos dois dias subsequentes (total de 6 comprimidos dispersíveis).

De 15 a < 25 kg de peso corpóreo: dois comprimidos dispersíveis, em dose única, no momento do diagnóstico inicial, mais 2 comprimidos dispersíveis após 8 horas e, então, 2 comprimidos dispersíveis duas vezes ao dia (manhã e noite) em cada um dos dois dias subsequentes (total de 12 comprimidos dispersíveis).

De 25 a < 35 kg peso corporal: três comprimidos dispersíveis, em dose única, no momento do diagnóstico inicial, mais 3 comprimidos dispersíveis após 8 horas e, então, 3 comprimidos dispersíveis duas vezes ao dia (manhã e noite) em cada um dos dois dias subsequentes (total de 18 comprimidos dispersíveis).

Pacientes com insuficiência renal

Nenhum estudo específico foi conduzido neste grupo de paciente. Não houve excreção renal significativa de lumefantrina, arteméter e di-hidroartemisinina (DHA) em estudos conduzidos em voluntários saudáveis e a experiência clínica é limitada. Nenhum ajuste de dose é recomendado para o uso de Coartem[®] em pacientes com insuficiência renal.

Pacientes com insuficiência hepática

Nenhum estudo específico foi conduzido neste grupo de paciente. Nenhum ajuste de dose é recomendado para pacientes com insuficiência hepática leve à moderada. Deve-se ter cautela na administração em pacientes com insuficiência hepática grave (vide “Advertências e Precauções”).

A maioria dos pacientes com malária aguda apresenta certo grau de comprometimento hepático. O perfil de eventos adversos não difere entre pacientes com e sem comprometimento hepático. Além disso, os testes iniciais de anormalidades da função hepática melhoraram em quase todos os pacientes após tratamento com Coartem[®].

Infecções novas e recorrentes (recrudescentes)

Os dados de um número restrito de pacientes mostram que infecções novas e recorrentes podem ser tratadas com um segundo tratamento com Coartem[®].

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

A maioria dos eventos relatados foram de gravidade e duração de leve a moderada, e provavelmente relacionados à malária subjacente e/ou a uma resposta insatisfatória ao tratamento, e não ao Coartem[®], embora uma relação causal com o uso de Coartem[®] não pudesse ser excluída em alguns relatos. Para outros relatos, fatores alternativos foram identificados como os mais prováveis de causar os eventos (p.ex. drogas usadas concomitantemente, infecções concomitantes) ou as informações providas foram insuficientes para chegar a qualquer conclusão.

Resumo tabulados das reações adversas advindas dos estudos clínicos

As reações adversas advindas dos estudos clínicos (Tabela 4) estão dispostas por ordem de frequência, as mais comuns primeiro, utilizando a seguinte convenção: muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$, $< 1/10$); incomum ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$; $< 1/1.000$); muito rara ($< 1/10.000$), incluindo reportes isolados.

Tabela 4 - Reações adversas compiladas a partir da análise de segurança referente aos 4 estudos em recém-nascidos e crianças com 12 anos ou menos de idade recebendo o regime de 6 doses de Coartem[®] ou Coartem[®] Dispersível

Distúrbios do sistema imunológico	
Rara	Hipersensibilidade
Distúrbios do metabolismo e da nutrição	
Muito comum	Diminuição no apetite
Distúrbios psiquiátricos	
Incomum	Distúrbio do sono
Distúrbios do sistema nervoso	
Comum	Cefaleia, tontura
Incomum	Clônus, sonolência
Distúrbios cardíacos	
Incomum	Palpitações
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais	
Muito comum	Tosse
Distúrbios gastrintestinais	
Muito comum	Vômito
Comum	Dor abdominal, diarreia, náuseas

Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos	
Comum	Erupções
Incomum	Urticária, prurido
Distúrbios dos tecidos músculoesquelético e conjuntivo	
Comum	Artralgia, mialgia
Distúrbios gerais e condições no local de administração	
Comum	Astenia, fadiga
Investigações	
Comum	Testes da função hepática aumentados
Rara	Eletrocardiograma com prolongamento QT.

Eventos adversos encontrados em regimes não recomendados não incluídos nesta análise agrupada de segurança: parestesia (3,3% dos adolescentes e adultos, nenhum caso em crianças); As seguintes reações adversas foram relatadas em adultos com uma frequência incomum, mas não foram relatadas em recém-nascidos ou crianças: hipoestesia, ataxia e anormalidades na marcha.

Reações adversas ao medicamento de relatos espontâneos de pós-comercialização e casos da literatura (frequência desconhecida)

As seguintes reações adversas ao medicamento foram derivadas da experiência de pós-comercialização com Coartem[®] a partir de relatos espontâneos e casos da literatura. Uma vez que estas reações são relatadas espontaneamente, a partir de uma população de tamanho incerto, não é possível estimar confiavelmente suas frequências e, portanto são categorizadas como desconhecidas. As reações adversas estão listadas de acordo com o sistema de classe de órgãos do MedDRA. Dentro de cada sistema de classe de órgãos, as reações adversas estão listadas em ordem decrescente de gravidade.

Reações de hipersensibilidade, incluindo urticária e angioedema.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Em casos de suspeita de superdose, dever-se instituir terapia sintomática e de suporte conforme necessário. Deve-se monitorar ECG e os níveis de potássio no sangue.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações sobre como proceder.

MS – 1.0068.0103

Farm. Resp.: Virginia da Silva Giraldi - CRF-SP 15.779

Importado por:

Novartis Biociências S.A.
Av. Prof. Vicente Rao, 90
São Paulo – SP
CNPJ: 56.994.502/0001-30
Indústria Brasileira

Fabricado por: Novartis Pharmaceuticals Corporation - Suffern, Nova Iorque, EUA

[®] = Marca registrada de Novartis AG, Basileia, Suíça.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



CDS 12.12.12
2012-PSB/GLC-0582-s

VPS4

Esta bula foi aprovada pela Anvisa 10/01/2013.

COARTEM
(arteméter + lumefantrina)

Comprimidos
20 mg + 120 mg

COARTEM®

arteméter + lumefantrina

APRESENTAÇÕES

Comprimidos – Embalagens com 16, 24, 180, 360, 400, 540 ou 720 comprimidos.

VIA ORAL**USO ADULTO E PEDIÁTRICO CRIANÇAS ACIMA DE 5 KG****COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido de Coartem® contém 20 mg de arteméter e 120 mg de lumefantrina.

Excipientes: polissorbato 80, hipromelose, celulose microcristalina, dióxido de silício, croscarmelose sódica e estearato de magnésio.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

Tratamento, inclusive tratamento de emergência, de adultos, crianças e recém-nascidos (pesando 5 kg ou mais) com infecções agudas e sem complicações devido ao *Plasmodium falciparum* ou infecções mistas que incluem esse patógeno. Como Coartem® é eficaz contra cepas de *P. falciparum* sensíveis e resistentes a outros medicamentos, também se recomenda contra malária adquirida em regiões onde os parasitas são resistentes a outros antimaláricos.

Tratamento de emergência

A maioria dos turistas e viajantes, considerados não-ímmunes, provavelmente terá acesso a atendimento médico imediato se houver suspeita de malária. No entanto, é possível que algumas pessoas com risco de infecção não consigam receber esse atendimento no prazo de 24 horas após o início dos sintomas, principalmente se estiverem em regiões isoladas, distantes de serviços médicos. Nesses casos, os médicos são aconselhados a prescrever Coartem® para os viajantes levarem consigo para auto-administração (“Tratamento de emergência”).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**Tratamento da malária aguda e não complicada causada por *P. falciparum***

A eficácia de Coartem® comprimidos foi avaliada para o tratamento de malária aguda, não complicada causada por *P. falciparum*. Malária não complicada é definida como malária sintomática causada por *P. falciparum* sem sinais e sintomas de malária grave ou evidência de disfunção de órgão vital. A densidade basal de parasita variou de 500/µL - 200.000 / uL (0,01% a 4% de parasitemia) na maioria dos pacientes. Os estudos foram realizados em adultos parcialmente ímmunes e não ímmunes e crianças (≥ 5 kg de peso corporal) com malária não complicada na Tailândia, África Subsaariana, Europa e América do Sul. Os pacientes que tiveram características clínicas da malária grave, insuficiência cardíaca grave, renal, hepática ou foram excluídos.

Houve cinco estudos com regime de 6 doses e um estudo comparando o regime de 6 doses com o regime de 4 doses.

Coartem® comprimidos foi administrado em 0, 8, 24, 36, 48 e 60 horas no regime de 6 doses e em 0, 8, 24 e 48 horas no regime de 4 doses. Os parâmetros de eficácia consistem em:

- Taxa de cura de 28 dias, definida como a proporção de pacientes com *clearance* de parasitas assexuados (na fase eritrocítica) no prazo de 7 dias sem recrudescência no 28º dia.
- O tempo de *clearance* do parasita (PCT), definido como o tempo desde a primeira dose até o primeiro desaparecimento total e contínuo do parasita assexuado que continua por mais 48 horas.
- O tempo de *clearance* da febre (FCT), o tempo desde a primeira dose até que a temperatura do corpo fique pela primeira vez abaixo de 37,5 ° C e se mantenha abaixo de 37,5 ° C por pelo menos mais 48 horas (somente para pacientes com temperatura > 37,5 ° C no início).

A população da intenção de tratar modificada (mITT) inclui todos os pacientes com confirmação de diagnóstico da malária que receberam pelo menos uma dose da droga em estudo. Pacientes avaliáveis geralmente são todos os pacientes que tiveram uma avaliação parasitológica no dia 7 e uma no dia 28 ou falência do tratamento no dia 28.

Tabela 1 - Resumo dos estudos clínicos de eficácia

Nº do estudo	Desenho/objetivo do estudo	Nº de pacientes		População	Ano/localidade do estudo
		Coartem®	Comparador		
A025	Duplo-cego randomizado(1:1:1), grupo paralelo, comparativo de eficácia/segurança entre dois regimes de 6 doses vs um regime de 4 doses	6 doses em 60 h: 118 6 doses em 96 h: 121 4 doses em 48 h: 120	-	Adultos Crianças (≤12 anos, n = 43)	1996-97 Tailândia
A026	Open-label, randomizado (3:1), grupo paralelo, confirmatório de eficácia/segurança com regime de 6 doses em comparação com mefloquina+artesunato (MAS)	150	Mefloquina+ artesunato: 50	Adultos Crianças (2-12 anos, n = 34)	1997-98 Tailândia
A028	Open-label, randomizado (3:1), parallel group, grupo paralelo, confirmatório de eficácia/segurança com regime de 6 doses em comparação com MAS	164	Mefloquina+ artesunato: 55	Adultos	1998-99 Tailândia
A2401	Open-label, não comparativo de eficácia/segurança com regime de 6 doses em pacientes não imunes	165	-	Adultos	2001-05 Europa, Colômbia
A2403	Open-label, não comparativo de eficácia/segurança com regime de 6 doses	310	-	Recém-nascidos/ crianças (5-25 kg)	2002-03 3 países na África
B2303	Investigador-cego, randomized (1:1), grupo paralelo eficácia/segurança com regime de 6 doses	Coartem® comprimidos esmagados: 452 Coartem® Dispersível: 447	-	Recém-nascidos/ crianças (5-35 kg)	2006-07 5 países na África

Tabela 2 Resultados clínicos de eficácia

Nº do estudo	Idade	Reação em cadeia da polimerase (PCR)- corrigido taxa de cura no 28º dia ¹ n/N (%) em pacientes avaliáveis	Mediana FCT ² [25º, 75º percentil]	Mediana PCT ² [25º, 75º percentil]
A025 ⁴	3-62 anos	93/96 (96.9)	n ³ =59 35 horas [20, 46]	n=118 44 horas [22, 47]
A026	2-63 anos	130/133 (97.7)	n ³ =87 22 horas [19, 44]	NA
A028	12-71 anos	148/154 (96.1)	n ³ =76 29 horas [8, 51]	n=164 29 horas [18, 40]
A2401	16-66 anos	119/124 (96.0)	n ³ =100 37 horas [18, 44]	n=162 42 horas [34, 63]
A2403	2 meses -9 anos	289/299 (96.7)	n ³ =309 8 horas [8, 24]	n=310 24 horas [24, 36]
B2303 ^{CT}	3 meses - 12 anos	403/419 (96.2)	n ³ =323 8 horas [8, 23]	n=452 35 horas [24, 36]
B2303 ^{DT}	3 meses -12 anos	394/416 (94.7)	n ³ =311 8 horas [8, 24]	n=446 34 horas [24, 36]

¹ Taxa re eficácia de cura baseada na microscopia do esfregaço de sangue

² População mITT

³ Somente para pacientes com temperatura > 37,5 ° C no início

⁴ Somente os dados do grupo do regimes de 6 doses em 60 horas são apresentados

^{CT} – Coartem[®] comprimidos administrados como comprimidos esmagados

^{DT} – Coartem[®] comprimidos dispersíveis

Tabela 3 Eficácia clínica para estudos pediátricos por peso

Nº do estudo Categoria de peso	Mediana PCT ¹ [25º, 75º percentil]	corrigido taxa de cura no 28º dia ² n/N (%) em pacientes avaliáveis
Estudo A2403		
5 - <10 kg	24 [24, 36]	145/149 (97.3)
10 - <15 kg	35 [24, 36]	103/107 (96.3)
15 -25 kg	24 [24, 36]	41/43 (95.3)
Estudo B2303 ^{CT}		
5 - <10 kg	36 [24, 36]	65/69 (94.2)
10 - <15 kg	35 [24, 36]	174/179 (97.2)
15 -<25 kg	35 [24, 36]	134/140 (95.7)
25-35 kg	26 [24, 36]	30/31 (96.8)
Estudo B2303 ^{DT}		
5 - <10 kg	36 [24, 43]	74/78 (94.9)
10 - <15 kg	35 [24, 36]	156/168 (92.9)
15 -<25 kg	25 [24, 36]	137/142 (96.5)
25-35 kg	26 [24, 36]	27/28 (96.4)

¹ População mITT

² Taxa re eficácia de cura baseada na microscopia do esfregaço de sangue

^{CT} – Coartem[®] comprimidos administrados como comprimidos esmagados

^{DT} – Coartem[®] comprimidos dispersíveis

O estudo A025 foi um estudo randomizado, duplo-cego, estudo de dois centros, realizado na Tailândia em adultos e crianças (com idade igual ou superior a 2 anos), que comparou o regime de 4 doses (administradas ao longo de 48 horas) de Coartem[®] comprimidos com o regime de 6 doses (administradas ao longo de 60 horas). Taxa de cura de vinte e oito dias (PCR-corrigido) em pacientes avaliáveis foi de 96,9% (93/96) para Coartem[®] comprimidos no braço de 6 doses, em comparação com 83,3% (85/102) no braço de 4 doses.

Estudos A026 e A028 e A2401 e A2403 e B2303: Nestes estudos, Coartem[®] comprimidos foi administrado como o regime de 6 doses.

No estudo A026, um total de 150 adultos e crianças com idade igual ou superior a 2 anos receberam Coartem[®] comprimidos. No estudo A028, um total de 164 adultos e crianças ≥ 12 anos receberam Coartem[®] comprimidos. Ambos os estudos foram realizados na Tailândia.

O estudo A2401 foi um estudo de 165 adultos não imunes que residem em regiões não endêmicas para a malária (Europa e Colômbia), que contraíram malária aguda não complicada causada por *P. falciparum* quando viajaram para regiões endêmicas.

O estudo A2403 foi realizado na África em 310 lactentes e crianças com idade entre 2 meses a 9 anos, pesando de 5 kg a 25 kg, com uma temperatura axilar $\geq 37,5$ ° C.

O estudo B2303 foi realizado na África, em 452 lactentes e crianças, com idades entre 3 meses a 12 anos, pesando 5 kg a <35 kg, com febre ($\geq 37,5$ ° C axilar ou ≥ 38 ° C retal) ou histórico de febre na 24 horas anteriores, com o objetivo primário de demonstrar a não-inferioridade do comprimido dispersível em comparação com o comprimido (administrado esmagado) em termos da taxa de cura parasitológica PCR-corrigida em 28 dias.

Os resultados da taxa de cura em 28 dias (PCR-corrigida), tempo de clearance de parasita mediano (PCT), e tempo de clearance de febre (FCT) para todos os estudos são apresentados na Tabela 2.

Coartem[®] é ativo contra o estágio sanguíneo do *Plasmodium vivax*, mas não é ativo contra hipnozoítas (vide “Advertências e precauções”).

Prolongamento do intervalo QT/QTc: em um estudo de grupos paralelos com voluntários adultos saudáveis incluindo um grupo controle com placebo e moxifloxacina (n=42 por grupo), a administração do regime de seis doses de Coartem[®] foi associada ao prolongamento do intervalo QTcF. As alterações médias comparadas ao placebo em relação ao *baseline* em 68, 72, 96 e 108 h após a primeira dose foram 7,45, 7,29, 6,12 e 6,84 ms, respectivamente. Em 156 e 168 h após a primeira dose, as alterações em relação ao basal para o intervalo QTcF não foram diferente de zero. Nenhum indivíduo teve um aumento > 30 ms em relação ao basal nem um aumento absoluto para > 500 ms. Comparado ao placebo, o controle com moxifloxacino esteve associado a um aumento do QTcF por 12 horas, após a administração única, sendo que o aumento máximo de 14,1 ms foi registrado uma hora após a administração.

Nos estudos clínicos conduzidos em crianças com o regime de 6 doses, Nenhum paciente teve QTcF > 500 ms pós-*baseline*, enquanto 29.4% teve aumento QTcF >30 ms e 5,1% >60 ms em relação ao *baseline*. Nos estudos clínicos conduzidos em adultos e adolescentes com o regime de 6 doses, o prolongamento do intervalo QTcF de > 500 ms pós-*baseline* foi relatado em 0,2% dos pacientes, enquanto o aumento QTcF >30 ms em relação ao *baseline* foi relatado em 33.9% e >60 ms em 6.2% dos pacientes.

Referências bibliográficas

1. Lefèvre G, Looareesuwan S, Treeprasertsuk S, Krudsood S, Silahamroon U, Gathmann I et al. A clinical and pharmacokinetic trial of six doses of artemether-lumefantrine for multidrug-resistant *Plasmodium falciparum* malaria in Thailand. Am J Trop Med Hyg 2001;64(5,6):247-56. [65]
2. Coartem[®]/Riamet[®] (artemether/lumefantrine) Expert Statement (BPI amendment). Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 14 Jul 05. Patricia Ibarra de Palacios. [78] (dados em arquivo)
3. A randomised trial confirming efficacy and safety of the high dose regimen of CGP 56697 (in comparison with mefloquine + artesunate) in the treatment of acute *plasmodium falciparum* malaria in adults and children in Thailand. Clinical Trial Report Protocol 56697 01 026. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 18 Jun 98. Volume 12, Page 001. [8] (dados em arquivo)
4. Coartem[®] (artemether/lumefantrine) CGP 56697 [tablets 20/120 mg]. Expert report on clinical documentation. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 10 Jul 98. Volume Pt I 2, Page 005. [11] (dados em arquivo)
5. Clinical Expert Statement - Sections 4.4 and 5.1: Hypnozoites. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 11 Sep 07. Anne-Claire Marrast. [96] (dados em arquivo)
6. Open label, multi-center, non-comparative efficacy, safety and tolerability study of Coartem[®]/Riamet[®] in the treatment of acute uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in non-immune patients. Study CCOA566A2401, Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 23 Sep 2005. [90] (dados em arquivo)
7. Clinical Expert Statement - Section 5.1: Pharmacodynamics. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 11 Sep 07. Anne-Claire Marrast. [97] (dados em arquivo)
8. Coartem[®]/Riamet[®] Dispersible (artemether/lumefantrine) (2303B) Clinical Overview in acute uncomplicated falciparum malaria in paediatric patients, Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 29Aug-07. d) Section 4 Overview of efficacy. [82d] (dados em arquivo)
9. A randomized, investigator-blinded, multicenter, parallel-group study to compare efficacy, safety and tolerability of Coartem[®] dispersible tablet formulation vs. Coartem[®] 6-dose crushed tablet in the treatment of acute uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in infants and children. Study CCOA566B2303, Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 10 Aug 2007. [91] (dados em arquivo)
10. Open label, multicenter study for the evaluation of safety and efficacy of Coartem[®](artemether/lumefantrine) tablets (6-dose regimen) in African infants and children in the treatment of acute uncomplicated falciparum malaria. Study CCOA566A2403, Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 12 Nov 03. [68] (dados em arquivo)
11. Clinical Expert Statement - Sections 4.4, 4.8, 5.1, and 5.3: QTc Prolongation. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 11 Sep 07 Daniel Stein. [86] (dados em arquivo)
12. A randomized, single-blind, parallel group, multiple-dose study to evaluate the effects of the oral 6-dose regimen of COA566 on cardiac safety in healthy subjects versus placebo with positive control (moxifloacin hydrochloride). Study CCOA566A2101, Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 30 Jun 2006. [92] (dados em arquivo)
13. Coartem[®]/Riamet[®] Dispersible (artemether/lumefantrine) (2303B) Clinical Overview in acute uncomplicated falciparum malaria in paediatric patients, Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 29Aug-07. c) Section 5.4 ECGs, vital signs, body weight and physical examinations. [82c] (dados em arquivo)

14. Coartem[®]/Riamet[®] Expert Report on the Clinical Documentation. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 03 Mar 05. [77] (dados em arquivo)

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Classe farmacológica: antimaláricos, artemisininas e derivados. Códigos ATC: P01BE52

Farmacodinâmica

Coartem[®] contém uma proporção fixa de 1:6 partes de arteméter e lumefantrina, respectivamente. O arteméter é um derivado acetal quiral semi-sintético da substância encontrada na natureza como artemisinina. A lumefantrina é uma mistura racêmica de um derivado sintético do fluoreno. Como outros antimaláricos (quinina, mefloquina, halofantrina), a lumefantrina pertence à família dos aril-amino-álcoois. O sítio de ação antiparasitária dos dois componentes é o vacúolo digestivo do parasita da malária, onde se acredita que eles interfiram na conversão do grupo heme, um intermediário tóxico produzido durante a degradação da hemoglobina, ao pigmento malárico não tóxico, a hemozoína. Considera-se que a lumefantrina interfira no processo de polimerização e que o arteméter dê origem a metabólitos reativos a partir da reação de seu grupo peróxido com o ferro do grupo heme. Tanto o arteméter como a lumefantrina têm uma ação secundária envolvendo a inibição da síntese protéica e de ácido nucléico do parasita. Os dados dos estudos *in vitro* e *in vivo* mostram que Coartem[®] não induz resistência.

Ocorre aumento das atividades antimaláricas independentes da lumefantrina e do arteméter com a associação dos dois fármacos em Coartem[®].

Farmacocinética

A caracterização farmacocinética de Coartem[®] é limitada pela inexistência de uma apresentação intravenosa e pela variabilidade intra e interindividual muito elevada das concentrações plasmáticas e dos parâmetros derivados (AUC, C_{máx}) dos dois fármacos.

Absorção

O arteméter é absorvido rapidamente com concentrações plasmáticas de pico sendo atingidas cerca de 2 horas após a administração. A absorção da lumefantrina, composto altamente lipofílico, começa após um período de até 2 horas, com concentração plasmática de pico entre 6 e 8 horas após a administração. O consumo de alimentos aumenta a absorção do arteméter e da lumefantrina: em voluntários sadios, a biodisponibilidade relativa do arteméter aumentou mais que duas vezes e a da lumefantrina, 16 vezes, em comparação com os valores em jejum, quando Coartem[®] foi tomado após refeição com alto teor de gordura. Também se demonstrou que o consumo de alimentos aumenta a absorção da lumefantrina em pacientes com malária, embora em menor grau (aproximadamente 2 vezes), muito provavelmente por causa do menor teor de gordura dos alimentos consumidos por pacientes com doença aguda. Os dados de interação com alimentos indicam que a absorção da lumefantrina em jejum é muito baixa (assumindo uma absorção igual a 100% após refeição rica em gordura, a quantidade absorvida em jejum seria < 10% da dose). Os pacientes devem, portanto, ser orientados a tomar o medicamento com alimentação normal, assim que consigam tolerar os alimentos.

Distribuição

In vitro, o arteméter e a lumefantrina apresentam alta taxa de ligação com proteínas plasmáticas humanas (95,4% e 99,7%, respectivamente). A diidroartemisinina também se liga às proteínas plasmáticas (47%-76%). A ligação às proteínas plasmáticas é linear.

Biotransformação/ metabolismo

O arteméter é rápida e amplamente metabolizado (é considerável o metabolismo de primeira passagem). Os microsomas hepáticos humanos metabolizam o arteméter ao principal metabólito biologicamente ativo, a diidroartemisinina (desmetilação), principalmente pela enzima CYP3A4/5. A farmacocinética desse metabólito também foi descrita *in vivo* em humanos. A taxa de AUC do arteméter/diidroartemisinina é 1,2 após uma dose única e 0,3 após a administração de 6 doses durante 3 dias. Foi relatado que o arteméter e a DHA têm um leve efeito indutor sobre a atividade da CYP3A4, que não é esperado que apresente um problema na população geral de pacientes (veja “Advertências e Precauções” e “Interações medicamentosas”).

Durante a administração repetida de Coartem[®], os níveis plasmáticos de arteméter diminuíram significativamente, enquanto que os níveis do metabólito ativo (di-hidroartemisinina) aumentaram, embora este aumento não tenha sido de grau estatisticamente significativo. Isto confirma que houve indução da enzima responsável pelo metabolismo do arteméter. A evidência clínica de indução é consistente com os dados *in vitro* descritos em “Interações medicamentosas”.

A lumefantrina é N-desbutilada, principalmente pela CYP3A4, em microsomas hepáticos humanos. *In vivo*, a glicuronidação da lumefantrina em animais (cães e ratos) ocorre diretamente e após biotransformação oxidativa.

Em humanos, a exposição sistêmica ao metabólito desbutil-lumefantrina, cujo efeito antiparasitário *in vitro* é 5 e 8 vezes mais alto do que o da lumefantrina, foi menos que 1% da exposição ao composto original.

In vitro, a lumefantrina inibe significativamente a atividade da CYP2D6 em concentrações plasmáticas terapêuticas (veja “Contraindicações” e “Interações medicamentosas”).

Eliminação

O arteméter e a di-hidroartemisinina são rapidamente depurados do plasma com uma meia-vida de eliminação de cerca de 2 horas. Enquanto a lumefantrina é eliminada muito lentamente com uma meia-vida de eliminação de 2 a 6 dias. Aparentemente, as características demográficas, como sexo e peso, não apresentam efeitos clinicamente importantes sobre a farmacocinética de Coartem[®].

Em voluntários saudáveis, nem a lumefantrina nem o arteméter foram encontrados na urina após a administração de Coartem[®] e a excreção urinária de DHA foi menos de 0,01% da dose de arteméter.

Em animais (cães e ratos), nenhum arteméter inalterado foi detectado nas fezes ou na urina devido ao seu rápido e extenso metabolismo de primeira passagem. A lumefantrina foi excretada inalterada nas fezes e apenas em traços na urina. Metabólitos de ambas as drogas foram eliminados na bile / fezes e urina.

Proporcionalidade de dose

Não foram realizados estudos específicos de proporcionalidade de dose. Os dados limitados sugerem um aumento proporcional à dose de exposição sistêmica à lumefantrina quando se duplica a dose Coartem[®]. Não há dados conclusivos disponíveis para o arteméter.

Populações de pacientes especiais

Idosos

Não foi realizado nenhum estudo específico de farmacocinética nem em pacientes idosos. Não há informações sugerindo que a dosagem em pacientes com mais de 65 anos de idade deva ser diferente daquela utilizada em adultos jovens.

Pacientes pediátricos

A exposição sistêmica ao arteméter, à DHA e à lumefantrina quando administrados em mg/kg de peso corpóreo nos pacientes pediátricos com malária (≥ 5 a < 35 kg de peso corpóreo) é comparável a do regime recomendado em pacientes adultos com malária

Insuficiência renal

Não foi realizado nenhum estudo específico de farmacocinética nem em pacientes com insuficiência renal. No entanto, baseado nos dados farmacocinéticos de voluntários saudáveis, que mostraram pouca ou nenhuma excreção renal de lumefantrina, arteméter e DHA, nenhum ajuste de dose é aconselhável para o uso de Coartem[®] em pacientes com insuficiência renal.

Insuficiência hepática

Não foi realizado nenhum estudo específico de farmacocinética nem em pacientes com insuficiência hepática. A metabolização é o mecanismo primário de *clearance* de arteméter e lumefantrina e pode ser afetada em pacientes com insuficiência hepática. Em pacientes com insuficiência hepática grave, um aumento clinicamente significativo da exposição à artemisinina e lumefantrina e/ou seus metabólitos não pode ser descartado. Portanto, deve-se ter cautela na dosagem para pacientes com insuficiência hepática grave (vide “Advertências e precauções”).

Dados de segurança pré-clínicos

Com base em estudos convencionais, toxicidade de dose repetida e genotoxicidade, os dados pré-clínicos não revelam riscos especiais para os seres humanos quando arteméter / lumefantrina é administrado em adultos e crianças com peso mínimo de 5 kg para o tratamento da malária, quando utilizado de acordo com as recomendações da bula.

As reações adversas não observadas em estudos clínicos, mas observadas em animais com níveis de exposição semelhantes aos níveis de exposição clínica e com possível relevância para o uso clínico, foram as seguintes: perdas pós-implantação e teratogenicidade de derivados de artemisinina.

Toxicidade geral

As principais alterações observadas nos estudos de toxicidade de dose repetida foram associadas à ação farmacológica observada nos eritrócitos, acompanhada pela hematopoiese de resposta secundária.

Neurotoxicidade

Estudos em cães e ratos demonstraram que injeções intramusculares de arteméter resultaram em lesões cerebrais. Mudanças observadas principalmente em núcleos do tronco cerebral incluído cromatólise, granulação citoplasmática eosinofílica, esferoides, apoptose e neurônios escuros. As lesões foram observadas em ratos com dose de 25 mg / kg de

arteméter durante 7 ou 14 dias e cães com dose de 20 mg / kg durante 8 dias ou mais, mas as lesões não foram observadas após períodos mais curtos de fármaco ou após a administração oral. O AUC de 24 h estimado para o arteméter após 7 dias de dosagem, no nível de efeito não observado (10 mg / kg / dia administrado por via intramuscular) é aproximadamente 7 vezes maior do que o AUC de 24 h estimado para o arteméter 24 h em seres humanos no primeiro dia do regime de tratamento oral padrão de 3 dias. A exposição oral em seres humanos diminui nos dias subsequentes, assim, aumenta a margem de exposição. Cães tratados por via oral com 143 arteméter mg / kg apresentaram um efeito estatisticamente mensurável no limiar auditivo em 20 dB. Esta dose é equivalente a cerca de 29 vezes a dose clínica mais elevada arteméter (160 mg / dia), baseado nas comparações entre a superfície corporal. A maioria dos eventos adversos do sistema nervoso nos estudos com regime de 6 doses foram de intensidade leve resolvidos até o final do estudo.

Mutagenicidade

Coartem[®] não apresentou evidências de mutagenicidade em testes *in vitro* nem *in vivo* realizados com uma combinação arteméter:lumefantrina (constituído por 1:6 partes, respectivamente). No teste de micronúcleo, observou-se mielotoxicidade em todos os níveis de dose (500, 1.000 e 2.000 mg/kg); porém, a recuperação foi quase completa 48 horas após a administração.

Carcinogenicidade

Devido ao curto período de tratamento, não foram conduzidos estudos de carcinogenicidade com Coartem[®].

Estudos de toxicidade reprodutiva

Em ratos, os estudos de toxicidade reprodutiva com a combinação arteméter:lumefantrina por via oral apresentaram toxicidade materna e aumento de perda pós-implantação nas doses ≥ 50 mg/kg (correspondente a aproximadamente 7 mg/kg de arteméter). A combinação arteméter:lumefantrina não foi embriotóxica em ratos nas doses de 25 mg/kg (correspondente a 3,6 mg/kg de arteméter). Em coelhos, cuja combinação de arteméter:lumefantrina foi administrada oralmente, observou-se toxicidade materna e aumento de perda pós-implantação com 175 mg/kg (correspondente a 25 mg/kg de arteméter), enquanto o nível de dose mais baixo seguinte, de 105 mg/kg (correspondente a 15 mg/kg de arteméter) não apresentou nenhum efeito induzido pelo tratamento.

Em coelhos e ratos, doses altas de 1.000 mg/kg de lumefantrina não apresentaram evidências que indicassem toxicidade materna, embriotoxicidade, fetotoxicidade ou teratogenicidade.

As artemisininas são conhecidas por serem embriotóxicas em animais. Em ratos, estudos de toxicidade reprodutiva com derivados de artemisinina demonstraram aumento nas perdas pós-implantação e teratogenicidade (uma pequena incidência de malformações cardiovasculares e esqueléticas) nas doses de 6 mg/kg de artesunato e 19,4 mg/kg de arteméter. Em ratos, foi estabelecido 3 mg/kg de arteméter como dose não-tóxica. Em coelhos, o arteméter produziu toxicidade materna e aumento das perdas pós-implantação nas doses de 30 mg/kg, mas nenhuma materno/embrio/fetotoxicidade em doses até 25 mg/kg. Em coelhos, o derivado da artemisinina artesunato produziu uma pequena incidência de malformações cardiovascular e esquelética em doses de 5 mg/kg, a menor dose utilizada.

Em ratos, a dose embriotóxica do arteméter, 20 mg/kg/dia, produz exposições do arteméter e di-hidroartemisinina similares àquelas conseguidas em humanos.

Fertilidade

Fertilidade reduzida ocorreu com 1000 mg/kg/dia, onde alteração da motilidade dos espermatozóides, redução da contagem de espermatozóide epididimal, o aumento de peso dos testículos, embriotoxicidade e outros efeitos reprodutivos (diminuição da implantação e de embriões viáveis, aumento da perda de pré-implantação) foram observados. Toxicidade geral foi observado em machos e fêmeas, em doses igual ou superior a 300 mg/kg/dia. O nível sem efeitos nocivos para a fertilidade foi de 300 mg/kg/dia. A relevância de tal achado em humanos é desconhecida.

Estudos de toxicidade juvenil

Um estudo específico para investigar a neurotoxicidade do arteméter em ratos jovens com administração oral de arteméter durante quatro intervalos de dosagem diferentes, em doses de 30 ou 80 mg/kg/dia do 7º ao 13º dia pós-parto, e em doses de 30 ou 120 mg/kg/dia do 14º ao 21º, 22º a 28º ou 29º ao 36º dia pós-parto. Mortalidade, sinais clínicos e reduções nos parâmetros de peso corporal ocorram principalmente durante os dois primeiros intervalos de dosagem. Apesar da toxicidade sistêmica notada, não houve efeitos do arteméter em qualquer um dos testes funcionais realizados e não houve evidência de um efeito neurotóxico direto do arteméter administrado por via oral em ratos jovens.

Estudos juvenis em ratos indicam que os animais muito jovens (com idade de 7-21 dias) são mais sensíveis ao arteméter do que os animais adultos. Não há diferença na sensibilidade em animais ligeiramente mais velhos (3-5 semanas de idade) após 13 semanas de administração de arteméter / lumefantrina. Consistente com os dados posteriores, estudos

clínicos estabeleceram a segurança da administração do arteméter e da lumefantrina em pacientes com um peso de 5 kg e acima.

Farmacologia de segurança cardiovascular

Em estudos toxicológicos em cães, apenas as doses mais altas do que as destinadas para uso em humanos (≥ 600 mg/kg/dia), mostraram evidências do prolongamento do intervalo QTc (margem de segurança de 1.3 a 2.2 vezes para arteméter utilizando o $C_{\text{máx}}$ livre calculado). Em um ensaio *in vitro* da expressão estável dos canais HERG nas células HEK293, a lumefantrina e o principal metabólito desbutil-lumefantrina mostraram algum potencial inibitório de um dos responsáveis pela repolarização cardíaca. Essa potência foi menor do que a das outras drogas antimaláricas testadas. Da estimativa dos valores da IC_{50} , a ordem das potências do bloqueio do HERG foi: halofantrina ($IC_{50} = 0,04$ micro molar) > cloroquina (2,5 micro molar) > mefloquina (2,6 micro molar) > desbutil-lumefantrina (5,5 micro molar) > lumefantrina (8,1 micro molar).

Estudos adicionais foram realizados para avaliar os efeitos *in vitro* do arteméter e de seu metabólito ativo, a di-hidroartemisina, no atual HERG. Em concentrações que produziram uma inibição significativa, as margens de segurança para arteméter e di-hidroartemisina são maiores do que 100 se eles são estimados usando a concentração terapêutica total em C_{max} ou maior do que 1000 se eles são estimados usando o C_{max} livre calculado. Com base nos dados não clínicos, um potencial para prolongamento QTc no ser humano não pode ser desconsiderado (vide “Contraindicações”, “Advertências e Precauções” e “Farmacodinâmica”).

4. CONTRAINDICAÇÕES

O Coartem[®] é contraindicado nos casos de:

- Hipersensibilidade conhecida ao arteméter, a lumefantrina ou a qualquer excipiente do Coartem[®].
- Pacientes com malária grave conforme a definição da Organização Mundial da Saúde*.
- Primeiro trimestre de gestação em situações onde outros antimaláricos adequados ou eficazes estejam disponíveis (veja “Gravidez e lactação”).
- Pacientes com histórico familiar de prolongamento congênito do intervalo QTc, ou morte súbita, ou com qualquer outra condição clínica conhecida por prolongar o intervalo QTc como: pacientes com histórico de arritmias cardíacas sintomáticas, com bradicardia clinicamente relevante ou com doença cardíaca grave.
- Pacientes utilizando medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo QTc, como os antiarrítmicos da classe IA e III, neurolépticos, agentes antidepressivos, alguns antibióticos, incluindo alguns agentes das seguintes classes: macrolídeos, fluoroquinolonas, imidazóis, e agentes antifúngicos triazóis, alguns anti-histamínicos não sedativos (terfenadina, astemizol), cisaprida.
- Pacientes com conhecido distúrbio do balanço eletrolítico, p.ex. hipocalemia ou hipomagnesemia.
- Pacientes utilizando medicamentos metabolizados pela enzima do citocromo CYP2D6 (p.ex. flecainida, metoprolol, imipramina, amitriptilina, clomipramina).
- Pacientes utilizando medicamentos que são indutores fortes da CYP3A4, como rifampicina, carbamazepina, fenitoína, erva de São João (*Hypericum perforatum*).

* Presença de uma ou mais das seguintes características clínicas e laboratoriais:

Manifestações clínicas: Prostração, alterações de consciência ou coma, dificuldade em se alimentar, respiração profunda, dificuldades respiratórias (acidose respiratória); convulsões múltiplas, colapso circulatório ou choque, edema pulmonar (radiológico), sangramento anormal, icterícia clínica, hemoglobinúria. Exames Laboratoriais: anemia normocítica grave, hemoglobinúria, hipoglicemia, acidose metabólica, insuficiência renal, hiperlactatemia, hiperparasitemia.

Este medicamento é contraindicado para uso por gestantes durante os três primeiros meses.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Coartem[®] não foi avaliado na profilaxia e, desta forma, não é indicado para profilaxia.

Coartem[®] não foi avaliado para o tratamento de malária cerebral ou outras manifestações graves da malária grave, entre elas edema pulmonar ou insuficiência renal.

Coartem[®] não é indicado para, e não foi avaliado no, tratamento de malária devido ao *P. vivax*, *P. malariae* ou *P. ovale*, embora alguns pacientes em estudos clínicos tenham co-infecção com *P. falciparum* e *P. vivax* no início. Coartem[®] é ativo contra o estágio sanguíneo do *Plasmodium vivax*, mas não é ativo contra hipnozoítas.

Como outros antimaláricos (por ex.: halofantrina, quinina, quinidina), Coartem[®] tem o potencial de causar prolongamento do intervalo QTc (vide “Farmacodinâmica – Prolongamento QT/QTc”).

A eficácia e segurança de Coartem[®] não foi estudada em pacientes com insuficiência hepática ou renal graves e, por isso, não podem ser feitas recomendações para esse grupo de pacientes. Em pacientes com insuficiência hepática grave, um aumento clinicamente significativo na exposição ao arteméter e à lumefantrina e/ou seus metabólitos não pode ser descartado. Portanto deve-se ter cautela na dosagem para pacientes com insuficiência hepática grave. (vide “Farmacodinâmica”).

Os pacientes que permanecem com aversão a alimentos durante o tratamento devem ser cuidadosamente monitorados, pois o risco de recorrência (recrudescência) pode ser maior.

Se um paciente piorar enquanto faz uso do Coartem[®], deve-se iniciar um tratamento alternativo para a malária sem demora. Nesses casos, recomenda-se monitorar o ECG e medidas devem ser tomadas para corrigir qualquer distúrbio eletrolítico. A longa meia-vida de eliminação da lumefantrina deve ser levada em consideração quando da administração de quinina em pacientes previamente tratados com Coartem[®].

Cuidado no caso de administração concomitante de medicamentos

Com outros antimaláricos: dados de segurança e eficácia são limitados, e Coartem[®] não deve, então, ser administrado com outro antimalárico a menos que não haja outra opção de tratamento. A longa meia-vida de eliminação da lumefantrina deve ser levada em consideração quando da administração de quinina em pacientes previamente tratados com Coartem[®].

Pacientes previamente tratados com outros antimaláricos: se Coartem[®] é dado seguindo a administração da mefloquina ou quinina, é recomendado um monitoramento da ingestão de comida (para a mefloquina) e do ECG (para a quinina). Em pacientes tratados previamente com halofantrina, Coartem[®] não deve ser administrado antes de um mês após a última dose de halofantrina.

Com outros medicamentos: Recomenda-se cautela quando combinar Coartem[®] com substratos, inibidores ou indutores fracos ou moderados do CYP3A4, pois os efeitos terapêuticos de alguns medicamentos podem ser alterados. Medicamentos que possuem efeito indutor/inibidor misto da CYP3A4, principalmente medicamentos antirretrovirais, como inibidores de protease de HIV e inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa, devem ser utilizados com cautela em pacientes tomando Coartem[®]. (vide “Interações medicamentosas” e “Farmacocinética”).

Com contraceptivos hormonais: Coartem[®] pode reduzir a eficácia dos contraceptivos hormonais. Portanto, pacientes utilizando contraceptivos hormonais orais, adesivos transdérmicos ou outros contraceptivos hormonais sistêmicos devem ser aconselhadas a utilizar um método adicional não hormonal para o controle de natalidade (vide “Gravidez e Lactação”).

Gravidez

Baseado em dados com animais, suspeita-se que Coartem[®] cause defeitos congênitos graves quando administrado durante o primeiro trimestre de gravidez (veja “Contraindicações” e “Dados de segurança pré-clínicos”).

Estudos de toxicidade reprodutiva com arteméter evidenciaram perdas pós-implantação e teratogenicidade em ratos. Outros derivados da artemisinina demonstraram potencial teratogênico com um aumento de risco durante os primeiros períodos da gestação (veja “Dados de segurança pré-clínicos”).

Os dados de segurança de um estudo observacional de gravidez com aproximadamente 500 mulheres grávidas que foram expostas ao Coartem[®] (incluindo um terço das pacientes que foram expostas no primeiro trimestre), dados publicados de um outro estudo com mais de 500 mulheres grávidas que foram expostas à arteméter-lumefantrina (incluindo mais de 50 pacientes que foram expostas no primeiro trimestre), assim como dados publicados de mais de 1.000 mulheres grávidas que foram expostas a derivados da artemisinina, não demonstraram aumento nos efeitos adversos na gravidez ou efeitos teratogênicos sobre as taxas basais. O tratamento com Coartem[®] é contraindicado durante o primeiro trimestre de gravidez em situações em que outros antimaláricos efetivos estejam disponíveis. Entretanto, não se deve interromper o tratamento em situações de risco de morte em que nenhum outro antimalárico efetivo esteja disponível (veja “Contraindicações”). Durante o segundo e terceiro trimestre, o tratamento com Coartem[®] deve ser cogitado apenas se o benefício esperado à mãe for superior ao risco para o feto.

Este medicamento pertence à categoria de risco na gravidez C, portanto, **este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

Mulheres com potencial de engravidar

Como o Coartem[®] é contraindicado durante o primeiro trimestre de gravidez, as mulheres não devem conceber enquanto estiverem tratando a malária com Coartem[®]. Isso inclui mulheres que receberam prescrição para o tratamento de emergência da malária durante suas viagens, caso elas precisem do tratamento para malária.

Mulheres com potencial de engravidar devem ser aconselhadas a utilizar contracepção durante viagens com tratamento de emergência, durante o tratamento com Coartem[®] e até o início do próximo ciclo menstrual após o final de tratamento.

Mulheres utilizando contraceptivos hormonais orais, adesivos transdérmicos ou outros contraceptivos hormonais sistêmicos devem ser aconselhadas a utilizar um método adicional não hormonal para o controle de natalidade.

Lactação

Dados com animais sugerem excreção no leite materno, mas não existem dados em humanos. Mulheres que amamentam não devem receber Coartem[®]. Devido a longa meia-vida de eliminação da lumefantrina (4 a 6 dias), é recomendável que não haja amamentação antes do 28º dia a menos que os benefícios do tratamento com Coartem[®] para mãe superem os riscos para a criança.

Fertilidade

Não há informações sobre os efeitos de Coartem[®] sobre a fertilidade humana (vide “Dados de segurança pré-clínicos”).

Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos e/ou operar máquinas

Os pacientes em tratamento com Coartem[®] devem ser advertidos sobre a possível ocorrência de tontura ou fadiga/astenia, quando não deverão dirigir veículos ou operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações que resultam em contraindicação

Interação com medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo QTc

Coartem[®] é contraindicado no uso concomitante de medicamentos como (podem causar prolongamento no intervalo QTc e *Torsade de Pointes*):

Antiarrítmicos de classe IA e III, neurolépticos e antidepressivos, certos antibióticos incluindo alguns agentes das seguintes classes: macrolídeos, fluoroquinolonas, agentes antifúngicos imidazólicos e triazolícos, certos anti-histamínicos não sedativos (terfenadina e astemizol), cisaprida (vide “Contraindicações”).

Interação com medicamentos metabolizados pela CYP2D6

Observou-se que a lumefantrina *in vitro* inibe a CYP2D6. Essa inibição pode ter importância clínica para os fármacos com baixo índice terapêutico. A coadministração de Coartem[®] com medicamentos metabolizados por essa isoenzima é contraindicada (p. ex., neurolépticos, flecainida, metoprolol e antidepressivos tricíclicos como imipramina, amitriptilina, clomipramina) (vide “Contraindicações”, “Advertências e Precauções” e “Farmacocinética”).

Interação com indutores fortes da CYP3A4, como rifampicina

A administração oral de rifampicina (600 mg por dia), um indutor forte da CYP3A4, com Coartem[®] comprimidos (regime de 6 doses por 3 dias) em seis adultos coinfectados com HIV-1 e tuberculose, sem malária, resultou em redução significativa na exposição ao arteméter (89%), ao DHA (85%) e à lumefantrina (68%) quando comparado aos valores de exposição após o uso de Coartem[®] sozinho. O uso concomitante de Coartem[®] com indutores potentes da CYP3A4, como a rifampicina, carbamazepina, fenitoína, Erva de São João é contraindicado (vide “Contraindicações”).

Interações que resultam em uso concomitante não recomendado

Interação com outros medicamentos antimaláricos

Os dados de segurança e eficácia são limitados e, portanto, Coartem[®] não deve ser administrado concomitantemente com outros antimaláricos, a menos que não haja outra opção de tratamento (vide “Advertências e Precauções”).

Se Coartem[®] for utilizado após a administração de mefloquina ou quinino, é recomendado um cuidadoso monitoramento da ingestão de alimentos (para mefloquina) ou do ECG (para quinino). A longa meia-vida de eliminação da lumefantrina deve ser considerada quando se administra quinina em pacientes tratados previamente com Coartem[®]. Em pacientes previamente tratados com halofantrina, Coartem[®] não deve ser administrado antes de um mês após a última dose de halofantrina (vide “Advertências e Precauções”).

Como pacientes que serão tratados com Coartem[®] podem, recentemente, ter recebido tratamento com outros antimaláricos, as interações com mefloquina e quinina foram estudadas em voluntários sadios. A administração oral sequencial de mefloquina antes do Coartem[®] não tem efeito sobre a concentração plasmática do arteméter ou da taxa arteméter/diidroartemisinina, mas houve uma redução significativa (por volta de 30-40%) nos níveis plasmáticos (C_{máx} e AUC) da lumefantrina, possivelmente devido a baixa absorção secundária a diminuição da produção de bile induzida pela mefloquina. Os pacientes devem ser encorajados a comer nos momentos das doses para compensar essa diminuição na biodisponibilidade.

A administração concomitante intravenosa de quinina (10 mg/kg) com Coartem[®] não tem efeito na concentração plasmática da lumefantrina ou da quinina. As concentrações plasmáticas do arteméter e da di-hidroartemisinina (DHA) parecem estar diminuídas. Nesse estudo, a administração de Coartem[®] a 14 voluntários não causou efeito no intervalo QTc. A infusão da quinina isolada em outros 14 voluntários causou um prolongamento transitório do intervalo QTc, que foi consistente com o efeito cardiotoxico da quinina. Esse efeito foi levemente maior, mas significativo, quando a infusão da quinina foi feita após o Coartem[®] em 14 voluntários adicionais. Aparentemente o risco inerente do prolongamento do intervalo QTc associado a administração intravenosa da quinina foi realçado pela administração de Coartem[®] antes da quinina.

Em um estudo clínico na Tailândia alguns pacientes receberam Coartem[®] seguido de tratamentos sem sucesso com mefloquina e quinina. Receberam Coartem[®], 121 pacientes sem nenhum tratamento prévio com antimaláricos, enquanto 34 e 9 pacientes tinham quinina e mefloquina mensuráveis, respectivamente, no estudo. Esses pacientes mostraram perfis similares de segurança e farmacocinética do Coartem[®] quando comparados com aqueles que não tinham níveis detectáveis de outros antimaláricos.

Interações a serem consideradas

Interações que afetam o uso de Coartem[®]

Interação com um inibidor de CYP3A4

O arteméter e a lumefantrina são metabolizados pela enzima do citocromo CYP3A4 e não inibem esta enzima em concentrações terapêuticas. A administração de cetoconazol concomitante ao Coartem[®] levou a um modesto aumento (≤ 2 vezes) no arteméter, DHA, e na exposição de lumefantrina em voluntários sadios. Esse aumento da exposição a combinação de antimaláricos não foi associado a aumento das reações adversas ou a alterações nos parâmetros eletrocardiográficos. Baseado nesse estudo, o ajuste de dose de Coartem[®] não é considerado necessário nos pacientes com malária falcipara quando administrado em associação com cetoconazol ou outros inibidores potentes de CYP3A4. No entanto, devido ao potencial para aumento das concentrações de lumefantrina, que podem levar ao prolongamento QT, Coartem[®] deve ser utilizado com cautela com medicamentos que inibem CYP3A4. A Administração de arteméter com suco de *grapefruit* concentrado em adultos saudáveis resultou em um aumento de aproximadamente duas vezes na exposição sistêmica ao fármaco original. Suco de *grapefruit* deve ser evitado durante a utilização de Coartem[®] (vide “Advertências e Precauções”).

Interação com medicamentos antirretrovirais

Arteméter e lumefantrina são metabolizados pela CYP3A4. Medicamentos antirretrovirais, como inibidores de protease e inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa são conhecidos por apresentarem padrões variáveis de inibição, indução ou competição para CYP3A4. Em um estudo clínico em voluntários saudáveis o lopinavir/ritonavir diminuiu a exposição sistêmica ao arteméter e ao DHA em aproximadamente 40%, mas aumentou a exposição à lumefantrina em aproximadamente 2.3 vezes. O efavirenz diminuiu a exposição ao arteméter, ao DHA e à lumefantrina em aproximadamente 50 %, 45 % e 20%, respectivamente. A exposição ao lopinavir/ritonavir e efavirenz não foram significativamente afetadas pelo uso concomitante com Coartem[®]. Coartem[®] deve ser utilizado com cautela em pacientes em tratamento com medicamentos antirretrovirais, uma vez que, a diminuição das concentrações de arteméter, DHA e/ou lumefantrina podem resultar em diminuição na eficácia antimalárica de Coartem[®] e o aumento nas concentrações de lumefantrina podem causar prolongamento QT (vide “Advertências e Precauções”).

Interação com indutores fracos à moderados da CYP3A4

Quando Coartem[®] é coadministrado com indutores fracos à moderados da CYP3A4 pode resultar em concentrações diminuídas de arteméter e/ou lumefantrina e perda da eficácia antimalárica (vide “Advertências e Precauções”).

Interações que resultam em efeitos do Coartem[®] em outros medicamentos

Interação com medicamentos metabolizados pelas enzimas do CYP450

Quando Coartem[®] é coadministrado com substratos da CYP3A4 pode resultar em diminuição das concentrações do substrato e potencial perda da eficácia do substrato. Embora os estudos *in vitro* com o arteméter em concentrações terapêuticas não revelaram inibição significativa das enzimas do citocromo CYP450, foi relatado que o arteméter e DHA têm leve efeito indutor sobre a atividade das CYPs (2C19, 2B6 e 3A4). Embora a magnitude das alterações tenha sido geralmente baixa e não seja esperado que se apresente um problema na população geral de pacientes, é possível que a indução da CYP3A4 possa alterar os efeitos terapêuticos de drogas que são predominantemente metabolizadas por essa enzima (vide “Advertências e Precauções” e “Farmacocinética”).

Interação com contraceptivos hormonais

O metabolismo do etinilestradiol e levonorgestrel *in vitro* não foi induzido por arteméter, DHA ou lumefantrina. No entanto, foi relatado que o arteméter induz fracamente a atividade de CYP2C19, CYP2B6 e CYP3A em humanos. Portanto, Coartem[®] pode reduzir a efetividade de contraceptivos hormonais. Portanto, pacientes utilizando

contraceptivos hormonais orais, adesivos transdérmicos ou outros contraceptivos hormonais sistêmicos devem ser aconselhadas a utilizar um método adicional não hormonal para o controle de natalidade (vide “Gravidez e Lactação”).

Interações com alimentos e bebidas

Coartem[®] deve ser administrado com alimentos ou bebidas ricos em gordura, como leite, uma vez que, a absorção de artemisinina e lumefantrina é aumentada (vide “Posologia”).

Suco de *grapefruit* deve ser evitado durante o tratamento com Coartem[®].

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Os comprimidos de Coartem[®] devem ser armazenados em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas

Comprimido amarelo, redondo, achatado e sulcado de um dos lados.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Comprimidos para administração oral.

O medicamento pode ser tomado com alimentos ou bebidas ricos em gordura tais como leite. Uma dieta padrão contendo de 30 a 60 g/dia de gordura ou amamentação se mostrou adequada. Pacientes com malária aguda frequentemente têm aversão a alimento. Os pacientes devem ser incentivados a voltar a se alimentar normalmente assim que consigam tolerar os alimentos, pois a presença de alimentos aumenta a absorção do arteméter e da lumefantrina.

Se ocorrerem vômitos durante a primeira hora após administração, deverá ser administrada um dose repetida.

Tratamento e tratamento de emergência

O tratamento deve ser administrado no momento do diagnóstico inicial ou no início dos sintomas.

Adultos e crianças pesando 35 kg ou mais ou com mais de 12 anos de idade

É recomendado um tratamento padrão de 3 dias com um total de 6 doses conforme segue.

Quatro comprimidos, em dose única, no momento do diagnóstico inicial, mais 4 comprimidos depois de 8 horas e, então, 4 comprimidos duas vezes ao dia (manhã e noite) em cada um dos 2 dias subsequentes (total de 24 comprimidos).

Crianças e recém-nascidos pesando entre 5 kg e menos de 35 kg e com 12 anos de idade ou menos

É recomendado um regime de 6 doses com 1 a 3 comprimidos por dose, dependendo do peso corpóreo. De 5 a < 15 kg de peso corpóreo: um comprimido no momento do diagnóstico inicial, mais 1 comprimido após 8 horas e, então, 1 comprimido duas vezes ao dia (manhã e noite) em cada um dos 2 dias subsequentes (total de 6 comprimidos). De 15 a < 25 kg de peso corpóreo: dois comprimidos, em dose única, no momento do diagnóstico inicial, mais 2 comprimidos após 8 horas e, então, 2 comprimidos duas vezes ao dia (manhã e noite) em cada um dos 2 dias subsequentes (total de 12 comprimidos).

De 25 a < 35 kg de peso corpóreo: três comprimidos, em dose única, no momento do diagnóstico inicial, mais 3 comprimidos após 8 horas e, então, 3 comprimidos duas vezes ao dia (manhã e noite) em cada um dos 2 dias subsequentes (total de 18 comprimidos).

Os comprimidos podem ser esmagados para administração em recém-nascidos e crianças. Comprimidos dispersíveis serão disponibilizados em alguns países endêmicos para administração em pacientes pediátricos.

Pacientes idosos

Não há informações sugerindo que a dosagem em pacientes com mais de 65 anos de idade deva ser diferente daquela utilizada em adultos jovens.

Pacientes com insuficiência renal

Nenhum estudo específico foi conduzido neste grupo de paciente. Não houve excreção renal significativa de lumefantrina, arteméter e di-hidroartemisina (DHA) em estudos conduzidos em voluntários sadios e a experiência clínica é limitada. Nenhum ajuste de dose é recomendado para o uso de Coartem[®] em pacientes com insuficiência renal.

Pacientes com insuficiência hepática

Nenhum estudo específico foi conduzido neste grupo de paciente. Nenhum ajuste de dose é recomendado para pacientes com insuficiência hepática leve à moderada. Deve-se ter cautela na administração em pacientes com insuficiência hepática grave (vide “Advertências e Precauções”).

A maioria dos pacientes com malária aguda apresenta certo grau de comprometimento hepático. O perfil de eventos adversos não difere entre pacientes com e sem comprometimento hepático. Além disso, os testes iniciais de anormalidades da função hepática melhoraram em quase todos os pacientes após tratamento com Coartem[®].

Infecções novas e recorrentes (recrudescentes)

Os dados de um número restrito de pacientes com Coartem[®] mostram que infecções novas e recorrentes podem ser tratadas com um segundo tratamento com o medicamento.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

A maioria dos eventos relatados foram de gravidade e duração de leve a moderada, e provavelmente relacionados à malária subjacente e/ou a uma resposta insatisfatória ao tratamento, e não ao Coartem[®], embora uma relação causal com o uso de Coartem[®] não pudesse ser excluída em alguns relatos. Para outros relatos, fatores alternativos foram identificados como os mais prováveis de causar os eventos (p.ex. drogas usadas concomitantemente, infecções concomitantes) ou as informações providas foram insuficientes para chegar a qualquer conclusão.

Resumo tabulados das reações adversas advindas dos estudos clínicos

As reações adversas advindas dos estudos clínicos (Tabela 4 e 5) estão dispostas por ordem de frequência, as mais comuns primeiro, utilizando a seguinte convenção: muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$, $< 1/10$); incomum ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$; $< 1/1.000$); muito rara ($< 1/10.000$), incluindo reportes isolados.

Tabela 4 – Reações adversas compiladas a partir da análise de segurança nos estudos clínicos em adultos e adolescentes com mais de 12 anos de idade utilizando o regime recomendado de 6 doses.

Distúrbios do metabolismo e da nutrição	
Muito comum	Diminuição no apetite
Distúrbios psiquiátricos	
Muito comum	Distúrbio do sono
Distúrbios do sistema nervoso	
Muito comum	Cefaleia, tontura
Comun	Clônus
Incomum	Sonolência, hipoestesia, ataxia
Distúrbios cardíacos	
Muito comum	Palpitação
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais	
Comun	Tosse
Distúrbios gastrintestinais	
Muito comum	Vômito, dor abdominal, náusea
Comun	Diarreia
Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos	
Comun	Prurido, erupções
Incomum	Urticária
Distúrbios dos tecidos músculoesquelético e conjuntivo	
Muito comum	Artralgia, mialgia
Distúrbios gerais e condições no local de administração	
Muito comum	Astenia, fadiga
Incomum	Andar anormal

Investigações	
Incomum	Eletrocardiograma com prolongamento do intervalo QT, testes de função hepática aumentados.

Tabela 5 - Reações adversas compiladas a partir da análise de segurança referente aos 4 estudos em recém-nascidos e crianças com 12 anos ou menos de idade recebendo o regime de 6 doses de Coartem® ou Coartem® Dispersível

Distúrbios do sistema imunológico	
Rara	Hipersensibilidade
Distúrbios de metabolismo e nutrição	
Muito comum	Diminuição do apetite
Distúrbios psiquiátricos	
Muito comum	Distúrbio do sono
Distúrbios do sistema nervoso	
Comum	Cefaleia, tontura
Incomum	Clônus, Sonolência
Distúrbios cardíacos	
Incomum	Palpitação
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais	
Muito comum	Tosse
Distúrbios gastrintestinais	
Muito comum	Vômito
Comum	Dor abdominal, diarreia, náusea
Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos	
Comum	Erupções
Incomum	Urticária, prurido
Distúrbios dos tecidos músculo-esquelético e conjuntivo	
Comum	Artralgia, mialgia
Distúrbios gerais e condições no local de administração	
Comum	Astenia, fadiga
Investigações	
Comum	Testes da função hepática aumentados
Rara	Eletrocardiograma com prolongamento do intervalo QT

As reações adversas encontradas em regimes de dose não recomendados não foram incluídas nesta análise de segurança: parestesia (3,3% de adolescentes e adultos, nenhum caso em crianças).

As seguintes reações adversas foram relatadas em adultos com frequência incomum, mas não foram relatados em recém-nascidos e crianças: Hipoestesia, ataxia e anormalidades na marcha.

Reações adversas ao medicamento de relatos espontâneos de pós-comercialização e casos da literatura (frequência desconhecida)

As seguintes reações adversas ao medicamento foram derivadas da experiência de pós-comercialização com Coartem® a partir de relatos espontâneos e casos da literatura. Uma vez que estas reações são relatadas espontaneamente, a partir de uma população de tamanho incerto, não é possível estimar confiavelmente suas frequências e, portanto são categorizadas como desconhecidas. As reações adversas estão listadas de acordo com o sistema de classe de órgãos do MedDRA. Dentro de cada sistema de classe de órgãos, as reações adversas estão listadas em ordem decrescente de gravidade.

Reações de hipersensibilidade, incluindo urticária e angioedema.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Em casos de suspeita de superdose, deve-se instituir terapia sintomática e de suporte conforme necessário. Deve-se monitorar ECG e os eletrólitos (por ex.: potássio) no sangue.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

MS – 1.0068.0103

Farm. Resp.: Virginia da Silva Giraldi - CRF-SP 15.779

Importado por:

Novartis Biociências S.A.
Av. Prof. Vicente Rao, 90
São Paulo – SP
CNPJ: 56.994.502/0001-30
Indústria Brasileira

Fabricado por: Beijing Novartis Pharma Ltd., Changping, China ou
Novartis Pharmaceuticals Corporation, Suffern, Nova Iorque, EUA

® = Marca registrada de Novartis AG, Basileia, Suíça.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



CDS 12.12.12

2012-PSB/GLC-0582-s
VPS4

Esta bula foi aprovada pela Anvisa 10/01/2013.