

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Artecef 50, oplossing voor injectie 50 mg/ml

Artecef 150, oplossing voor injectie 150 mg/ml

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Chemische naam : (3*R*,5*aS*,6*R*,8*aS*,9*R*,10*S*,12*R*,12*aR*)-Decahydro-10-ethoxy-3,6,9-trimethyl-3,12-epoxy-12*H*-pyrano[4,3-*j*]-1,2-benzodioxepin;
CAS Reg. No. 75887-54-6.

INN naam : Artemotil (eerder β -arteether)

Samenstelling: - Artecef 50 : 1 ml ampul met 50 mg artemotil in sesamolie
- Artecef 150 : 1 ml ampul met 150 mg artemotil in sesamolie

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor intramusculaire injectie

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Artecef 50 of 150 is bestemd voor de behandeling van ernstige *Plasmodium falciparum* (Falciparum) malaria infecties.

De klinische effectiviteit van artemotil, voor de behandeling van infecties veroorzaakt door voor andere anti-malariamiddelen resistente stammen van *P. falciparum*, is niet bevestigd.

Artecef 50 of 150 is niet effectief tegen *P. vivax* malaria. Het wordt aanbevolen de WHO richtlijnen te volgen bij de keuze en het voorschrijven van anti-malariamiddelen.

4.2. Dosering en wijze van toediening

Intramusculaire injectie van: 4,8 mg artemotil per kg lichaamsgewicht als start dosis, gevolgd door 1,6 mg per kg lichaamsgewicht na 6, 24, 48 en 72 uur.

De startdosis moet in gelijke delen verdeeld in beide dijbenen geïnjecteerd worden. De vervolg doses afwisselend in het rechter of linker dijbeen.

Een herhaling van de behandeling bij dezelfde patiënt met een tijdsinterval korter dan twee weken, moet worden vermeden.

Vervolg behandeling met een geschikt oraal anti-malariamiddel na behandeling met artemotil is aan te bevelen, in het bijzonder bij zeer verzwakte patiënten met hyperparasitaemie (zie voorts sectie 4.4).

Men dient zich strikt te houden aan het volgende doseer schema:

Doseer schema Artecef 50 of 150

Weergave in ml artemotil in sesamololie oplossing in relatie tot het lichaamsgewicht van de patiënt*.

Tijd (uur):	0	6	24	48	72
Artemotil mg.kg ⁻¹	4,8	1,6	1,6	1,6	1,6
Lichaamsgewicht					
50 mg ampul					
< 5 kg	0,6 ml	0,2 ml	0,2 ml	0,2 ml	0,2 ml
5 - 10 kg	0,9 ml	0,3 ml	0,3 ml	0,3 ml	0,3 ml
11 - 15 kg	1,5 ml	0,5 ml	0,5 ml	0,5 ml	0,5 ml
150 mg ampul					
16 - 20 kg	0,6 ml	0,2 ml	0,2 ml	0,2 ml	0,2 ml
21 - 30 kg	0,9 ml	0,3 ml	0,3 ml	0,3 ml	0,3 ml
31 - 40 kg	1,2 ml	0,4 ml	0,4 ml	0,4 ml	0,4 ml
41 - 50 kg	1,5 ml	0,5 ml	0,5 ml	0,5 ml	0,5 ml
51 - 60 kg	1,8 ml	0,6 ml	0,6 ml	0,6 ml	0,6 ml

* Gebruik een nieuwe ampul en een nieuwe naald na elke injectie sessie en zorg voor een veilige afvoer van naald en ampul.

4.2.1. Patiënten met verminderde nier- of leverfunctie

Er zijn geen gegevens bekend over het gebruik van artemotil bij patiënten met een reeds bestaande vermindering van de nier- of leverfunctie. Voorzichtigheid dient te worden betracht indien de behandeling van deze patiënten aangewezen is.

4.3. **Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof.

4.4. **Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Het product mag alleen via de intramusculaire weg worden toegediend. Ernstige Falciparum malaria infecties vereisen in het algemeen ondersteunende therapie, zoals; glucose-zoutinfusie en paracetamol, welke intraveneus of rectaal dienen te worden toegediend.

Nadat de kritieke fase van de Falciparum malaria infectie voorbij is, verdient het aanbeveling om wekelijks, gedurende vier weken, het bloed van de patiënt te controleren op de aanwezigheid van parasieten. Bij her infectie of recrudescentie, veroorzaakt door *P. falciparum*, dient de patiënt met een ander anti-malariamiddel te worden behandeld.

Als menginfectie met *P. vivax* is vastgesteld of wordt vermoed, zijn andere anti-malariamiddelen noodzakelijk. Combinaties van artemotil met andere anti-malariamiddelen zijn niet onderzocht.

Farmacokinetische of klinische gegevens betreffende het gebruik van artemotil bij patiënten met een reeds bestaande vermindering van de nier - of leverfunctie zijn niet beschikbaar.

Artemotil veroorzaakt in het algemeen geen tendens tot verlenging van het QTc-interval bij gebruik overeenkomstig de geadviseerde dosering. QTc-interval verlenging kan incidenteel voorkomen bij patiënten met een reeds bestaand abnormaal ECG ("high U-waves" en oude infarcten).

Tijdens preklinische veiligheidsstudies met Artemisia derivaten is neurotoxiciteit waargenomen. Significante toxiciteit bij de mens is niet waargenomen, maar kan niet geheel worden uitgesloten. De maximale verdraagbare dosis is niet vastgesteld in vrijwilligers of patiënten.

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Preklinisch parasitologisch onderzoek heeft laten zien dat additieve effecten kunnen voorkomen wanneer artemotil wordt gecombineerd met mefloquine.

Preklinisch parasitologisch onderzoek heeft tevens laten zien dat potentiering optreedt wanneer artemotil wordt gecombineerd met kinine.

Er zijn op dit moment geen klinische gegevens beschikbaar.

Farmacokinetische interactie studies *in vivo* zijn niet uitgevoerd.

Er zijn aanwijzingen uit *in vitro* studies, dat artemotil wordt omgezet door cytochroom P4503A4 in dihydroartemisinin.

- Het gelijktijdig gebruik met geneesmiddelen met een sterke inhibitie van CYP3A4, zoals HIV-protease inhibitoren en ketoconazol, zou deze omzetting kunnen beïnvloeden, wat kan leiden tot hogere artemotil plasma concentraties.

- Het gelijktijdig gebruik met geneesmiddelen met een sterke inductie van CYP3A4, zoals carbamazepine en fenobarbital, zou kunnen leiden tot lagere artemotil plasma concentraties.

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar voor gebruik van artemotil in het geval van zwangerschap. Preklinische studies laten embryotoxische effecten zien, terwijl er geen teratogene effecten werden geconstateerd. Totdat meer gegevens beschikbaar zijn, wordt aanbevolen artemotil niet te gebruiken tijdens zwangerschap.

Er is niets bekend over excretie van artemotil in de moedermelk. Het wordt aanbevolen de borstvoeding te staken gedurende twee weken na de eerste dosis van de artemotil behandeling.

4.7. Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Er zijn geen data beschikbaar over de effecten van artemotil op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8. Bijwerkingen

Na toediening van artemotil zijn de volgende bijwerkingen gerapporteerd:

Zenuwstelselaandoeningen: duizeligheid;

Hartaandoeningen: QTc-interval verlenging kan incidenteel voorkomen bij patiënten met een reeds bestaand abnormaal ECG ("high U-waves" en oude infarcten).

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen: infecties van de bovenste luchtwegen, pneumonie, hoesten;

Maag-darmstelselaandoeningen: diarree, hoofdpijn en misselijkheid;

Huid- en onderhuidaandoeningen: jeuk;

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen: spierpijn;

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen: asthenie, verminderde eetlust, koorts, pijn op de plaats van de injectie.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb www.lareb.nl.

4.9. Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering gerapporteerd, en er zijn geen klinische data beschikbaar over de symptomen en mogelijke gevolgen van een overdosis artemotil.

Wanneer de overdosis de totale dosis van de behandeling te boven gaat, dan moeten de vervolg doses komen te vervallen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Artemotil is een bloed schizontocide voor *Plasmodium falciparum* (Falciparum) malaria. ATC-code: P01BE04.

Artecef 50 of 150 is niet effectief tegen *P. vivax* malaria. Artemotil is werkzaam tegen *P. falciparum* parasieten vanaf het allereerste stadium in het bloed tot en met jonge gametocyten. In *in vitro* studies is artemotil ook werkzaam gebleken tegen malaria parasieten die resistent waren voor chloroquine, mefloquine, halofantrine, kinine, pyrimethamine, cycloguanil en amodiaquine. De effectiviteit bij infecties veroorzaakt door *P. falciparum* stammen met resistentie voor andere anti-malariamiddelen is niet door klinische studies bevestigd.

Pediatrische patiënten

De effectiviteit bij de behandeling van ernstige en gecompliceerde malaria is onderzocht bij kinderen in twee studies. Criteria voor effectiviteit waren: overleving (primair), de duur van coma (indien van toepassing) en de tijd benodigd voor het verdwijnen van parasieten uit het bloed en voor het verdwijnen van koorts.

In een klein dubbel-blind gecontroleerd onderzoek in Thailand bij kinderen met ernstige maar (nog) niet cerebrale malaria. Alle kinderen (62 op artemotil en 63 op artemether) bleven in leven en werden vrij van parasieten en koorts binnen 1 tot 4 dagen. Artemotil bleek in dit onderzoek voor alle criteria tenminste even effectief als artemether.

In een klein ondersteunend open gecontroleerd onderzoek in Zambia en Kameroen bij 193 kinderen met cerebrale malaria, werden 100 kinderen met artemotil en 93 kinderen met kinine behandeld. De overleving was 82%. De overlevende kinderen ontwaakten uit coma binnen 4 uur tot 8 dagen en werden vrij van parasieten en koorts binnen 1 tot 7 dagen. Voor overleving, de duur van coma en parasieten verdwijning, bleek artemotil in dit onderzoek tenminste even effectief als kinine (overleving gemiddeld 72%), maar de koorts verdween sneller tijdens de kinine behandeling. Een deel van de patiënten uit beide groepen in deze studie werd vervolg behandeling met een oraal anti-malariamiddel gegeven na behandeling met artemotil of kinine.

In 5 kleine studies bij volwassen patiënten werden positieve aanwijzingen voor werkzaamheid verkregen, maar dit betrof ongecontroleerde of open studies.

Daarom wordt de indicatie stelling beperkt tot de behandeling van ernstige *Plasmodium falciparum* (Falciparum) malaria infecties in kinderen en adolescenten tot en met de leeftijd van 16 jaar.

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Na intramusculaire injectie van de oplossing in sesamolie vindt er geleidelijke afgifte plaats van artemotil naar de systemische circulatie. Piek concentraties in plasma worden in het algemeen bereikt tussen 3 en 12 uur na de injectie. De plasma halfwaardetijd wordt bepaald door de trage afgifte vanuit de injectie plaats en varieert van ongeveer een dag tot een aantal dagen. Het gevolg is dat plasma concentraties de neiging hebben om te accumuleren tijdens de kortdurende behandeling.

De fysisch-chemische eigenschappen van artemotil sluiten intraveneuze toediening uit. Daarom is het niet mogelijk de biologische beschikbaarheid, de klaring en het distributie volume te bepalen. De plasma-eiwit binding van artemotil bedraagt 98 tot 99%. Voorafgaand aan de uitscheiding wordt artemotil voor het grootste deel gemetaboliseerd. De belangrijkste route is oxidatieve de-ethylering door CYP3A4 tot dihydroartemisinin, dat vervolgens hoofdzakelijk wordt geconjugeerd en via de gal met de feces

uitgescheiden. Een klein deel van de dosis (20-30%) kan als dihydroartemisinin glucuronidine in de urine worden uitgescheiden. Dihydroartemisinin heeft een sterkere anti malaria werking dan artemotil, maar de plasma concentraties na intramusculaire injecties zijn typisch minder dan 10% ten opzichte van artemotil en de bijdrage aan het therapeutische effect lijkt van gering belang.

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Zie ook onder “Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik” en onder “Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding”.

Tijdens preklinische veiligheidsstudies zijn degeneratieve neurotoxische verschijnselen waargenomen bij cumulatieve doses boven 100 mg per kg lichaamsgewicht.

Bij klinische behandeling is de cumulatieve dosis artemotil 11,2 mg per kg. Er zijn geen aanwijzingen voor neurotoxiciteit waargenomen bij studies met gezonde vrijwilligers en patiënten.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Sesamolie

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

In verband met het ontbreken van onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3. Houdbaarheid

De houdbaarheid bedraagt 5 jaar.

De ampul en de buiten verpakking zijn gelabeld met opgave van de verval datum, uitgedrukt in “EXP: en maand (MM).Jaar (JJJJ)”.

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C. Niet in de koelkast of vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht. Deze verpakking is speciaal ontworpen om een veilig transport en opslag te verzekeren.

De arts moet altijd controleren of de ampul kristallen bevat. Wanneer kristallen worden waargenomen dient de ampul vernietigd te worden.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

De oplossing van artemotil in sesamolie bevindt zich in een doorzichtige bruin glazen ampul van hydrolytische klasse I. De ampul heeft een breekpunt.

Artecef 50 of 150 wordt geleverd:

- in een polystyrenen verpakking van 100 ampullen van 1 ml, of
- in een kartonnen verpakking van 10 ampullen van 1 ml.

6.6. Instructies voor gebruik en verwerking, en verwijdering

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

ARTECEF BV, Schepenveld 41,3891 ZK Zeewolde, Nederland.

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Artecef 50 is in het Register ingeschreven onder nummer RVG 24880

Artecef 150 is in het Register ingeschreven onder nummer RVG 24881

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING//VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22 mei 2000

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 4.2, 5.1 en 6.5 : 30 december 2014