

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА И ЗАПЛЪНИТЕЛНАТА ИНФОРМАЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към Рег. № 20010737

Разрешение № 9208 / 31 03. 2010

Одобрение №

1. **ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Riamet® 20 mg/120 mg tablets
Риамет 20 mg/120 mg таблетки

2. **КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Една таблетка съдържа 20 mg артемепер (artemether) и 120 mg лумефантрин (lumefantrine).
За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. **ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Таблетки.

Светло жълти, овални таблетки с надпис "NC" шампован от едната страна и "CG" от другата.

4. **КЛИНИЧНИ ДАННИ**

4.1 **Терапевтични показания**

Riamet е показан за лечение на остра неусложнена *Plasmodium falciparum* малария при възрастни, деца и бебета с телесно тегло над 5 kg.

Да се обърне внимание на официалните препоръки по отношение на правилното приложение на антималярийни лекарства.

4.2 **Дозировка и начин на приложение**

Таблетки за перорално приложение.

За да се повиши абсорбцията, Riamet трябва да се приема с храна или млечна напитка (вж. точка 5.2). В случай, че пациентите не могат да приемат храна, Riamet трябва да се приложи, но системната експозиция може да бъде намалена. Пациенти, които повърнат в рамките на 1 час след приема на продукта трябва да повторят дозата.

За приложение при малки деца или бебета, таблетките могат да се раздробят.

Възрастни и деца с телесно тегло над 35kg

За пациенти на възраст ≥ 12 години и ≥ 35 kg телесно тегло, лечебния курс включва шест дози от по четири таблетки т.е. общо 24 таблетки, приложени за период от 60 часа, както следва:

Първата доза от четири таблетки, приложена при поставянето на диагнозата, трябва да се последва от пет дози от по четири таблетки приложени след 8, 24, 36, 48 и 60 часа.

Деца и бебета с телесно тегло от 5 до 35kg

Препоръчва се режим с шест дози с 1 до 3 таблетки за доза, в зависимост от телесното тегло:

5 до <15 kg телесно тегло: Първата доза от една таблетка, приложена при поставяне на диагнозата, трябва да се последва от пет дози от по една таблетка приложени на 8, 24, 36, 48 и 60 час.

15 до <25 kg телесно тегло: Първата доза от две таблетки, приложена при поставяне на диагнозата, трябва да се последва от пет дози от по две таблетки приложени на 8, 24, 36, 48 и 60 час.

25 до <35 kg телесно тегло: Първата доза от три таблетки, приложена при поставяне на диагнозата, трябва да се последва от пет дози от по три таблетки приложени на 8, 24, 36, 48 и 60 час.

Пациенти в напреднала възраст

Въпреки, че при пациенти в напреднала възраст не са провеждани проучвания, не са необходими специални предпазни мерки или корекции в дозировката.

Бъбречно или чернодробно увреждане

Необходимо е повишено внимание при прилагане на Riamet при пациенти с тежки бъбречни или чернодробни проблеми. При тези пациенти се препоръчва провеждане на ЕКГ и проследяване на серумния калий.

Нови инфекции

Данните от ограничен брой пациенти в ендемични маларийни зони показват, че новите инфекции могат да бъдат лекувани с втори курс Riamet. При липса на данни от проучванията за карциногенност и поради липса на клиничен опит не могат да бъдат препоръчани повече от два курса с Riamet.

4.3 Противопоказания

Riamet е противопоказан при:

- Пациенти с известна свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества.
- Пациенти с тежка малария съгласно дефинициите на СЗО.
- Пациенти, които приемат лекарствени продукти, които се метаболизират от ензима CYP2D6 (напр. флекаинид, метопролол, имипрамин, амитриптилин, кломипрамин).
- Пациентите с фамилна анамнеза за внезапна смърт или за вроден удължен QTc интервал на ЕКГ, или при наличие на всяко други клинично състояние, което удължава QTc интервала.
- Пациенти, които приемат лекарства, за които е известно, че удължават QTc интервала. Тези лекарства включват:
 - Антиаритмици от класове IA и III;
 - Невролептици, антидепресанти;
 - Някои антибиотици, включващи продукти от следните класове: макролиди, флуорохинолони, имидазолони и триазолови антимикотични продукти;
 - Някои не-седращи антихистамини (терфенадин, астемизол);
 - Цизаприд.

- Пациенти с анамнеза за симптоматични сърдечни аритмии или с клинично значима брадикардия, или застойна сърдечна недостатъчност придружена от намалена помпена функция на лявата камера.
- Пациенти с нарушение в електролитния баланс напр. хипокалиемия или хипомагнезиемия.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Riamet не трябва да се прилага по време на първия триместър от бременността в случаи, в които е възможно да се приложат други подходящи и ефективни антималярици (вж. точка 4.6).

Riamet не е оценяван за лечение на тежка малария, включително случаи на церебрална малария или други тежки прояви като белодробен оток или бъбречна недостатъчност.

Поради ограничените данни за безопасност и ефикасност, Riamet не трябва да се прилага едновременно с друг антималяричен продукт (вж. точка 4.5) освен, ако не съществува друга терапевтична алтернатива.

Ако състоянието на пациента се влоши на фона на приема на Riamet, без забавяне трябва да се започне алтернативно лечение на маларията. В подобни случаи, се препоръчва проследяване на ЕКГ и предприемане на действия за корекция на електролитните нарушения.

Дългият елиминационен полуживот на лумефантрин трябва да се вземе предвид, ако се прилага хинин при пациенти, лекувани преди това с Riamet.

Ако хининът се прилага веднага след Riamet, се препоръчва стриктно проследяване на ЕКГ (вж. точка 4.5).

Ако Riamet се прилага след mefloquine, се препоръчва стриктно проследяване на приема на храна (вж. точка 4.5).

При пациенти, лекувани преди това с халофантрин, Riamet не трябва да се прилага по-рано от един месец след последния прием на халофантрин.

Riamet не е показан и не е оценяван при лечение на малария причинена от *P. vivax*, *P. malariae* или *P. ovale*, въпреки че в клиничните проучвания някои от пациентите в началото имат коинфекция с *P. falciparum* и *P. vivax*. Riamet е ефективен срещу кръвните стадии на *Plasmodium vivax*, но не е активен срещу хипнозоитите. Поради това, последващо лечение с primaquine може да се приложи за постигане на хипнозоитна ерадикация.

Riamet не е показан и не е проучван за профилактика.

Както при други антималярийни лекарства (напр. халофантрин, хинин и хинидин), Riamet може да удължи QT интервала.

В клинични проучвания при възрастни/подраснали, при 8 пациенти (0,8%) получаващи Riamet е наблюдавано удължаване на QTcB интервала >500 msec и при 3 пациенти (0,4%) удължаване на QTcF интервала >500 msec. Удължаване на QTc интервала >30 msec е наблюдавано при 36% от пациентите.

В клинични проучвания при бебета/деца, при 3 пациенти (0,2%) е наблюдавано удължаване на QTcB интервала >500 msec. Не е имало пациенти с QTcF >500 msec. Удължаване на QTc интервала >30 msec се наблюдава при 34% от децата с телесно тегло 5-10 kg, 31% от децата с телесно тегло 10-15 kg и 24% от децата с телесно тегло 15-25 kg.

Препоръчва се повишено внимание, когато Riamet се комбинира с лекарства, показващи различни начини на инхибиране, индукция или конкуриране с CYP3A4 тъй като терапевтичния ефект на някои лекарства може да бъде променен (вж. точка 4.5 и 5.2).

Пациенти, които имат затруднения при приема на храна по време на лечението трябва да бъдат стриктно проследявани, тъй като риска от рецидив на болестта може да е по-голям.

Препоръчва се повишено внимание, когато Riamet се прилага при пациенти с тежки бъбречни, чернодробни и сърдечни проблеми (вж. точка 4.2).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Взаимодействие с други антималярици (вж. точка 4.4)

Проучване за лекарствени взаимодействия с Riamet при мъже включва приложение на 6-дозов режим за 60 часа при здрави доброволци, който е започнат 12 часа след приключване на 3-дозов режим на mefloquine или плацебо. Плазмените концентрации на mefloquine от момента на прибавяне на Riamet не се повлияват в сравнение с групата, която получава mefloquine последван от плацебо.

Предшестващото лечение с mefloquine няма ефект върху плазмените концентрации на артемизинин или върху отношението артемизинин/дихидроартемизинин, но има значимо намаляване на плазмените нива на лумефантрин, вероятно поради по-ниска абсорбция дължаща се вторично на индуцираното от mefloquine намаляване на жлъчната продукция. Пациентите трябва да се насърчават да се хранят при приема на лекарството, за да компенсират намаляването на бионаличността.

Проучване за лекарствени взаимодействия при здрави мъже доброволци показва, че плазмените концентрации на лумефантрин и quinine не се повлияват, когато i.v. quinine (10 mg/kg BW през 2 ч) се прилага последователно 2 ч след последната (шеста) доза на Riamet (така че да се постигнат конкурентни плазмени пикови нива на лумефантрин и quinine). Плазмените концентрации на артемизинин и дихидроартемизинин (DHA) изглеждат по-ниски. В това проучване, приложението на Riamet на 14 лица няма ефект върху QTc интервала. Самостоятелната инфузия на quinine при 14 други лица причинява преходно удължаване на QTc интервала, което е съвместимо с известната кардиотоксичност на хинина. Този ефект е слабо, но значимо по-изразен, когато инфузията с хинин се провежда след Riamet допълнително при 14 лица. Изглежда, че присъщият риск за удължаване на QTc, свързан с i.v. приложен хинин се усилва от предшестващо приложение на Riamet.

Взаимодействие с инхибитори на CYP450 3A4 (кетоконазол)

И артемизинин, и лумефантрин се метаболизират предимно от ензима CYP3A4 и в терапевтични концентрации не инхибират този ензим. Едновременното приложение на кетоконазол с Riamet води до умерено изразено покачване (≤ 2 -пъти) на експозицията спрямо артемизинин, DHA и лумефантрин при здрави лица. Това покачване на експозицията към комбинацията от антималярици не е свързано с повишена честота на нежелани реакции или промени в електрокардиографските параметри. Въз основа на това проучване, се счита, че не е необходимо коригиране на дозата на Riamet при пациенти с *falciparum* малария, когато се прилага едновременно с ketoconazole или други мощни инхибитори на CYP3A4.

Взаимодействие с ензимите CYP450

Докато проучванията *in vitro* с артемизинин в терапевтични концентрации не показва значими взаимодействия с ензимите cytochrome P450, артемизинините имат известна способност да индуцират образуването на цитохромния ензим CYP2C19, и вероятно също и на CYP3A4. Възможно е тази изоензимна индукция да повлияе терапевтичния ефект на лекарствата, които основно се метаболизират от тези ензими.

Установено е, че лумефантрин *in vitro* инхибира CYP2D6. Това може да е от особено клинично значение за вещества с малък терапевтичен индекс. Едновременното приложение на Riamet с лекарства, които се метаболизират от този изоензим е противопоказано. Проучванията *in vitro* показват, че метаболизма на лумефантрин се инхибира от халофантрин и хинин.

Взаимодействие с протеазни инхибитори анти-ретровирусни продукти

Поради различните пътища на инхибиране, индукция или конкуриране за CYP3A4 с инхибиращи протеазите анти-ретровирусни продукти, приложението на такива лекарствени продукти, особено комбинации от тях, едновременно с Riamet, изисква клинично наблюдение и проследяване на клиничния отговор /нежеланите реакции.

Други взаимодействия

Приложението на Riamet е противопоказано при пациенти, приемащи продукти, за които е известно, че удължават QT интервала (вж. точка 4.3).

При пациенти провеждали предшестващо лечение с халофантрин, Riamet трябва да се приложи поне един месец след последния прием на халофантрин.

Поради ограничени данни за безопасност и ефикасност, Riamet не трябва да се прилага едновременно с други антималярични продукти.

В допълнение, поради способността на някои антималярични продукти да удължават QT интервала, се препоръчва приложението на Riamet при пациенти, при които все още може да има доловими концентрации от тези продукти в плазмата от предшестващото лечение, да става с повишено внимание.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност

Данните за приложението на артемизинин и лумефантрин при бременни жени са недостатъчни. Въз основа на данните при животни, се очаква Riamet да предизвика сериозни вродени дефекти, когато се прилага през първия триместър на бременността (вж. точки 4.4 и 5.3). Репродуктивните проучвания с артемизинин показват данни за постимплантационни аборти и тератогенност при плъхове и зайци. Останалите производни на артемизинин също са показали тератогенен потенциал с повишен риск по време на ренната бременност (вж. точка 5.3). Лечението с Riamet не трябва да се прилага през първия триместър от бременността при налични други подходящи и ефективни антималярийни продукти (вж. точка 4.4). Въпреки това, лечението не трябва да се проустановява в животозастрашаващи ситуации, когато няма налични други ефективни антималярични лекарствени продукти. По време на втория и третия триместър от бременността лечението трябва да се обсъжда само когато очакваните ползи за майката надвишават риска за плода.

Кърмене

Данните от проучвания при животни предполагат екскретиране в кърмата, но няма данни за екскрецията в кърмата при хора. Жените, приемащи Riamet не трябва да кърмят по време на периода на лечението. Поради дългия полуживот на елиминиране на лумефантрин (4 до 6 дни), се препоръчва кърменето да не се възобновява поне една седмица след последната доза на Riamet, освен ако потенциалните ползи за майката и детето надвишават рисковете от лечение с Riamet.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Пациентите, получаващи Riamet трябва да бъдат предупредени за възможна поява на замаяност и умора/астения, като в такива случаи не трябва да шофират и работят с

машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Профилът на безопасност на Riamet е оценен при 20 клинични проучвания при повече от 3 500 пациенти.

Нежеланите реакции са подредени по честота съгласно MedDRA конвенцията за честота:

Много чести ($\geq 1/10$)

Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)

Нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$)

Редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$)

Много редки ($< 1/10\ 000$)

С неизвестна честота (честотата не може да бъде определена от наличните данни)

Таблица 1 Честота на нежеланите реакции пресметната при 1 810 възрастни и подрастващи над 12 години, които са получавали Riamet в клинични проучвания

Сърдечни нарушения

Много чести: Палпитации

Чести: Удължен QT интервал

Нарушения на нервната система

Много чести: Главоболие, замаяност

Чести: Нарушение на съня, парестезии

Нечести Атаксия, хипоестезии, Clonus, сомнолентност.

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Чести: Кашлица

Стомашно-чревни нарушения

Много чести: Коремна болка, анорексия

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Чести: Сърбеж, обрив

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Чести: Артралгии, миалгия

Нарушения на метаболизма и храненето

Много чести: Анорексия

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Много чести: Астения, умора

Чести: Нарушение на походката

Нарушения на имунната система

Нечести: Свърхчувствителност

Хепато-билиарни нарушения

Нечести: Увеличение на чернодробните функционални тестове

Психични нарушения

Много чести: Нарушения на съня

Чести: Безсъние

Таблица 2 Честота на нежеланите реакции пресметната при 1 788 бебета и деца до 12 години, които са получавали Riamet в клинични проучвания

| | |
|--|--|
| Сърдечни нарушения | |
| Чести: | Палпитации, удължен QT интервал |
| Нарушения на нервната система | |
| Много чести: | Главоболие |
| Чести: | Замаяност |
| Нечести: | Clonus |
| Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения | |
| Чести: | Кашлица |
| Стомашно-чревни нарушения | |
| Много чести: | Коремна болка, анорексия |
| Чести: | Диария, повръщане |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан | |
| Чести: | Обрив |
| Нечести: | Сърбеж |
| Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан | |
| Чести: | Артралгии, миалгия |
| Нарушения на метаболизма и храненето | |
| Много чести: | Анорексия |
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение | |
| Чести: | Астения, умора |
| Нарушения на имунната система | |
| Редки: | Свръхчувствителност |
| Хепато-билиарни нарушения | |
| Нечести: | Увеличение на чернодробните функционални тестове |
| Психични нарушения | |
| Чести: | Нарушения на съня |
| Нечести: | Безсъние |

Описание на нежеланите лекарствени реакции получени от постмаркетингови спонтанни съобщения

Следните допълнителни лекарствени реакции са получени от постмаркетингови спонтанни съобщения. Не е възможно честотата им да бъде определена, тъй като съобщенията са докладвани доброволно от популация с неопределена големина.

Съобщавани са рядко реакции на свръхчувствителност, включващи уртикария и ангиоедема.

4.9 Предозиране

В случаи на очаквано предозиране трябва да се прилага подходяща симптоматична и поддържаща терапия, включваща проследяване на ЕКГ и серумния калий.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антималярийни, кръвни шизонтоциди (АТС код: P01BE52)

Фармакодинамични ефекти

Riamet съдържа фиксирано отношение 1:6 части съответно артемедер и лумефантрин. Мястото на противопаразитното действие на съставките е хранителната вакуола на маларийния паразит, където се счита, че те повлияват конверсията на хема, токсичен продукт образуван при метаболизма на хемоглобина, в нетоксичен хемозин, малариен пигмент. Счита се, че лумефантрин повлиява процеса на полимеризация, докато артемедер образува реактивни метаболити като резултат от взаимодействие между неговия пероксиден мост и желязото в хема. Както артемедер, така и лумефантрин имат вторично действие, включващо подтискане на синтеза на нуклеинови киселини и белтъци в маларийния паразит.

Антималярийната активност на комбинацията от артемедер и лумефантрин в Riamet е по-голяма отколкото на всяка от съставките поотделно. В двойно-сляпо сравнително проучване в Китай (n=157), честотата на излекуване за 28-дни с Riamet, приложени като четири дози е 94% в сравнение с 90% за лумефантрин и 46% за артемедер приложени като монотерапия, основано на intent-to-treat (ИТТ) популацията. При оценяваната популация, честотата на излекуване за 28-дни е 100% за Riamet, в сравнение с 92 % за лумефантрин и 55% за артемедер, приложени като монотерапия.

В областите, в които са чести мултирезистентните щамове на *P. falciparum* в местното население, степента на излекуване за 28-дни с шест дозов режим (приложен за 60-96 часа) са 81% и 90% за Riamet спрямо 94% и 96% за mefloquine/artesunate, основано на ИТТ популацията. За оценяваната популация, честотата на излекуване за 28-дни е 97% и 95% за Riamet и 100% за mefloquine/artesunate.

В отворено, многоцентрово клинично проучване проведено в Африка при 310 деца с телесно тегло $\geq 5\text{kg}$ - $\leq 25\text{kg}$ и получаващи шест дози Riamet според телесното тегло, средната честота на паразитологично излекуване (PCR коригирано) е 93,9% за ИТТ популацията и 96,7% оценяваната популация.

Подобен профил на ефикасност и безопасност е наблюдаван при не имунизирани пациенти, живеещи в региони без малария, но заразени при пътуване в ендемични райони. В отворено клинично проучване при възрастни (n=165), степента на излекуване с Riamet за 28-дни с шест дозов режим е 96% (119/124) за оценяваната и 74,1% (120/162) за ИТТ популацията. Основната разлика в честотата на излекуване между оценяваната и ИТТ популация, се дължи на 38 пациенти, които са изключени от оценяваната популация поради следните причини: 33 пациенти с невъзможност за проследяване (19 от тях не са били оценени на ден 7 и 14 от тях са били изчистени от паразити на ден 7, но ефикасността на ден 28 е била неизвестна) и 5 пациенти са приемали едновременно лекарства, които не са разрешени от протокола. Всички тези пациенти се разгледани като неуспешно излекувани в ИТТ анализа.

Деца от европейски произход не са включени в клиничните проучвания.

В сравнителни клинични проучвания Riamet очиства гаметоцитите за по-малко от една седмица и ефектът му е по-бърз от този на не-артемизининови антималярици.

Riamet е активен срещу кръвните стадии на *Plasmodium vivax*, но не е активен срещу хипнозоитите (вж. точка 4.4).

Удължаване на QT/QTc интервала:

Възрастни и деца с малария

За информация относно риска от удължаване на QT/QTc интервала при пациенти, вижте точка 4.4

Здрави възрастни

В паралелно проучване на здрави възрастни доброволци включващо плацебо група и моксифлуксацин контролна група (n=42 за група), приложението на шест дозов режим с Riamet се свързва с удължаване на QTcF интервала. Средните промени от основната линия на 68, 72, 96 и 108 час след първата доза са съответно 7,45, 7,29, 6,12 и 6.84 msec. На 156 и 168 час след първата доза, промените от основната линия за QTcF интервала не се различават от нула. Няма тенденция нито за >30 msec увеличение от основната линия, нито за абсолютно увеличение до >500 msec. Моксифлуксацин контролът се свързва с увеличение на QTcF интервала в сравнение с плацебо за 12 часа след единична доза с максимална промяна на 1 час след доза от 14,1 msec.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичните характеристики на Riamet са ограничени поради липсата на интравенозна форма и много високата между- и вътре-индивидова вариабилност на плазмените концентрации на артеметер и лумефантрин, и производните фармакокинетични параметри (AUC, C_{max}).

Абсорбция

Артеметер се абсорбира сравнително бързо и дихидроартемисинин, активният метаболит на артеметер, се появява бързо в системната циркулация като достига пикови плазмени концентрации на двата компонента за около 2 часа след приема. Средно C_{max} и AUC стойности на артеметер се намират между 60,0-104 ng/ml и 146-338 ng·h/ml, при нахранени здрави възрастни след единична доза Riamet, 80 mg артеметер/480 mg лумефантрин. Средно C_{max} и AUC стойности на дихидроартемисинин се намират между 49,7-104 ng/ml и 169-308 ng·h/ml. Абсорбцията на лумефантрин, който е силно липофилна съставка, започва след период на забавяне от 2 часа, с пикови плазмени концентрации (средно между 5,10-9,80 µg/ml) около 6-8 часа след приема. Средно AUC стойностите на лумефантрин са между 108 и 243 µg·h/ml. Храната подобрява абсорбцията на артеметер и лумефантрин: при здрави доброволци след прием на храна богата на мазнини относителната бионаличност на артеметер се увеличава повече от два пъти, а тази на лумефантрин шестнадесет пъти в сравнение с приет на гладно Riamet.

Известно е също така, че храната повишава абсорбцията на лумефантрин при пациенти с малария, но в по-малка степен (приблизително два пъти), най-вероятно поради по-ниското мастно съдържание на храната, приемана от тежко болните пациенти. Данните за взаимодействие с храна показват, че абсорбцията на лумефантрин на гладно е много слаба (предполагайки 100 % абсорбция след храна богата на мазнини, абсорбираното количество на гладно би трябвало да е <10 % от приетата доза). Във връзка с това пациентите трябва да се насърчават да приемат продукта с нормална диета, веднага щом храната може да бъде приемана.

Разпределение

Както артеметер, така и лумефантрин *in vitro* се свързват здраво с човешките плазмени протеини (95,4% и 99,7%, респективно). Дихидроартемисинин също е свързан с човешките серумни протеини (47-76%).

Метаболизъм

Артеметер се метаболизира бързо и екстензивно (съществен first-pass метаболизъм), както *in vitro* така и при хора. Микрозомите в черния дроб метаболизират артеметер до биологично активен основен метаболит дихидроартемисинин (деметиране), основно посредством изоензима CYP3A4/5. Този метаболит също се установява при хора *in vivo*.

Дихидроартемисинин по-нататък се преобразува в неактивни метаболити.

Фармакокинетиката на артеметер при възрастни е зависима от времето. След повторно приложение на Riamet, серумните нива на артеметер намаляват значимо, докато нивата на метаболита (дихидроартемисинин) се покачват, но не в статистически значима степен. Съотношението на ден 3/ден 1 AUC за артеметер е между 0,19 и 0,44, и между 1,06 и 2,50 за дихидроартемисинин. Това предполага, че има индукция на ензима отговорен за метаболизма на артеметер. Съобщава се, че артеметер и дихидроартемисинин имат умерен индуциращ ефект върху активността на CYP3A4. Клиничните данни относно индукцията са съвместими с *in vitro* данните, описани в точка 4.5.

Лумефантрин се подлага на N-дебутилиране, основно чрез CYP3A4, в микрозомите на черния дроб при хора. *In vivo* при животни (кучета и плъхове), се осъществява глюкурониране-директно и след оксидативна биотрансформация. При хора, експозицията на лумефантрин нараства с повторното прилагане на Riamet по време на 3 дневен период на лечение, и съответно бавно елиминиране на съединението (вж. точка 5.2 Елиминиране). Системната експозиция на метаболита десбутил-лумефантрин, чийто *in vitro* антипаразитен ефект е 5 до 8 пъти по-висок от този на лумефантрин, е по-нисък от 1% от експозицията на изходното лекарство. Няма налични данни специфични за африканската популация относно десбутил-лумефантрин. *In vitro*, лумефантрин значително инхибира активността на CYP2D6 при терапевтични плазмени концентрации (вж. точки 4.3 и 4.5).

Елиминиране

Артеметер и дихидроартемисинин бързо се очистват от плазмата с полу-живот на елиминиране около 2 часа. Лумефантрин се елиминира много бавно с терминален полу-живот от 2-3 дни при здрави доброволци и 4-6 дни пациенти с фалципариум малария. Демографските показатели като пол и телесно тегло нямат клинично значим ефект върху фармакокинетиката на Riamet.

Не се открива нито лумефантрин нито артеметер в урината на здрави доброволци след приложение на Riamet. Екскреция на ДНА в урината е по-малко от 0,01% от дозата артеметер.

При животни (плъхове и кучета) артеметер не се открива непроменен във фецеса и урината поради бързия и интензивен first-pass метаболизъм, но няколко метаболита (неидентифицирани) се откриват както във фецеса така и в урината. Лумефантрин се елиминира чрез жлъчката при плъхове и кучета, с основна екскреция във фецеса. Метаболитите на двете лекарствени вещества се елиминират чрез жлъчката/изпражненията и урината.

Фармакокинетика при специални групи пациенти

При педиатрични пациенти с малария, средно C_{max} (CV%) за артеметер (наблюдаван след първа доза Riamet) е 223 (139%), 198 (90%) и 174 ng/ml (83%) за групи с телесно тегло съответно 5-<15, 15-<25 и 25-<35 kg, в сравнение с 186 ng/ml (67%) при възрастни пациенти с малария. Асоциираният среден C_{max} за ДНА е 54,7 (108%), 79,8 (101%) и 65,3 ng/ml (36%), съответно отнесен към 101 ng/ml (57%) при възрастни пациенти с малария. AUC на лумефантрин (средна популация, покрита с шест дози Riamet) е 577, 699 и 1150 µg•h/ml за педиатрични пациенти с малария при групи с телесно тегло съответно 5-<15, 15-<25 и 25-<35 kg, сравнени със среден AUC от 758 µg•h/ml (87%) при възрастни пациенти с малария. Времето на полу-живот на артеметер и лумефантрин при деца е неизвестно.

Не са провеждани специфични фармакокинетични проучвания при пациенти с чернодробна и бъбречна недостатъчност, при деца или при пациенти в напреднала

възраст. Въз основа на фармакокинетични данни при здрави доброволци, които показват липса или незначителна бъбречна екскреция на лумефантрин, артеметер и ДНА, не се препоръчва коригиране на дозата при прилагане на Riamet при пациенти с бъбречно увреждане.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Обща токсичност

Основните промени, наблюдавани в проучванията за токсичност от повтарящи се дози са свързани с очакваното фармакологично действие върху еритроцитите, съпътствано от реактивна вторична хемопоеза.

Мутагенност

Не се установяват данни за мутагенност при *in-vitro* или *in-vivo* тестове с комбинацията артеметер: лумефантрин (състояща се от 1 част артеметер:6 части лумефантрин). В тест за микроядра се наблюдава миелотоксичност при всички дозови нива (500, 1000 и 2000 mg/kg), но възстановяването е почти пълно 48 часа след приема.

Карциногенност

Не са провеждани проучвания за карциногенност с комбинацията артеметер:лумефантрин.

Проучвания за репродуктивна токсичност

Проучванията за репродуктивна токсичност проведени с комбинацията артеметер: лумефантрин показват майчина токсичност и повишена честота на аборти при плъхове и зайци съответно в дози ≥ 50 mg/kg/ден (съответстващи на приблизително 7mg/kg/ден артеметер) и 175 mg/kg/ден (съответстващ на 25 mg/kg/ден артеметер). Тези ефекти не се наблюдават при по-ниските дози.

Самостоятелният лумефантрин не причинява белези на репродуктивна или токсичност на развитието в дози до 1000 mg/kg/ден при плъхове и зайци.

В проучвания за репродуктивна токсичност проведени с артеметер, произведен на артемисин, се наблюдава ембриотоксичност при плъхове и зайци. Известно е, че артемисинините (напр. артесунат) са ембриотоксични.

Артеметер води до повишена честота на абортите и тератогенност (характеризира се с ниска честота на сърдечно-съдовите и скелетни малформации) при плъхове при 19,4 mg/kg и при зайци при 30 mg/kg. Майчина токсичност също се наблюдава при зайци при 30 mg/kg/дни. При по-ниските дози при зайци не са забелязват други нежелани ефекти. Не са проведени наблюдения с дози 3 mg/kg/ден при плъхове и 25 mg/kg/ден при зайци.

Ембриотоксичността след ембриотоксични дози артеметер от 20 mg/kg/ден при плъхове, водят до експозиция на артеметер и дихидроартемесинин подобна на тази при хора.

Артесунат, структурно близка съставка, също причинява покачване честотата на абортите и тератогенността (ниска честота на сърдечно-съдовите и скелетните малформации) при плъхове при 6 mg/kg и при най-ниската тествана доза при зайци 5 mg/kg/ден.

Сърдечно-съдова фармакология

В проучвания за токсичност при кучета само в дози ≥ 600 mg/kg/ден има известни данни за удължаване на QTc интервала, при дози по-високи от определените за пролижение при хора. В *in-vitro* изследване на HERG каналчетата стабилно експресирани в HEK293 клетките, лумефантрин и основният метаболит дисбутил-лумефантрин показват известен инхибиторен потенциал в един от електрическите потоци, отговорни за сърдечната реполяризация. Този потенциал е по-слаб отколкото на другите изследвани антималярици. От очакваните IC₅₀ нива, реда на способността за блокиране на HERG електрически ток е

халофантрин ($IC_{50} = 0,04 \mu M$) > хлороквин ($2,5 \mu M$) > мефлоквин $2,6 \mu M$) > десбутил-лумефантрин ($5,5 \mu M$) > лумефантрин ($8,1 \mu M$). При липсата на последващи клинични и фармакокинетични данни клиничната значимост на тези данни е неясна (вж. точки 4.3 и 4.4).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Полисорбат 80, хипромелоза, микрокристална целулоза, колоиден силициев анхидрид, натриева кроскармелоза и магнезиев стеарат.

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3 Срок на годност

2 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над $30^{\circ} C$.

6.5 Данни за опаковката

PVC/PE/PVDC/Алуминиеви блистери. Опаковки по 24 таблетки.

Няма достъпни специфични опаковки за лечението на деца и бебета. За тази популация пациенти трябва да се използва опаковката с 24 таблетки и на родителите или помощния персонал трябва да се даде необходимата информация (вж. точка 6.6).

6.6 Инструкции за употреба, съхранение и изхвърляне (ако е приложимо)

За лечението на деца и бебета трябва да се предписва опаковката с 24 таблетки. Лекарят и фармацевта трябва да инструктират родителя или помощния персонал за дозировката за тяхното дете и какъв брой таблетки (в зависимост от телесното тегло на детето) ще бъдат необходими за пълното лечение. Поради това може да не се използва цялата опаковка. След успешно лечение, оставащите таблетки трябва да се изхвърлят или да се върнат на фармацевта.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Pharma GmbH,
Roonstrasse 25, 90429 Nuernberg, Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20010737

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

25.06.2001 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

25.09.2008 г.

