

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Riamet 20 mg/120 mg, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén tablet bevat 20 mg artemether en 120 mg lumefantrine.
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Lichtgele, ronde tablet met inscriptie “NC” op de ene zijde en “CG” op de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Riamet is geïndiceerd voor de behandeling van acute ongecompliceerde *Plasmodium falciparum* malaria bij volwassenen, kinderen en baby's van 5 kg en zwaarder.

Er moet rekening gehouden worden met de officiële richtlijn betreffende het juiste gebruik van malariamiddelen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen en kinderen die ten minste 35 kg wegen

Voor patiënten van 12 jaar en ouder en met 35 kg lichaamsgewicht en zwaarder bestaat een behandelingskuur uit zes doses van vier tabletten, dus een totaal van 24 tabletten, als volgt gegeven over een periode van 60 uur: de aanvangsdosis van vier tabletten, gegeven op het moment van de initiële diagnose, dient te worden gevolgd door vijf opvolgende doses van vier tabletten na 8, 24, 36, 48 en 60 uur.

Kinderen en baby's die 5 tot 35 kg wegen

Een kuur van 6 doses wordt aanbevolen met 1 tot 3 tabletten per dosis, afhankelijk van het lichaamsgewicht:

5 tot minder dan 15 kg lichaamsgewicht: de eerste dosis van één tablet die gegeven wordt op het moment van de initiële diagnose, dient gevolgd te worden door 5 volgende doses van één tablet die gegeven worden na 8, 24, 36, 48 en 60 uur.

15 tot minder dan 25 kg lichaamsgewicht: de eerste dosis van twee tabletten die gegeven wordt op het moment van initiële diagnose, dient gevolgd te worden door 5 volgende doses van twee tabletten die gegeven worden na 8, 24, 36, 48 en 60 uur.

25 tot minder dan 35 kg lichaamsgewicht: de eerste dosis van drie tabletten, die gegeven wordt op het moment van initiële diagnose, dient gevolgd te worden door 5 volgende doses van drie tabletten die gegeven worden na 8, 24, 36, 48 en 60 uur.

Baby's die minder dan 5 kg wegen

De veiligheid en werkzaamheid van Riamet tabletten zijn niet aangetoond bij baby's die minder dan 5 kg wegen en hier kunnen geen doseringsaanbevelingen worden gedaan. Momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubrieken 5.1 en 5.2.

Ouderen

Er is geen informatie die erop wijst dat de dosering bij patiënten ouder dan 65 jaar anders zou moeten zijn dan bij jongere volwassenen.

Wijze van toediening

Tabletten voor orale toediening.

Om de absorptie te verhogen, dient Riamet gelijktijdig met voedsel of een zuiveldrank ingenomen te worden (zie rubriek 5.2). Als patiënten geen voedsel kunnen verdragen, dient Riamet toegediend te worden met water, maar de systemische beschikbaarheid kan verlaagd zijn. Patiënten die binnen 1 uur nadat ze de medicatie hebben ingenomen moeten overgeven, dienen deze dosis te herhalen.

Voor toediening bij kleine kinderen en baby's kunnen de tabletten verpulverd worden.

4.3 Contra-indicaties

Riamet is gecontra-indiceerd bij:

- patiënten met bekende overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- patiënten met ernstige malaria volgens de WHO-definitie*.
- patiënten die een geneesmiddel gebruiken dat gemetaboliseerd wordt door het CYP2D6 enzym (b.v. metoprolol, imipramine, amitriptyline, clomipramine).
- patiënten met een familiegeschiedenis van plotselinge dood of met aangeboren verlenging van het QTc-interval op het electrocardiogram of met een andere klinische aandoening die een QTc-interval verlenging kan veroorzaken.
- patiënten die andere geneesmiddelen gebruiken waarvan bekend is dat ze het QTc-interval verlengen (pro-aritmisch effect), zoals:
 - klasse IA en III anti-aritmica
 - neuroleptica, antidepressiva
 - bepaalde antibiotica, inclusief enkele geneesmiddelen uit de volgende klassen: macroliden, fluorochinolonen, imidazol en triazol antischimmelmiddelen
 - bepaalde niet-sederende antihistaminica (terfenadine, astemizol)
 - cisapride
 - flecaïnide
- patiënten met een geschiedenis van symptomatische aritmieën of met klinisch relevante bradycardie of met congestief hartfalen gepaard gaande met een gereduceerde linker ventrikel ejectionfracctie.

- patiënten met verstoringen in de elektrolytenbalans, bijvoorbeeld hypokaliëmie of hypomagnesiëmie.
- patiënten die geneesmiddelen gebruiken die krachtige inductoren van CYP3A4 zijn, zoals rifampicine, carbamazepine, fenytoïne, sint-janskruid (*Hypericum perforatum*).

(* Aanwezigheid van een of meer van de volgende klinische of laboratorium kenmerken:

Klinische manifestatie: Uitputting; een verminderd bewustzijn of coma waaruit de patiënt niet wakker is; niet mogelijk om te voeden; diepe ademhaling, ademnood (acidotische ademhaling); meerdere convulsies; circulatoire collaps of shock; longoedeem (radiologisch); abnormale bloedingen; klinische geelzucht; hemoglobinurie

Laboratorium test: Ernstige normocytische anemie; hemoglobinurie; hypoglykemie; metabole acidose; nierfunctiestoornissen; hyperlactatemie; hyperparasitemie)

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Het is niet aanbevolen om Riamet te gebruiken tijdens het eerste trimester van de zwangerschap wanneer andere geschikte en effectieve malariamiddelen beschikbaar zijn (zie rubriek 4.6).

Riamet is niet beoordeeld voor de behandeling van ernstige malaria, inclusief gevallen van cerebrale malaria of andere ernstige manifestaties zoals pulmonaal oedeem of nierfalen.

Wegens de beperkte gegevens over de veiligheid en effectiviteit dient Riamet niet tegelijkertijd toegediend te worden met andere malariamiddelen (zie rubriek 4.5) tenzij er geen andere behandeling mogelijk is.

Indien de toestand van een patiënt verslechtert tijdens het gebruik van Riamet, dient onmiddellijk een alternatieve behandeling van malaria gestart te worden. In deze gevallen wordt ECG-controle aanbevolen en dienen er stappen ondernomen te worden om elektrolytverstoringen te corrigeren.

Er moet rekening gehouden worden met de lange eliminatiehalfwaardetijd van lumefantrine wanneer kinine wordt toegediend aan patiënten die eerst behandeld werden met Riamet.

Als kinine na Riamet gegeven wordt, wordt aanbevolen om het ECG nauwkeurig te controleren (zie rubriek 4.5).

Als Riamet na mefloquine gegeven wordt, wordt het aanbevolen om de voedselinname nauwkeurig te controleren (zie rubriek 4.5).

Bij patiënten die eerder met halofantrine behandeld werden, dient Riamet niet eerder toegediend te worden dan één maand na de laatste dosis halofantrine.

Riamet is niet geïndiceerd en is niet beoordeeld voor profylactische behandeling van malaria.

Riamet dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten die worden behandeld met antiretrovirale geneesmiddelen omdat verlaagde concentraties van artemether, DHA en/of lumefantrine kunnen leiden tot een afname van de werkzaamheid van Riamet tegen malaria (zie rubriek 4.5).

Zoals andere malariamiddelen (b.v. halofantrine, kinine en kinidine) kan Riamet een QT-interval verlenging veroorzaken (zie rubriek 5.1).

Voorzichtigheid is geboden wanneer Riamet wordt gecombineerd met middelen die een variabele remming, matige inductie of competitie tonen met betrekking tot CYP3A4, omdat het therapeutisch

effect van sommige geneesmiddelen veranderd kan worden. Geneesmiddelen die een gemengd remmend/inducerend effect hebben op CYP3A4, met name antiretrovirale geneesmiddelen zoals HIV-proteaseremmers en non-nucleoside reverse transcriptaseremmers, dienen met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten die Riamet gebruiken (zie rubriek 4.5 en 5.2).

Voorzichtigheid is geboden wanneer Riamet wordt gecombineerd met hormonale anticonceptiva. Riamet kan de werkzaamheid van hormonale anticonceptiva verminderen. Daarom moet aan patiënten die orale, transdermale pleisters of andere systemische hormonale anticonceptiva gebruiken, geadviseerd worden om ongeveer één maand een aanvullende niet-hormonale methode van anticonceptie te gebruiken (zie rubriek 4.5).

Patiënten die een aversie tegen voedsel blijven houden gedurende de behandeling moeten zorgvuldig worden gevolgd, aangezien het risico van recidief groter zou kunnen zijn.

Nierfunctiestoornissen

Er zijn geen specifieke studies uitgevoerd bij deze patiëntengroep. Bij studies uitgevoerd bij gezonde vrijwilligers is geen significante renale uitscheiding van lumefantrine, artemether en dihydroartemisinine waargenomen en de klinische ervaring is beperkt. Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen voor het gebruik van Riamet bij patiënten met nierfunctiestoornissen. Voorzichtigheid is geboden indien Riamet wordt toegediend aan patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen. Het wordt aangeraden om bij deze patiënten het ECG en het kaliumgehalte in het bloed te controleren.

Leverfunctiestoornissen

Er zijn geen specifieke studies uitgevoerd bij deze patiëntengroep. Bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen kan een klinisch relevante verhoging in blootstelling aan artemether en lumefantrine en/of hun metabolieten niet worden uitgesloten. Daarom is voorzichtigheid geboden bij het doseren bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen (zie rubriek 5.2). Het wordt aangeraden om bij deze patiënten het ECG en het kaliumgehalte in het bloed te controleren. Voor patiënten met milde tot matige leverfunctiestoornissen wordt geen dosisaanpassing aanbevolen.

Nieuwe infecties

Gegevens verkregen bij een beperkt aantal patiënten in een malaria-endemische omgeving tonen aan dat nieuwe infecties behandeld kunnen worden met een tweede kuur Riamet. In afwezigheid van gegevens uit carcinogeniteitsonderzoeken en vanwege het gebrek aan klinische ervaring, wordt het geven van meer dan twee kuren Riamet niet aanbevolen.

Hulpstof met bekend effect:

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Contra-indicaties bij gelijktijdig gebruik

Interactie met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QTc-interval verlengen

Riamet is gecontra-indiceerd bij gelijktijdig gebruik met geneesmiddelen (welke een verlenging van het QTc-interval en Torsade de Pointes kunnen veroorzaken) zoals: klasse IA en III anti-aritmica, neuroleptica en antidepressiva, bepaalde antibiotica, inclusief enkele geneesmiddelen uit de volgende klassen: macroliden, fluorochinolonen, imidazol en triazol antischimmelmiddelen, bepaalde niet-sederende antihistaminica (terfenadine, astemizol), cisapride, flecaïnide (zie rubriek 4.3).

Interactie met geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door CYP2D6

Er is aangetoond dat lumefantrine CYP2D6 *in vitro* remt. Dit kan met name klinisch relevant zijn voor middelen met een smalle therapeutische breedte. Gelijktijdige toediening van Riamet met geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door dit iso-enzym (b.v. neuroleptica, metoprolol en tricyclische antidepressiva zoals imipramine, amitriptyline, clomipramine) is gecontra-indiceerd (zie rubrieken 4.3 en 5.2).

Interactie met krachtige inductoren van CYP3A4 zoals rifampicine

Orale toediening van rifampicine (600 mg per dag), een krachtige CYP3A4-inductor, met Riamet tabletten (kuur van 6 doses verdeeld over 3 dagen) bij zes volwassenen met een co-infectie van HIV-1 en tuberculose zonder malaria, resulteerde in significante afnames in blootstelling van artemether (89%), DHA (85%) en lumefantrine (68%) vergeleken met de blootstellingswaarden na toediening van alleen Riamet. Gelijktijdig gebruik van krachtige inductoren van CYP3A4, zoals rifampicine, carbamazepine, fenytoïne, sint-janskruid, met Riamet is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Inductoren dienen ten minste één maand na toediening van Riamet niet te worden toegediend, tenzij de voorschrijver beoordeelt dat het gebruik noodzakelijk is.

Gelijktijdig gebruik niet aanbevolen

Interactie met andere malariamiddelen (zie rubriek 4.4)

Gegevens over veiligheid en werkzaamheid zijn beperkt en Riamet moet daarom niet gelijktijdig worden gegeven met andere malariamiddelen tenzij er geen alternatieve behandeling is (zie rubriek 4.4).

Indien Riamet wordt gegeven na toediening van mefloquine of kinine, wordt nauwkeurige controle van de voedselinname (voor mefloquine) of van het ECG (voor kinine) geadviseerd. Wanneer kinine wordt toegediend aan patiënten die voorafgaand zijn behandeld met Riamet, dient rekening te worden gehouden met de lange eliminatiehalfwaardetijd van lumefantrine. Bij patiënten die eerst zijn behandeld met halofantrine, dient Riamet pas ten minste één maand na de laatste dosis halofantrine te worden gegeven (zie rubriek 4.4).

Mefloquine

Een geneesmiddel-interactieonderzoek met Riamet uitgevoerd bij mensen, betrof de toediening van een kuur van 6 doses verdeeld over 60 uur aan gezonde vrijwilligers, welke gestart werd 12 uur na de afsluiting van een kuur van 3 doses mefloquine of placebo. Mefloquine plasmaconcentraties vanaf het moment van toevoeging van Riamet waren niet anders vergeleken met die van een groep die mefloquine had gekregen gevolgd door placebo.

Een voorafgaande behandeling met mefloquine had geen effect op de plasmaconcentraties van artemether of de artemether/dihydroartemisinin-ratio, maar er was een significante reductie in de plasmawaarden van lumefantrine, mogelijk vanwege geringere absorptie secundair aan een door mefloquine geïnduceerde afname in galproductie. Patiënten dienen aangespoord te worden om te eten ten tijde van de inname om te compenseren voor de afname in biologische beschikbaarheid.

Kinine

Een geneesmiddel-interactieonderzoek bij gezonde mannelijke vrijwilligers toonde aan dat de plasmaspiegels van lumefantrine en kinine niet beïnvloed werden wanneer i.v. kinine (10 mg/kg lichaamsgewicht gedurende 2 uur) sequentieel werd toegediend 2 uur na de laatste (zesde) dosis van Riamet (om gelijktijdige pieken van de plasmaconcentraties van lumefantrine en kinine te bewerkstelligen). Plasmaspiegels van artemether en dihydroartemisinin (DHA) leken lager te zijn. In dit onderzoek had de toediening van Riamet aan 14 personen geen effect op het QTc-interval. Infusie van kinine alleen bij 14 andere personen, veroorzaakte een voorbijgaande verlenging van het QTc-interval, hetgeen in lijn is met de bekende cardiotoxiciteit van kinine. Dit effect was iets, maar significant, groter wanneer kinine werd toegediend per infuus na Riamet bij 14 andere personen. Dit

lijkt er dus op te wijzen dat het inherente risico op QTc-verlenging geassocieerd met i.v. kinine vergroot werd door toediening van Riamet vooraf.

Voorzichtigheid geboden bij gelijktijdig gebruik **Interacties die invloed hebben op het gebruik van Riamet**

Interactie met CYP3A4-remmers

Zowel artemether als lumefantrine worden voornamelijk gemetaboliseerd door het cytochroomenzym CYP3A4, maar zij remmen dit enzym niet bij therapeutische concentraties.

Ketoconazol

De gelijktijdige orale toediening van ketoconazol met Riamet, leidde tot een bescheiden toename (≤ 2 -voudig) van artemether, DHA en lumefantrine blootstelling bij gezonde volwassenen. Deze toename in blootstelling aan de antimalaria combinatie was niet geassocieerd met een toename van bijwerkingen of veranderingen in electrocardiografische parameters. Op basis van dit onderzoek worden doseringsaanpassingen van Riamet niet nodig geacht bij patiënten met *P. falciparum*, wanneer deze wordt toegediend met ketoconazol of andere krachtige CYP3A4-remmers.

Voorzichtigheid is geboden wanneer Riamet wordt gebruikt met geneesmiddelen die CYP3A4 remmen en het gebruik van Riamet is gecontra-indiceerd met geneesmiddelen waarvan daarnaast bekend is dat ze het QTc-interval verlengen (zie rubriek 4.3 Contra-indicaties), vanwege potentieel verhoogde concentraties van lumefantrine die kunnen leiden tot QT-verlenging.

Interactie met zwakke tot matige inductoren van CYP3A4

Wanneer Riamet gelijktijdig wordt toegediend met matige inductoren van CYP3A4, kan dit resulteren in verlaagde concentraties van artemether en/of lumefantrine en in verlies van de antimalaria werkzaamheid (zie rubriek 4.4).

Interactie met antiretrovirale geneesmiddelen zoals proteaseremmers en non-nucleoside reverse transcriptaseremmers

Zowel artemether als lumefantrine worden gemetaboliseerd door CYP3A4. Van antiretrovirale geneesmiddelen, zoals proteaseremmers en non-nucleoside reverse transcriptaseremmers, is bekend dat zij variabele patronen hebben van remming, inductie of competitie met betrekking tot CYP3A4. Riamet dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten die worden behandeld met antiretrovirale geneesmiddelen omdat verlaagde concentraties van artemether, DHA en/of lumefantrine kunnen leiden tot een afname van de antimalaria werkzaamheid van Riamet en verhoogde lumefantrineconcentraties kunnen QT-verlenging veroorzaken (zie rubriek 4.4).

Lopinavir/ritonavir

In een klinische studie bij gezonde vrijwilligers verlaagde lopinavir/ritonavir de systemische blootstellingen van artemether en DHA met ongeveer 40%, maar verhoogde de blootstelling van lumefantrine ongeveer 2,3 maal. Blootstellingen van lopinavir/ritonavir waren niet significant gewijzigd door gelijktijdig gebruik met Riamet.

Nevirapine

In een klinische studie bij met HIV geïnfecteerde volwassenen, verlaagde nevirapine significant de mediane C_{max} en AUC van artemether met respectievelijk ongeveer 61% en 72% en verlaagde de mediane C_{max} en AUC van dihydroartemisinine met respectievelijk ongeveer 45% en 37%. De C_{max} en AUC van lumefantrine werden niet significant verlaagd door nevirapine. Artemether/lumefantrine verlaagde de mediane C_{max} en AUC van nevirapine met respectievelijk ongeveer 43% en 46%.

Efavirenz

Efavirenz verlaagde de blootstellingen van artemether, DHA en lumefantrine met respectievelijk ongeveer 50%, 45% en 20%. Blootstelling van efavirenz was niet significant gewijzigd door gelijktijdig gebruik met Riamet.

Interacties die leiden tot effecten van Riamet op andere geneesmiddelen

Interactie met geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door CYP450 enzymen

Wanneer Riamet gelijktijdig wordt toegediend met substraten voor CYP3A4, kan dit resulteren in verlaagde concentraties van het substraat en potentieel in verlies van werkzaamheid van het substraat. Studies in de mens hebben aangetoond dat artemisinines enige capaciteit hebben om CYP3A4 en CYP2C19 te induceren en CYP2D6 en CYP1A2 te remmen. Hoewel de omvang van de veranderingen in het algemeen klein is, is het mogelijk dat deze effecten de therapeutische respons van geneesmiddelen die hoofdzakelijk gemetaboliseerd worden door deze enzymen zouden kunnen veranderen (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Interactie met hormonale anticonceptiva

Het metabolisme van ethinylestradiol en levonorgestrel werd *in vitro* niet geïnduceerd door artemether, DHA of lumefantrine. Er is echter in de mens aangetoond dat artemether de activiteit van CYP2C19, CYP2B6 en CYP3A zwak induceert. Daarom kan Riamet potentieel de werkzaamheid van hormonale anticonceptiva verminderen. Aan patiënten die orale, transdermale pleisters of andere systemische hormonale anticonceptiva gebruiken, moet geadviseerd worden om ongeveer één maand een aanvullende niet-hormonale methode van anticonceptie te gebruiken (zie rubrieken 4.4 en 4.6).

Interacties tussen geneesmiddelen en voedsel/dranken

Riamet moet worden ingenomen met voedsel of dranken die rijk zijn aan vet zoals melk zodat de absorptie van zowel artemether als lumefantrine wordt verhoogd (zie rubriek 4.2).

Grapefruitsap dient met voorzichtigheid te worden gebruikt tijdens behandeling met Riamet. Bij gezonde volwassenen leidde toediening van artemether met grapefruitsap tot een ongeveer tweevoudige verhoging van de systemische blootstelling aan het niet-gemetaboliseerde geneesmiddel.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die orale, transdermale pleisters of andere systemische hormonale anticonceptiva gebruiken, dient geadviseerd te worden om ongeveer één maand een aanvullende niet-hormonale methode van anticonceptie te gebruiken (zie rubriek 4.4).

Zwangerschap

In een meta-analyse van observationele studies met 500 vrouwen blootgesteld aan artemether-lumefantrine tijdens het eerste trimester van de zwangerschap toonden negatieve zwangerschapsuitkomsten aan. De gegevens toonden aan dat behandeling met artemisinine, inclusief artemether-lumefantrine, in vergelijking met kinine niet geassocieerd werd met een verhoogd risico op een miskraam, doodgeboorte of aangeboren afwijkingen. Vanwege de beperkingen van deze onderzoeken kan het risico op nadelige zwangerschapsuitkomsten voor vrouwen blootgesteld aan artemether-lumefantrine echter niet worden uitgesloten.

Veiligheidsgegevens uit studies met meer dan 1200 zwangere vrouwen die waren blootgesteld aan artemether-lumefantrine tijdens het tweede of derde trimester lieten geen toename in nadelige zwangerschapsuitkomsten of teratogene effecten zien ten opzichte van de normaalwaarden.

Studies in dieren hebben reproductieve toxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3).

Het is niet aanbevolen om Riamet te gebruiken tijdens het eerste trimester van de zwangerschap wanneer andere geschikte en effectieve malariamiddelen beschikbaar zijn (zie rubriek 4.4). Bij levensbedreigende situaties mag het echter niet worden onthouden als er geen andere werkzame malariamiddelen beschikbaar zijn. Tijdens het tweede en derde trimester dient behandeling met Riamet overwogen te worden als het verwachte voordeel voor de moeder opweegt tegen het risico voor de foetus.

Borstvoeding

Gegevens bij dieren suggereren excretie in de moedermelk, maar er zijn geen gegevens beschikbaar bij mensen. Vrouwen die Riamet gebruiken moeten geen borstvoeding geven gedurende de behandeling. Als gevolg van de lange eliminatiehalfwaardetijd van lumefantrine (2 tot 6 dagen) wordt aanbevolen de borstvoeding pas te hervatten minimaal een week na de laatste dosis Riamet, tenzij het mogelijke voordeel voor moeder en kind opweegt tegen het risico van de Riamet-behandeling.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de effecten van Riamet op de vruchtbaarheid bij de mens (zie rubriek 5.3).

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

Patiënten die Riamet krijgen moeten worden gewaarschuwd dat duizeligheid of vermoeidheid/asthenie kan voorkomen en dat zij in dat geval niet mogen autorijden of machines bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De veiligheid van Riamet is in 20 klinische studies met meer dan 3500 patiënten geëvalueerd. In totaal hebben 1810 volwassenen en adolescenten ouder dan 12 jaar alsmede 1788 zuigelingen en kinderen van 12 jaar en jonger Riamet gekregen in klinische studies.

Bijwerkingen gemeld uit klinische studies en post-marketing ervaring worden hieronder volgens systeem/orgaanklasse vermeld.

Bijwerkingen zijn gerangschikt naar frequenties volgens de MedDRA frequentie categorieën:

Zeer vaak ($\geq 1/10$)

Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Zeer zelden ($< 1/10.000$)

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1 Frequentie van bijwerkingen

	Volwassenen en adolescenten ouder dan 12 jaar	Zuigelingen en kinderen van 12 jaar en jonger (geschatte incidentie*)
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		
Uitgestelde hemolytische anemie [#]	Niet bekend	Niet bekend
Immuunsysteemaandoeningen		
Overgevoeligheid	Niet bekend	Zelden
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		

Verminderde eetlust	Zeer vaak	Zeer vaak (16,8 %)
Psychische stoornissen		
Slaapstoornissen	Zeer vaak	Vaak (6,4 %)
Slapeloosheid	Vaak	Soms
Zenuwstelselaandoeningen		
Hoofdpijn	Zeer vaak	Zeer vaak (17,1 %)
Duizeligheid	Zeer vaak	Vaak (5,5 %)
Paresthesie	Vaak	--
Ataxie, hypo-esthesie	Soms	--
Slaperigheid	Soms	Soms
Clonus	Vaak	Soms
Hartaandoeningen		
Palpitaties	Zeer vaak	Vaak (1,8 %)
Elektrocardiogram QT verlengd	Vaak	Vaak (5,3 %)
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		
Hoesten	Vaak	Zeer vaak (22,7 %)
Maagdarmstelselaandoeningen		
Braken	Zeer vaak	Zeer vaak (20,2 %)
Abdominale pijn	Zeer vaak	Zeer vaak (12,1 %)
Misselijkheid	Zeer vaak	Vaak (6,5 %)
Diarree	Vaak	Vaak (8,4 %)
Lever- en galaandoeningen		
Leverfunctietesten verhoogd	Soms	Vaak (4,1 %)
Huid- en onderhuidaandoeningen		
Rash	Vaak	Vaak (2,7 %)
Pruritus	Vaak	Soms
Urticaria	Soms	Soms
Angio-oedeem**	Niet bekend	Niet bekend
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		
Artralgie	Zeer vaak	Vaak (2,1 %)
Myalgie	Zeer vaak	Vaak (2,2 %)
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		
Astenie	Zeer vaak	Vaak (5,2 %)
Vermoeidheid	Zeer vaak	Vaak (9,2 %)
Loopstoornis	Vaak	--

*: Deze bijwerkingen werden gemeld tijdens post-marketingervaring. Omdat deze reacties zijn gemeld door een populatie van onbekende omvang, is het moeilijk om een schatting te maken van hun frequentie.

#: Werd tot enkele weken na stopzetting van de behandeling gemeld.

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, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

In gevallen waarbij overdosering wordt vermoed, dient er een symptomatische en ondersteunende therapie gegeven te worden zoals de situatie die vereist, welke controle via ECGs en bepaling van het kaliumgehalte in het bloed omvat.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Malariamiddel, bloedschizonticide middel, ATC-code: P01BF01

Farmacodynamische effecten

Riamet bevat een vaste verhouding van respectievelijk 1:6 delen artemether en lumefantrine. De plaats van anti-parasitaire werking van beide componenten is de voedingsvacuole van de malariaparasiet, waar ze waarschijnlijk interfereren met de conversie van haem, een toxische intermediair die wordt gevormd tijdens de hemoglobine-afbraak, tot het niet-toxische hemozöine, malariapigment. Lumefantrine grijpt waarschijnlijk aan op het polymerisatie-proces, terwijl artemether reactieve metabolieten genereert ten gevolge van de interactie tussen de peroxidebrug en haemgebonden ijzer. Zowel artemether als lumefantrine hebben een secundaire werking die betrekking heeft op remming van nucleïnezuur- en eiwitsynthese binnen de malariaparasiet. Van Riamet is gemeld dat het een sterke activiteit heeft wat betreft het opruimen van gametocyten.

Rond 2015 ontstond resistentie tegen artemisinines in Zuidoost-Azië. Studies met Riamet in deze regio lieten een vertraagde klaring van parasieten zien (getoond als een hoger percentage patiënten met parasitemie op dag 3 na het begin van de behandeling). Hoewel daartegenover de algehele werkzaamheid zoals gemeten door de genezingspercentages na 28 dagen hoog bleef (WHO 2014). In Afrika zijn alleen geïsoleerde gevallen over vertraagde klaring van parasieten beschikbaar en werd geen duidelijke trend naar ontwikkeling van resistentie waargenomen.

Behandeling van Acute Ongecompliceerde *P. falciparum* Malaria

De werkzaamheid van Riamet tabletten bij de behandeling van acute, ongecompliceerde malaria (gedefinieerd als symptomatische *P. falciparum* malaria zonder verschijnselen en klachten van ernstige malaria of bewijs van disfunctie van vitale organen) is onderzocht in vijf onderzoeken met het 6-doses regime en één onderzoek ter vergelijking van het 6-doses regime met het 4-doses regime. De uitgangswaarde van de parasieten dichtheid varieerde bij de meerderheid van de patiënten van 500/µl – 200.000/µl (0,01% tot 4% parasitemie). De onderzoeken werden uitgevoerd bij verder gezonde, deels immune of niet-immune volwassenen en kinderen (≥ 5 kg lichaamsgewicht) met ongecompliceerde malaria in Thailand, sub-Sahara Afrika, Europa en Zuid-Amerika.

De werkzaamheidseindpunten bestonden uit:

- 28-daagse genezingspercentage, gedeelte van de patiënten met klaring van asexuele parasieten binnen 7 dagen zonder heropflakking op dag 28.
- parasiet klaringstijd (PKT), gedefinieerd als de tijd vanaf de eerste dosis tot de eerste totale en aanhoudende afwezigheid van asexuele parasieten welke voortduurt gedurende 48 uur
- koorts klaringstijd (KKT), gedefinieerd als de tijd van de eerste dosis tot het tijdstip waarop de lichaamstemperatuur onder de 37,5°C daalt en onder de 37,5°C blijft gedurende ten minste 48 uur (alleen voor patiënten met een temperatuur $>37,5^{\circ}\text{C}$ als uitgangswaarde)

De aangepaste *intent-to-treat* (ITT) populatie omvat alle patiënten met een bevestigde diagnose van malaria die ten minste één dosis studiemedicatie hebben gekregen. De evalueerbare patiënten zijn over het algemeen alle patiënten die op dag 7 en op dag 28 een parasitologisch onderzoek hadden of behandelingsfalen ondervonden op dag 28. De resultaten zijn weergegeven in onderstaande tabel.

Tabel 2 Klinische werkzaamheidsresultaten

Studie Nr.	Leeftijd	Polymerase chain reaction (PCR)-gecorrigeerde 28-daagse genezingspercentage ¹ n/N (%) bij evalueerbare patiënten	Mediane KKT ² [25 ^{ste} , 75 ^{ste} percentiel]	Mediane PKT ² [25 ^{ste} , 75 ^{ste} percentiel]	Jaar/Onderzoekslocatie
A025 ⁴	3-62 jaar	93/96 (96,9)	n ³ =59 35 uur [20, 46]	n=118 44 uur [22, 47]	1996-97 Thailand
A026	2-63 jaar	130/133 (97,7)	n ³ =87 22 uur [19, 44]	NA	1997-98 Thailand
A028	12-71 jaar	148/154 (96,1)	n ³ =76 29 uur [8, 51]	n=164 29 uur [18, 40]	1998-99 Thailand
A2401	16-66 jaar	119/124 (96,0)	n ³ =100 37 uur [18, 44]	n=162 42 uur [34, 63]	2001-05 Europa, Columbia
A2403	2 maanden-9 jaar	289/299 (96,7)	n ³ =309 8 uur [8, 24]	n=310 24 uur [24, 36]	2002-03 3 landen in Afrika
B2303 ^{CT}	3 maanden-12 jaar	403/419 (96,2)	n ³ =323 8 uur [8, 23]	n=452 35 uur [24, 36]	2006-07 5 landen in Afrika
B2303 ^{DT}	3 maanden-12 jaar	394/416 (94,7)	n ³ =311 8 uur [8, 24]	n=446 34 uur [24, 36]	2006-07 5 landen in Afrika

¹ Werkzaamheid genezingspercentage gebaseerd op microscopie van bloeduitstrijkje

² Aangepaste ITT populatie

³ Alleen voor patiënten met een lichaamstemperatuur >37,5°C als uitgangswaarde

⁴ Alleen de gegroepede gegevens van het 6-doses regime over 60 uur zijn weergegeven

^{CT} –Riamet tabletten toegediend als verpulverde tabletten

^{DT} –Riamet Dispergeerbare tabletten

Riamet is niet geïndiceerd en is niet beoordeeld voor de behandeling van malaria als gevolg van *P. vivax*, *P. malariae* of *P. ovale*, hoewel sommige patiënten in klinische onderzoeken bij de start een co-infectie hadden van *P. falciparum* en *P. vivax*. De mediane tijd tot klaring van gametocyten met Riamet was 96 uur bij 319 volwassenen waarbij gametocyten aanwezig waren. Riamet is actief tegen bloedstadia van *Plasmodium vivax*, maar is niet actief tegen hypnozoïeten.

Pediatrische patiënten

Drie onderzoeken zijn uitgevoerd

Studie A2403 is uitgevoerd in Afrika bij 310 zuigelingen en kinderen in de leeftijd van 2 maanden tot 9 jaar, met een gewicht van 5 kg tot 25 kg, met een axillaire temperatuur $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$. Resultaten van 28-daagse genezingspercentage (PCR-gecorrigeerd), mediane parasiet klaringstijd (PKT) en koorts klaringstijd (KKT) zijn weergegeven in onderstaande tabel 3.

Studie B2303 is uitgevoerd in Afrika bij 452 zuigelingen en kinderen in de leeftijd van 3 maanden tot 12 jaar, met een gewicht van 5 kg tot <35 kg, met koorts ($\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ axillair of $\geq 38^{\circ}\text{C}$ rectaal) of koorts in de voorafgaande 24 uur. Deze studie vergeleek verpulverde tabletten met dispergeerbare tabletten. Resultaten van 28-daagse genezingspercentage (PCR-gecorrigeerd), mediane parasiet klaringstijd

(PKT) en koorts klaringstijd (KKT) voor verpulverde tabletten zijn weergegeven in onderstaande tabel 3.

Tabel 3 Klinische werkzaamheid naar gewicht voor pediatrische onderzoeken

Studie Nr. Gewichtscategorie	Mediane PKT¹ [25^{ste}, 75^{ste} percentiel]	PCR-gecorrigeerde 28-daagse genezingspercentage² n/N (%) in evalueerbare patiënten
Studie A2403 5 - <10 kg 10 - <15 kg 15 -25 kg	24 uur [24, 36] 35 uur [24, 36] 24 uur [24, 36]	145/149 (97,3) 103/107 (96,3) 41/43 (95,3)
Studie B2303 ^{CT} 5 - <10 kg 10 - <15 kg 15 -<25 kg 25-35 kg	36 uur [24, 36] 35 uur [24, 36] 35 uur [24, 36] 26 uur [24, 36]	65/69 (94,2) 174/179 (97,2) 134/140 (95,7) 30/31 (96,8)

¹ Aangepaste ITT populatie

² Werkzaamheid genezingspercentage gebaseerd op microscopie van bloeduitstrijkjes

^{CT} Riamet tabletten toegediend als verpulverde tabletten

Studie B2306 was een multicenter, open-label eenarmige studie uitgevoerd bij 20 baby's in Afrika, Benin en Burkina Faso om de werkzaamheid, veiligheid en farmacokinetiek van dispergeerbare tabletten te evalueren bij baby's ouder dan 28 dagen en minder dan 5 kg wegen, die werden behandeld met één dispergeerbare tablet (20 mg artemether/120 mg lumefantrine) tweemaal daags gedurende drie dagen, gevolgd voor zes weken (kern-nabehandeling) en 12 maanden (langetermijn-nabehandeling).

Dispergeerbare tabletten werden goed verdragen met gemelde bijwerkingen die varieerden in ernst van mild tot matig. In de per-protocolpopulatie was de PCR gecorrigeerde genezingsgraad op dag 28 en 42 100% (95% BI: 79,4, 100). Zie rubriek 5.2 voor belangrijke blootstellingsresultaten. Hoewel neurotoxiciteit niet werd waargenomen bij patiënten in onderzoek B2306, is artemether geassocieerd met neurotoxiciteit in studies met ratten en honden, zie rubriek 5.3.

QT/QTc-verlenging:

Volwassenen en kinderen met malaria

Voor informatie over het risico op QT/QTc-verlenging bij patiënten, zie rubriek 4.4.

Gezonde volwassenen

In een studie met parallelgroepen, waaronder een placebogroep en een moxifloxacin controlegroep (n=42 per groep), bij gezonde, volwassen vrijwilligers, was de toediening van het regime van zes doseringen Riamet geassocieerd met verlenging van QTcF. De gemiddelde veranderingen vanaf de uitgangswaarde op 68, 72, 96 en 108 uur na de eerste dosering waren respectievelijk 7,45, 7,29, 6,12, en 6,84 msec. Op 156 en 168 uur na de eerste dosering hadden de veranderingen vanaf de uitgangswaarde voor QTcF geen verschil ten opzichte van nul. Niemand had een verhoging van >30 msec vanaf de uitgangswaarde noch een absolute verhoging tot > 500 msec. De moxifloxacin controle was geassocieerd met een QTcF-verhoging zoals vergeleken met placebo, gedurende 12 uur na de enkelvoudige dosering met een maximale verandering van 14,1 msec op 1 uur na dosering.

In de populatie van volwassenen/adolescenten die in klinische studies geïnccludeerd waren, hadden 8 patiënten (0,8%) die Riamet kregen, een QTcB >500 msec en 3 patiënten (0,4%) een QTcF >500 msec. Verlenging van het QTcF-interval van >30 msec werd waargenomen bij 36% van de patiënten.

In klinische studies uitgevoerd bij kinderen met een kuur van 6 doses had geen van de patiënten een QTcF >500 msec ten opzichte van de uitgangswaarde, terwijl 29,4% een QTcF >30 msec vanaf de uitgangswaarde had en 5,1% >60 msec. In klinische studies uitgevoerd bij volwassenen met een kuur van 6 doses werd bij 0,2% van de patiënten een QTcF-verlenging van >500 msec ten opzichte van de uitgangswaarde gemeld, terwijl een QTcF >30 msec vanaf de uitgangswaarde werd gemeld bij 33,9% en >60 msec bij 6,2% van de patiënten.

In de populatie van zuigelingen en kinderen die in klinische studies geïnccludeerd waren, hadden 3 patiënten (0,2%) een QTcB >500 msec. Geen patiënt had een QTcF >500 msec. Verlenging van QTcF-intervallen van > 30 msec werd waargenomen bij 34% van de kinderen die 5-10 kg wogen, bij 31% van de kinderen die 10-15 kg wogen, bij 24% van de kinderen die 15-25 kg wogen en bij 32% van de kinderen die 25-35 kg wogen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetische karakterisering van Riamet wordt beperkt door het ontbreken van een intraveneuze formulering en de zeer hoge inter- en intrasubject variabiliteit van artemether en lumefantrine plasmaconcentraties en afgeleide farmacokinetische parameters (AUC, C_{max}).

Absorptie

Artemether wordt tamelijk snel geabsorbeerd en dihydroartemisinine, de actieve metabooliet van artemether, verschijnt snel in de systemische circulatie waarbij piekplasmaconcentraties van beide verbindingen ongeveer 2 uur na dosering worden bereikt. De gemiddelde C_{max} en AUC waarden van artemether varieerden tussen respectievelijk 60,0–104 ng/ml en 146–338 ng·u/ml bij gevoede, gezonde volwassenen na een enkelvoudige dosering van Riamet, 80 mg artemether/480 mg lumefantrine. De gemiddelde C_{max} en AUC waarden van dihydroartemisinine varieerden tussen respectievelijk 49,7–104 ng/ml en 169–308 ng·u/ml. De absorptie van lumefantrine, een uiterst lipofiele verbinding, begint na een vertragingstijd tot 2 uur, met een piek plasmaconcentratie (gemiddeld tussen 5,10–9,80 µg/ml) ongeveer 6–8 uur na dosering. De gemiddelde AUC-waarden van lumefantrine varieerden tussen 108 en 243 µg·u/ml. Voedsel verhoogt de absorptie van zowel artemether als lumefantrine: bij gezonde vrijwilligers was de relatieve biologische beschikbaarheid van artemether met meer dan het tweevoudige toegenomen en die van lumefantrine met het zestenvoudige, vergeleken bij condities van vasten, wanneer Riamet na een maaltijd met een hoog vetgehalte was ingenomen.

Het is ook aangetoond dat voeding de absorptie van lumefantrine verhoogt bij patiënten met malaria, zij het in mindere mate (ongeveer het tweevoudige), hoogstwaarschijnlijk vanwege het lagere vetgehalte van de voeding die door acut zieke patiënten wordt genomen. De gegevens uit de interactie met voeding geven aan dat absorptie van lumefantrine bij condities van vasten erg summier is (ervan uitgaande dat absorptie 100% is na een maaltijd met een hoog vetgehalte, zal de hoeveelheid die geabsorbeerd wordt onder condities van vasten uitkomen op < 10% van de dosis). Patiënten moeten daarom gestimuleerd worden om de medicatie in te nemen bij een normale voeding, zodra de voeding weer wordt verdragen.

Distributie

Artemether en lumefantrine binden beide in hoge mate aan humane serumproteïnen *in vitro* (respectievelijk 95,4% en 99,7%). Dihydroartemisinine bindt ook aan humane serumproteïnen (47–76%).

Biotransformatie

Artemether wordt snel en uitgebreid gemetaboliseerd (aanzienlijk first-pass metabolisme) zowel *in vitro* als bij de mens. Humane levermicrosomen zetten artemether om in de biologisch actieve belangrijkste metaboliet dihydroartemisinine (demethylatie), voornamelijk door het iso-enzym CYP3A4/5. Deze metaboliet wordt ook *in vivo* bij de mens gevonden.

Glucuronidering van dihydroartemisinine wordt overwegend gekatalyseerd door UGT1A9 en UGT2B7.

Dihydroartemisinine wordt verder omgezet in inactieve metabolieten.

De farmacokinetiek van artemether bij volwassenen is tijdsafhankelijk. Gedurende herhaalde toediening van Riamet namen de artemetherplasmaspiegels significant af, terwijl de spiegels van de actieve metaboliet (dihydroartemisinine) toenamen, alhoewel niet statistisch significant. De ratio van artemether AUC op dag 3/dag 1 was tussen 0,19 en 0,44, en tussen 1,06 en 2,50 voor dihydroartemisinine. Dit suggereert dat er geen inductie is van het enzym dat verantwoordelijk is voor het metabolisme van artemether. Van artemether en dihydroartemisinine is gemeld dat deze een mild inducerend effect hebben op de CYP3A4-activiteit. Het klinisch bewijs van inductie is consistent met de *in vitro* data zoals beschreven in rubriek 4.5.

Lumefantrine wordt gedebutyleerd op de N-positie, voornamelijk door CYP3A4, in humane levermicrosomen. *In vivo* bij dieren (honden en ratten), vindt er glucuronidering van lumefantrine plaats direct en na oxidatieve biotransformatie. Bij mensen neemt de blootstelling aan lumefantrine toe met herhaalde toediening van Riamet gedurende de 3-daagse behandelperiode, hetgeen consistent is met de langzame eliminatie van de verbinding (zie rubriek 5.2 Eliminatie). De systemische blootstelling aan de metaboliet desbutyllumefantrine, welke *in vitro* een antiparasitair effect heeft dat 5 tot 8 maal hoger is dan dat voor lumefantrine, was minder dan 1% van de blootstelling aan het niet-gemetaboliseerde geneesmiddel. Desbutyllumefantrine gegevens specifiek voor een Afrikaanse populatie, zijn niet beschikbaar. *In vitro* remt lumefantrine de activiteit van CYP2D6 significant bij therapeutische plasma concentraties (zie rubrieken 4.3 en 4.5).

Eliminatie

Artemether en dihydroartemisinine worden snel geklaard uit het plasma met een terminale halfwaardetijd van ongeveer 2 uur. Lumefantrine wordt zeer traag geëlimineerd met een eliminatiehalfwaardetijd van 2 tot 6 dagen. Demografische karakteristieken zoals sekse en lichaamsgewicht lijken geen klinisch relevante effecten te hebben op de farmacokinetiek van Riamet.

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens beschikbaar over de uitscheiding in urine bij de mens. Bij 16 gezonde vrijwilligers werd noch lumefantrine, noch artemether gevonden in de urine na toediening van Riamet en alleen sporen van dihydroartemisinine werden gedetecteerd (de hoeveelheid dihydroartemisinine uitgescheiden via de urine was minder dan 0,01% van de dosis artemether).

Door het snelle en extensieve first-pass metabolisme werd er bij dieren (ratten en honden) geen onveranderd artemether aangetroffen in feces en urine, maar er zijn wel verscheidene (gedeeltelijk geïdentificeerde) metabolieten gevonden in feces, gal en urine. Lumefantrine werd onveranderd in de feces uitgescheiden en met slechts sporen in de urine. De metabolieten van lumefantrine werden geëlimineerd via de gal/feces.

Dosisevenredigheid

Er zijn geen specifieke studies uitgevoerd naar de dosisevenredigheid. Beperkte gegevens wijzen op een dosisevenredige toename van de systemische blootstelling aan lumefantrine wanneer de dosis van Riamet wordt verdubbeld. Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar voor artemether.

Biologische beschikbaarheids- en bio-equivalentiestudies

De systemische blootstelling aan lumefantrine, artemether en dihydroartemisinine bij gezonde volwassenen was vergelijkbaar na toediening van dispergeerbare tabletten en verpulverde tabletten van Riamet. De systemische blootstelling aan lumefantrine bij gezonde volwassenen was vergelijkbaar na toediening van dispergeerbare tabletten en intacte tabletten van Riamet. De blootstelling aan artemether en dihydroartemisinine met de dispergeerbare tablet was echter significant lager (20-35%) dan met de intacte tablet. De bevindingen worden niet klinisch relevant geacht voor het gebruik van dispergeerbare tabletten bij pediatrische patiënten omdat voldoende werkzaamheid van dispergeerbare tabletten van Riamet is aangetoond in deze populatie. Gebruik van de dispergeerbare tablet door volwassenen wordt niet aanbevolen.

Ouderen

Bij oudere patiënten zijn geen specifieke farmacokinetiekstudies uitgevoerd. Er is echter geen informatie waaruit blijkt dat de dosering bij patiënten ouder dan 65 jaar anders zou moeten zijn dan bij jongere volwassenen.

Pediatrische patiënten

Bij pediatrische malariapatiënten was de gemiddelde C_{max} (CV%) van artemether (geobserveerd na de eerste dosering van Riamet) 223 (139%), 198 (90%) en 174 ng/ml (83%) voor de lichaamsgewichtsgroepen van respectievelijk 5-<15, 15-<25 en 25-<35 kg, vergeleken met 186 ng/ml (67%) bij volwassen malariapatiënten. De bijbehorende gemiddelde C_{max} van DHA waren respectievelijk 54,7 (108%), 79,8 (101%) en 65,3 ng/ml (36%) vergeleken met 101 ng/ml (57%) bij volwassen malariapatiënten. De AUC van lumefantrine (populatiegemiddelde die de zes doseringen van Riamet dekt) waren 577, 699 en 1150 $\mu\text{g}\cdot\text{u}/\text{ml}$ voor pediatrische malariapatiënten in de lichaamsgewichtsgroepen van respectievelijk 5-<15, 15-<25 en 25-<35 kg, vergeleken met een gemiddelde AUC van 758 $\mu\text{g}\cdot\text{u}/\text{ml}$ (87%) bij volwassen malariapatiënten. De eliminatiehalfwaardetijd van artemether en lumefantrine bij kinderen is onbekend.

Baby's die minder dan 5 kg wegen

Studie B2306 (zie rubriek 5.1) liet zien dat de C_{max} van artemether en DHA in baby's met ongecompliceerde *P. falciparum* malaria die minder wegen dan 5 kg en ouder zijn dan 28 dagen en behandeld waren met artemether/lumefantrine dispergeerbare tabletten, gemiddeld 2 tot 3 keer hoger was dan in pediatrische patiënten met een lichaamsgewicht van meer dan 5 kg en kinderen tot 12 jaar, die behandeld waren met dezelfde dosering van Riamet tabletten. De gemiddelde C_{max} van lumefantrine was vergelijkbaar met pediatrische patiënten met een lichaamsgewicht van meer dan 5 kg.

Ras/etniciteit

Farmacokinetiek van artemether, DHA en lumefantrine in de Japanse populatie was consistent met andere populaties.

Lever- en nierfunctiestoornissen

Er zijn geen specifieke farmacokinetiekstudies uitgevoerd bij patiënten met lever- of nierfunctiestoornissen of bij oudere patiënten. Het primaire mechanisme voor klaring van zowel artemether als lumefantrine kan zijn aangetast bij patiënten met leverfunctiestoornissen. Bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen kan een klinisch significante verhoging van de blootstelling aan artemether, lumefantrine en/of hun metabolieten niet worden uitgesloten. Daarom is voorzichtigheid geboden bij het doseren van patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen. Gebaseerd op de farmacokinetische gegevens van 16 gezonde personen, waaruit geen of een niet significante renale uitscheiding van lumefantrine, artemether en dihydroartemisinine blijkt, wordt er geen dosisaanpassing aanbevolen voor het gebruik van Riamet bij patiënten met nierfunctiestoornissen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Algemene toxiciteit

De belangrijkste veranderingen in toxiciteitsonderzoeken met herhaalde dosis zijn geassocieerd met de te verwachte farmacologische actie op erythrocyten, vergezeld van responsieve secundaire hematopoëse.

Neurotoxiciteit

Onderzoeken bij honden en ratten hebben aangetoond dat intramusculaire injecties van artemether resulteerden in hersenlaesies. De voornamelijk in de hersenstamkernen waargenomen veranderingen omvatten chromatolyse, eosinofiele cytoplasmatische granulatie, sferoiden, apoptose en donkere neuronen. Laesies werden waargenomen bij ratten die gedurende ten minste 7 dagen werden gedoseerd en bij honden die gedurende ten minste 8 dagen werden gedoseerd. Laesies werden echter niet waargenomen na kortere intramusculaire behandelingskuren of na orale dosering. De geschatte 24-uurs AUC van artemether na 7 dagen doseren bij de *no-observed adverse effect level* is ongeveer 7 of meer maal groter dan de geschatte 24-uurs AUC van artemether bij de volwassen mens. Er was een effect van 20 dB op de gehoorgrens door orale toediening van artemether aan honden in een dosis van ongeveer 29 maal de hoogste klinische artemetherdosis (160 mg/dag) op basis van lichaamsoppervlakte vergelijkingen. In de onderzoeken met het 6-doses regime waren de meeste bijwerkingen betreffende zenuwstelselaandoeningen mild in intensiteit en deze waren verdwenen aan het einde van het onderzoek.

Mutageniteit

Op basis van *in vitro* en *in vivo* testen zijn artemether en lumefantrine niet genotoxisch/clastogeen gebleken.

Carcinogeniteit

Er zijn geen carcinogeniteitsonderzoeken uitgevoerd.

Reproductieve toxiciteitsonderzoeken

Embryotoxiciteit is waargenomen in reproductietoxiciteitsonderzoek bij ratten en konijnen met artemether, een derivaat van artemisinine. Artemisininen zijn bekend om hun embryotoxiciteit. Lumefantrine alleen veroorzaakte geen tekenen van reproductie- of ontwikkelingstoxiciteit bij doseringen tot 1000 mg/kg/dag bij ratten en konijnen, doseringen die ten minste 10 maal hoger zijn dan de dagelijkse dosis bij de mens op basis van lichaamsoppervlakte vergelijkingen.

Reproductieve toxiciteitsonderzoeken met de artemether/lumefantrine combinatie bij ratten en konijnen veroorzaakten zowel maternale toxiciteit als toegenomen postimplantatieverlies.

Artemether veroorzaakte een toegenomen postimplantatieverlies en teratogeniteit (gekenmerkt door een lage incidentie van cardiovasculaire en skeletmisvormingen) bij ratten en konijnen. De embryotoxische dosis van artemether bij de rat levert dezelfde blootstelling van artemether en dihydroartemisinine op als wordt bereikt bij mensen, op basis van de AUC.

Vruchtbaarheid

Artemether-lumefantrine toediening leidde tot een veranderde beweeglijkheid van de spermacellen, abnormaal sperma, verlaagd aantal epididymale spermacellen, toegenomen testesgewicht en embryotoxiciteit; andere effecten op de voortplanting (verminderd aantal implantaties en levensvatbare embryo's, toegenomen pre-implantatie verlies) werden ook waargenomen. De *no-observed adverse effect level* voor vruchtbaarheid was 300 mg/kg/dag. De relevantie van deze bevinding voor de mens is onbekend.

Juveniele toxiciteitsstudies

In een studie bij juveniele ratten werd de neurotoxiciteit van oraal toegediende artemether onderzocht. Mortaliteit, klinische verschijnselen en afname van parameters van het lichaamsgewicht traden met name op bij jongere ratten. Ondanks de waargenomen systemische toxiciteit waren er geen effecten van artemether op de uitgevoerde functionele testen en er waren geen aanwijzingen voor een direct neurotoxisch effect bij juveniele ratten.

Zeer jonge dieren zijn gevoeliger voor de toxische effecten van artemether dan volwassen dieren. Er is geen verschil in gevoeligheid tussen iets oudere dieren en volwassen dieren. Klinische studies hebben de veiligheid aangetoond van toediening van artemether en lumefantrine aan patiënten die 5 kg of meer wegen.

Cardiovasculaire veiligheidsfarmacologie

Toxiciteitsonderzoeken bij honden met doseringen van 600 mg/kg/dag en hoger, gaven aanwijzingen voor een verlenging van het QTc-interval (veiligheidsmarge van 1,3 maal tot 2,2 maal voor artemether met behulp van de berekende vrije C_{max}). Dit zijn hogere doses dan voorgesteld voor humaan gebruik. *In vitro* HERG-analyses toonden een veiligheidsmarge van >100 voor artemether en dihydroartemisinine. De HERG-IC₅₀-waarde was 8,1 μ M voor lumefantrine en 5,5 μ M voor de desbutyl-metabooliet ervan.

Op basis van de beschikbare niet-klinische gegevens kan een potentieel voor QTc-verlenging bij de mens niet worden uitgesloten. Zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.1 voor effecten bij de mens.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Polysorbaat 80, hypromellose (E464), cellulose (microkristallijn) (E460), siliciumdioxide (colloïdaal watervrij) (E551), natriumcroscarmellose en magnesiumstearaat (E470 B).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PE/PVDC/aluminium blisters.

Verpakkingen van 24 tabletten.

Er is geen specifieke verpakking verkrijgbaar voor de behandeling van kinderen en baby's. Bij deze patiëntenpopulatie moet de verpakking van 24 tabletten worden gebruikt en ouders of verzorgers moet de noodzakelijke informatie worden gegeven (zie rubriek 6.6).

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Voor de behandeling van kinderen en baby's dient de verpakking van 24 tabletten voorgeschreven te worden. De voorschrijver en apotheker dienen de ouder of verzorger in te lichten over de dosering voor hun kind en dat een variabel aantal tabletten (afhankelijk van het lichaamsgewicht van het kind) nodig is voor de volledige behandeling. Daarom kan het zijn dat niet de gehele verpakking gebruikt wordt. Na succesvolle behandeling dienen de overgebleven tabletten te worden weggegooid of teruggebracht naar de apotheek.

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

Novartis Pharma B.V.
Haaksbergweg 16
1101 BX Amsterdam

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 25773

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 23 januari 2001
Datum van laatste verlenging: 29 november 2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.4: 4 december 2020