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 een 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 volgende 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.

Zuigelingen die minder dan 5 kg wegen
De veiligheid en werkzaamheid van Riamet-tabletten zijn niet vastgesteld voor zuigelingen die minder dan 5 kg wegen. Er kan daarom geen doseringsadvies worden gegeven. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 5.1 en 5.2

Ouderen
Er is geen informatie die suggereert dat de dosering voor patiënten ouder dan 65 jaar anders moet zijn dan voor jongere volwassenen

Wijze van toediening

Tabletten voor orale toediening.

Om de absorptie te verhogen, dient Riamet tegelijk met voedsel of een zuiveldrank ingenomen te worden (zie rubriek 5.2). Als patiënten geen voedsel kunnen verdragen, dient Riamet wel met water toegediend te worden, maar kan de systemische beschikbaarheid verlaagd zijn. Patiënten die binnen 1 uur nadat ze de medicatie hebben ingenomen moeten overgeven, dienen deze doses 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 cytochroomenzym (b.v. metoprolol, imipramine, amitriptyline, clomipramine).
- patiënten met een familiegeschiedenis van plotselinge dood of met aangeboren verlenging van het QTc-interval op het elektrocardiogram 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 (proaritmica), 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 ejectiefractie.
- patiënten met verstoringen in de elektrolytenbalans, bijvoorbeeld hypokaliëmie of hypomagnesiëmie.
- patiënten die geneesmiddelen gebruiken die krachtige inductoren zijn van CYP3A4, zoals rifampine (rifampicine), carbamazepine, fenytoïne, sint-janskruid (*Hypericum perforatum*).

(*Aanwezigheid van een of meer van de volgende klinische of laboratoriumkenmerken:
Klinische manifestatie: uitputting, verlaagd bewustzijn of coma (niet wekbaar), niet eten, diepe ademhaling, ademnood (acidotische ademhaling), meerdere convulsies, circulatoire collaps of shock, longoedeem (radiologisch), abnormale bloeding, klinische geelzucht, hemoglobinurie.
Laboratoriumonderzoek: ernstige normocytaire anemie, hemoglobinurie, hypoglykemie, metabole acidose; nierfunctiestoornis, hyperlactatemie, hyperparasitemie.)

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Riamet wordt niet aanbevolen 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 een maand na de laatste dosis halofantrine.

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

Riamet moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten die antiretrovirale middelen (ART's) gebruiken omdat lagere concentraties van artemether, DHA en/of lumefantrine tot een afname in de antimalariawerking van Riamet kunnen leiden (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 geneesmiddelen die een variabel patroon van remming, matige inductie of competitie voor CYP3A4 vertonen, aangezien de therapeutische effecten van sommige geneesmiddelen gewijzigd zouden kunnen worden. Geneesmiddelen met een gemengd remmend/inducerend effect op CYP3A4, met name antiretrovirale geneesmiddelen als hiv-proteaseremmers en niet-nucleoside reversetranscriptaseremmers, moeten met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten die Riamet innemen (zie rubriek 4.5 en 5.2).

Voorzichtigheid is geboden wanneer Riamet wordt gecombineerd met hormonale anticonceptiva. Riamet kan de effectiviteit van hormonale anticonceptiva verminderen. Daarom moet patiënten die orale, transdermale of andere systemische hormonale anticonceptiva gebruiken, geadviseerd worden om gedurende één maand aanvullende niet-hormonale geboortebeperking 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.

Nierfunctiestoornis
Er zijn geen specifieke onderzoeken uitgevoerd bij deze groep patiënten. Er is geen significante renale uitscheiding van lumefantrine, artemether en dihydroartemisinine gevonden in onderzoeken bij gezonde vrijwilligers en de klinische ervaring is beperkt. Voor het gebruik van Riamet bij patiënten met een nierfunctiestoornis wordt geen dosisaanpassing aanbevolen. Voorzichtigheid wordt geadviseerd wanneer Riamet wordt toegediend aan patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis. Bij deze patiënten wordt monitoring van het ECG en bloedkalium aangeraden.

Leverfunctiestoornis
Er zijn geen specifieke onderzoeken uitgevoerd bij deze groep patiënten. Bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis kan een klinisch relevante toegenomen blootstelling aan artemether en lumefantrine en/of hun metabolieten niet worden uitgesloten. Daarom moet bij de toediening aan patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis voorzichtigheid worden betracht (zie rubriek 5.2). Bij deze patiënten wordt bewaking van het ECG en bloedkalium aangeraden. Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen voor patiënten met een lichte tot matige leverfunctiestoornis.

Nieuwe infecties
Gegevens voor een beperkt aantal patiënten in een gebied met endemische malaria laten zien dat nieuwe infecties behandeld kunnen worden met een tweede Riamet-kuur. Bij ontbreken van gegevens van carcinogeniciteitsonderzoek en het gebrek aan klinische ervaring kan toepassing van meer dan twee Riamet-kuren niet worden aangeraden.

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 voor gelijktijdig gebruik

Interactie met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QTc-interval verlengen
Riamet is gecontra-indiceerd bij gelijktijdig gebruik met geneesmiddelen (ze kunnen het QTc-interval verlengen en Torsade de Pointes veroorzaken)

als: antiaritmica van klasse IA en III, antipsychotica en antidepressiva, bepaalde antibiotica zoals enkele middelen die behoren tot de volgende klassen: macroliden, fluorochinolonen, antimycotica op basis van imidazol en triazol, bepaalde niet-sederende antihistaminen (terfenadine, astemizol), cisapride, flecaïnide (zie rubriek 4.3).

Interactie met geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden door CYP2D6
Van lumefantrine werd aangetoond dat het CYP2D6 *in vitro* remt. Dit kan van bijzonder klinisch belang zijn voor verbindingen met een lage therapeutische index. Gelijktijdige toediening van Riamet met geneesmiddelen die door dit iso-enzym worden gemetaboliseerd (bijv. antipsychotica, metoprolol en tricyclische antidepressiva als imipramine, amitriptyline, clomipramine), is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3 en 5.2).

Interactie met krachtige inductoren van CYP3A4 als rifampine (rifampicine)
Orale toediening van rifampine (600 mg dagelijks), een krachtige inductor van CYP3A4 , met Riamet-tabletten (kuur van 6 doses over 3 dagen) bij zes volwassenen met zowel een hiv-1- als tuberculose-infectie zonder malaria leidde tot een significante afname in de blootstelling aan artemether (89%), DHA (85%) en lumefantrine (68%) in vergelijking met blootstellingswaarden na alleen Riamet. Gelijktijdig gebruik van krachtige inductoren van CYP3A4 als rifampine, carbamazepine, fenytoïne en sint-janskruid is gecontra-indiceerd met Riamet (zie rubriek 4.3).
Inductoren mogen op zijn vroegst pas één maand na toediening van Riamet worden toegediend, tenzij het gebruik cruciaal wordt geacht door de voorschrijvende arts.

Gelijktijdig gebruik niet aanbevolen

Interactie met andere antimalariamiddelen (zie rubriek 4.4)
Gegevens over de veiligheid en werkzaamheid zijn beperkt en Riamet mag daarom niet gelijktijdig worden gegeven met andere antimalariamiddelen tenzij er geen andere behandelingsoptie is (zie rubriek 4.4).
Als Riamet wordt gegeven na toediening van mefloquine of kinine, wordt strenge controle van de voedselinname (voor mefloquine) of het ECG (voor kinine) geadviseerd. De lange eliminatiehalfwaardetijd van lumefantrine moet in aanmerking worden genomen wanneer kinine wordt toegediend aan patiënten die eerder zijn behandeld met Riamet. Aan patiënten die eerder zijn behandeld met halofantrine, mag Riamet niet eerder worden toegediend dan één maand na de laatste halofantrinedosis (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/dihydroartemisinine-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 dihydroartemisinine (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.

Gelijktijdig gebruik dat voorzichtigheid vereist
Interacties die het gebruik van Riamet beïnvloeden

Interactie met CYP3A4-remmers
Zowel artemether en lumefantrine worden hoofdzakelijk gemetaboliseerd door het cytochroomenzym CYP3A4, maar remmen dit enzym niet in 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 elektrocardiografische 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.

Riamet moet met voorzichtigheid worden gebruikt met geneesmiddelen die CYP3A4 remmen en zijn gecontra-indiceerd met geneesmiddelen waarvan bovendien bekend is dat ze het QTc-interval verlengen (zie rubriek 4.3 Contra-indicaties), vanwege de kans op hogere concentraties lumefantrine die tot QT-verlenging kunnen leiden.

Interactie met zwakke tot matige inductoren van CYP3A4
Wanneer Riamet tegelijk met matige inductoren van CYP3A4 wordt toegediend, kan dit resulteren in lagere concentraties artemether en/of lumefantrine en verlies van de antimalariawerkzaamheid (zie rubriek 4.4).

Interactie met antiretrovirale geneesmiddelen als proteaseremmers en niet-nucleoside reversetranscriptaseremmers
Zowel artemether als lumefantrine wordt gemetaboliseerd door CYP3A4. Van ART's, zoals proteaseremmers en niet-nucleoside reversetranscriptaseremmers, is bekend dat ze een variabel patroon vertonen van remming, inductie of competitie voor CYP3A4. Riamet moet voorzichtig worden gebruikt bij patiënten die ART's gebruiken, omdat lagere concentraties van artemether, DHA en/of lumefantrine tot een afname in de antimalariawerkzaamheid van Riamet kunnen leiden, en hogere lumefantrineconcentraties een QT-verlenging kunnen veroorzaken (zie rubriek 4.4).

Lopinavir/ritonavir
In een klinisch onderzoek bij gezonde vrijwilligers veroorzaakte lopinavir/ritonavir een afname in de systemische blootstelling aan artemether en DHA met ongeveer 40% maar veroorzaakte tevens een bij benadering 2,3-voudige toename in de blootstelling aan lumefantrine. De blootstelling aan lopinavir/ritonavir werd niet significant beïnvloed door gelijktijdig gebruik van Riamet.

Nevirapine
In een klinisch onderzoek bij met hiv geïnfecteerde volwassenen verlaagde nevirapine significant de mediane Cmax en AUC van artemether met respectievelijk ongeveer 61% en 72%; tevens verlaagde nevirapine de mediane Cmax en AUC van dihydroartemisinine met respectievelijk ongeveer 45% en 37%. De Cmax en AUC van lumefantrine werden niet significant verlaagd door nevirapine. Artemether/lumefantrine verlaagde de mediane

Cmax en AUC van nevirapine met respectievelijk ongeveer 43% en 46%.

Efavirenz
Efavirenz verlaagde de blootstelling aan artemether, DHA en lumefantrine met respectievelijk ongeveer 50%, 45% en 20%. De blootstelling aan efavirenz werd niet significant beïnvloed door gelijktijdig gebruik van Riamet.

Interacties met effecten van Riamet op andere geneesmiddelen tot gevolg

Interactie met geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden door CYP450-enzymen
Wanneer Riamet gelijktijdig wordt toegediend met substraten van CYP3A4, kan dit leiden tot lagere concentraties van het substraat en mogelijk verlies van de werkzaamheid van het substraat. Studies bij 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
In vitro werd het metabolisme van ethinylestradiol en levonorgestrel niet geïnduceerd door artemether, DHA of lumefantrine. Van artemether is echter gemeld dat het bij de mens de activiteit van CYP2C19, CYP2B6 en CYP3A zwak induceert. Daarom zou Riamet de effectiviteit van hormonale anticonceptiva in potentie kunnen verminderen. Patiënten die orale, transdermale of andere systemische hormonale anticonceptiva gebruiken, moeten geadviseerd worden om gedurende één maand aanvullende niet-hormonale geboortebeperking te gebruiken (zie rubriek 4.4 en 4.6).

Interacties met eten en drinken
Riamet moet worden ingenomen met voedsel of dranken met een hoog vetgehalte, zoals melk, aangezien dit de absorptie van artemether en lumefantrine verhoogd (zie rubriek 4.2).

Grapefruitsap moet met voorzichtigheid worden gebruikt tijdens de behandeling met Riamet. Toediening van artemether met grapefruitsap aan gezonde volwassen patiënten leidde tot een bij benadering tweevoudige toename in de systemische blootstelling aan het moedergeneesmiddel.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbare vrouwen
Patiënten die orale, transdermale of andere systemische hormonale anticonceptiva gebruiken, moeten geadviseerd worden om gedurende één maand aanvullende niet-hormonale geboortebeperking te gebruiken (zie rubriek 4.4).

Zwangerschap

Een meta-analyse van observationele studies bij meer dan 500 vrouwen die tijdens het eerste trimester van hun zwangerschap werden blootgesteld aan artemether-lumefantrine duidde op ongunstige zwangerschapsuitkomsten. De gegevens toonden aan dat in vergelijking met kinine een behandeling met artemisinine, inclusief artemether-lumefantrine, niet gepaard ging met een verhoogd risico op miskramen, doodgeboorte of aangeboren afwijkingen. Vanwege de beperkingen van deze studies kan het risico op ongunstige zwangerschapsuitkomsten voor vrouwen die vroeg in hun zwangerschap worden blootgesteld aan artemether-lumefantrine echter niet worden uitgesloten.

Veiligheidsgegevens van zwangerschapsonderzoeken met meer dan 1200 zwangere vrouwen die werden blootgesteld aan artemether-lumefantrine tijdens het tweede of derde trimester vertoonden geen toename in het aantal negatieve zwangerschapsuitkomsten of teratogene effecten ten opzichte van achtergrondpercentages.

Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Een behandeling met Riamet wordt niet aanbevolen gedurende het eerste zwangerschapstrimester in situaties waarin andere geschikte en effectieve antimalariamiddelen beschikbaar zijn (zie rubriek 4.4). Het middel mag echter in levensbedreigende situaties niet worden onthouden wanneer er geen andere effectieve malariamiddelen beschikbaar zijn. Tijdens het tweede en derde trimester mag een behandeling met Riamet overwogen worden als het verwachte voordeel voor de moeder zwaarder weegt dan 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 is geen informatie bekend over de effecten van Riamet op de vruchtbaarheid bij mensen (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 frequentiecategorieën:
Zeer vaak (≥ 1/10)
Vaak (≥ 1/100, < 1/10)
Soms (≥ 1/1000, < 1/100)
Zelden (≥ 1/10000, < 1/1000)
Zeer zelden (< 1/10000)
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		

Hartkloppingen	Zeer vaak	Vaak (1,8%)
Verlengd QT-interval op elektrocardiogram	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		
Verhoogde leverfunctietests	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		
Asthenie	Zeer vaak	Vaak (5,2%)
Vermoeidheid	Zeer vaak	Vaak (9,2%)
Loopstoornis	Vaak	--

*: Deze bijwerkingen werden gemeld tijdens post-marketing ervaring. 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:

Federaal agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling vigilantie:
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

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 hemozoïne, 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 krachtige werking met betrekking tot het verwijderen van gametocyten vertoont

Tegen 2015 ontstond resistentie tegen artemisininen in Zuidoost-Azië. Studies met Riamet in deze regio wezen op een vertraagde parasietenklaring (hetgeen zich manifesteerde als een groter aandeel patiënten met parasitemie op dag 3 na aanvang van de behandeling), hoewel de algehele werkzaamheid zoals gemeten op basis van genezingspercentages na 28 dagen, hoog bleef (WHO 2014). In Afrika zijn alleen geïsoleerde meldingen over vertraagde parasietenklaring beschikbaar en is een duidelijke trend in de richting van resistentieontwikkeling niet waargenomen.

Behandeling van acute, ongecompliceerde P. falciparum malaria
De werkzaamheid van Riamet tabletten werd geëvalueerd bij de behandeling van acute, ongecompliceerde malaria (gedefinieerd als een symptomatische P. falciparum malaria zonder tekenen en symptomen van ernstige malaria of aanwijzingen van disfunctie van vitale organen) in vijf studies met een schema van 6 doses en één studie waarin een schema van 6 doses werd vergeleken met een van 4 doses. Bij de meeste patiënten bedroeg de initiële dichtheid van de parasiet 500/µl - 200000/µl (0,01% tot 4% parasitemie). De studies werden uitgevoerd bij overigens gezonde, gedeeltelijk immune of niet-immune volwassenen en kinderen (lichaamsgewicht ≥ 5kg) met een ongecompliceerde malaria in Thailand, zwart Afrika, Europa en Zuid-Amerika.

De eindpunten van werkzaamheid waren:

- genezingspercentage na 28 dagen, percentage patiënten met eliminatie van aseksuele parasieten binnen 7 dagen zonder heropflakkering na 28 dagen
- tijd nodig voor klaring van de parasieten (PCT), gedefinieerd als de tijd van de eerste dosis tot het ogenblik waarop de aseksuele parasiet volledig was verdwenen en wegbleef gedurende de volgende 48 uur
- tijd tot verdwijnen van de koorts (FCT), gedefinieerd als de tijd van de eerste dosis tot het moment waarop de koorts voor het eerst daalde tot minder dan 37,5°C en daarna gedurende minstens 48 uur lager bleef dan 37,5°C (alleen bij patiënten met een temperatuur > 37,5°C bij de start van de studie)

De mITT-populatie (populatie die werd geanalyseerd volgens het gewijzigde principe van intentie tot behandelen) omvat alle patiënten met een bewezen diagnose van malaria die minstens één dosis van de studiemedicatie hebben gekregen. Evalueerbare patiënten zijn doorgaans alle patiënten bij wie een parasitologisch onderzoek werd uitgevoerd op dag 7 en dag 28 of bij wie de behandeling na 28 dagen was mislukt. De resultaten worden in de onderstaande tabel weergegeven:

Tabel 2 Resultaten wat de klinische werkzaamheid betreft

Studie nr.	Leeftijd	Voor PCR (polymerase chain reaction) gecorrigeerd genezingspercentage na 28 dagen[1] n/N (%) bij evalueerbare patiënten	Mediane FCT[2] [percentiel 25 en 75]	Mediane PCT[2] [percentiel 25 en 75]	Jaar/land studie
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, Colombia
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 Genezingspercentage gebaseerd op microscopisch onderzoek van een bloeduitstrijkje
2 mITT-populatie
3 Alleen patiënten die bij de start van de studie een lichaamstemperatuur > 37,5°C hadden
4 Alleen de gegevens met het schema van 6 doses over 60 uur worden gepresenteerd
CT Riamet tabletten toegediend als geplette tabletten
DT Riamet dispergeerbare tabletten

Riamet is niet geïndiceerd en niet geëvalueerd voor de behandeling van malaria veroorzaakt door *P. vivax*, *P. malariae* of *P. ovale*, hoewel sommige patiënten in klinische onderzoeken bij baseline ook geïnfecteerd waren met *P. falciparum* en *P. vivax*. Bij 319 volwassen patiënten bij wie gametocyten waren aangetroffen, bedroeg de mediane tijd tot klaring van gametocyten met Riamet 96 uur. Riamet is werkzaam tegen bloedstadia van *Plasmodium vivax*, maar is niet werkzaam tegen hypnozoïeten.

Pediatrische patiënten
Er werden drie studies uitgevoerd.
Studie A2403 werd uitgevoerd in Afrika bij 310 zuigelingen en kinderen in de leeftijd van 2 maanden tot 9 jaar met een gewicht van 5-25 kg en een okseltemperatuur ≥ 37,5°C. Tabel 3 toont de resultaten van het genezingspercentage na 28 dagen (PCR-gecorrigeerd), de mediane tijd tot klaring van de parasiet (PCT) en de tijd tot verdwijnen van de koorts (FCT).

Studie B2303 werd 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 (≥ 37,5°C in de oksel of ≥ 38°C rectaal) of een geschiedenis van koorts tijdens de voorafgaande 24 uur. In die studie werden geplette tabletten vergeleken met dispergeerbare tabletten. Tabel 3 toont de resultaten van het genezingspercentage na 28 dagen (PCR-gecorrigeerd), de mediane tijd tot klaring van de parasiet (PCT) en de tijd tot verdwijnen van de koorts (FCT) met de geplette tabletten.

Tabel 3 Klinische werkzaamheid volgens gewicht in pediatrische studies

Studienummer Gewichtscategorie	Mediane PCT[1] [percentiel 25 en 75]	PCR-gecorrigeerd genezingspercentage na 28 dagen[2] n/N (%) bij 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)
Study 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 mITT-populatie
2 Genezingspercentage gebaseerd op microscopisch onderzoek van een bloeduitstrijkje
CT Riamet tabletten toegediend als geplette tabletten

Studie B2306 was een multicentrisch, open label onderzoek met één onderzoeksarm uitgevoerd bij 20 zuigelingen in Afrika, Benin en Burkina Faso ter beoordeling van de werkzaamheid, veiligheid en farmacokinetiek van dispergeerbare tabletten bij zuigelingen van > 28 dagen oud en een lichaamsgewicht van < 5 kg, die werden behandeld met één dispergeerbaar tablet (20 mg artemether/120 mg lumefantrine) tweemaal daags toegediend gedurende drie dagen met follow-upbezoeken gedurende zes weken (belangrijkste controles) en op de leeftijd van 12 maanden (langetermijncontrole).

Dispergeerbare tabletten werden goed verdragen, waarbij bijwerkingen werden gemeld van lichte tot matige ernst. Onder de populatie volgens het protocol bedroeg het PCR-gecorrigeerde genezingspercentage op dag 28 en 42 100% (95%-BI: 79,4; 100). Zie rubriek 5.2 voor belangrijke blootstellingsresultaten. Hoewel er geen neurotoxiciteit werd waargenomen bij de patiënten in studie B2306, is artemether in verband gebracht met neurotoxiciteit bij 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 moxifloxacine 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 moxifloxacine 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 in klinische onderzoeken opgenomen populatie volwassenen/adolescenten 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 > 30 msec werd waargenomen bij 36% van de patiënten.

In klinische onderzoeken bij kinderen met het behandelschema van 6 doses had geen patiënt na baseline een QTcF > 500 msec terwijl 29,4% ten opzichte van baseline een QTcF-toename had > 30 msec en 5,1% > 60 msec. In klinische onderzoeken bij volwassenen en adolescenten met het behandelschema van 6 doses werd na baseline een QTcF-verlenging van > 500 msec gemeld bij 0,2% van de patiënten, terwijl een QTcF-toename > 30 msec ten opzichte van baseline werd gemeld bij 33,9% en > 60 msec bij 6,2% van de patiënten.

In de in klinische onderzoeken opgenomen populatie zuigelingen/kinderen hadden 3 patiënten (0,2%) een QTcB > 500 msec. Geen patiënt had een QTcF > 500 msec. Verlenging van het QTcF-interval > 30 msec werd waargenomen bij 34% van de kinderen met een gewicht van 5-10 kg, bij 31% van de kinderen met een gewicht van 10-15 kg, bij 24% van de kinderen met een gewicht van 15-25 kg en bij 32% van de kinderen met een gewicht van 25-35 kg.

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, Cmax).

Absorptie
Artemether wordt tamelijk snel geabsorbeerd en dihydroartemisinine, de actieve metaboliet van artemether, verschijnt snel in de systemische circulatie waarbij piekplasmaconcentraties van beide verbindingen ongeveer 2 uur na dosering worden bereikt. De gemiddelde Cmax en AUC waardes 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 Cmax en AUC waardes 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 zestienvoudige, 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 acuut 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 dihydroarthemisinine wordt voornamelijk gekatalyseerd door UGT1A9 en UGT2B7.

Dihydroarthemisinine 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 inductie was 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 langzaam geëlimineerd met een eliminatiehalfwaardetijd van 2 tot 6 dagen. Demografische karakteristieken zoals sexe en lichaamsgewicht lijken geen klinisch relevante effecten te hebben op de farmacokinetiek van Riamet.

Er zijn beperkte gegevens over de urinaire excretie beschikbaar bij de mens. Bij 16 gezonde vrijwilligers werd noch lumefantrine noch artemether in de urine teruggevonden na toediening van Riamet en werden slechts sporen van dihydroartemisinine gedetecteerd (de urinaire excretie van dihydroartemisinine bedroeg minder dan 0,01% van de dosis van artemether).

Bij dieren (ratten en honden) werd geen onveranderd artemether in de feces en de urine teruggevonden, wat toe te schrijven is aan het snelle en sterke eerstepassagemetabolisme, maar er werden wel veel metabolieten (die gedeeltelijk werden geïdentificeerd) gedetecteerd in de feces, de gal en de urine. Lumefantrine werd in onveranderde vorm in de feces uitgescheiden en in de urine werden slechts sporen teruggevonden. Metabolieten van lumefantrine werden in de gal/feces geëlimineerd.

Dosisevenredigheid
Er zijn geen specifieke onderzoeken naar dosisevenredigheid uitgevoerd. Er zijn beperkte gegevens die een dosisevenredige toename suggereren in de systemische blootstelling aan lumefantrine wanneer de Riamet-dosis wordt verdubbeld. Er zijn geen definitieve gegevens beschikbaar voor artemether.

Ouderen
Er zijn geen specifieke farmacokinetische onderzoeken uitgevoerd bij ouderen. Er is echter geen informatie die erop duidt dat de dosering voor patiënten ouder dan 65 jaar anders moet zijn dan voor jongere volwassenen.

Pediatrische patiënten
Bij pediatrische malariapatiënten was de gemiddelde Cmax (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 Cmax 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 µg·u/ml voor pediatrische malariapatiënten in de lichaamsgewichtsgroepen van respectievelijk 5-<15, 15-<25 en 25-<35 kg, vergeleken met een gemiddelde AUC van 758 µg·u/ml (87%) bij volwassen malariapatiënten. De eliminatiehalfwaardetijd van artemether en lumefantrine bij kinderen is onbekend.

Zuigelingen die < 5 kg wegen
Studie B2306 (zie rubriek 5.1) toonde aan dat de C_{max} van artemether en DHA bij zuigelingen met ongecompliceerde *P. falciparum malaria* die < 5 kg wegen en ouder zijn dan 28 dagen en die werden behandeld met artemether/lumefantrine dispergeerbare tabletten gemiddeld twee- tot driemaal hoger was dan die bij pediatrische patiënten met een lichaamsgewicht van ≥ 5 kg en kinderen tot de leeftijd van 12 jaar die werden behandeld met dezelfde dosis Riamet-tabletten. De gemiddelde C_{max} van lumefantrine was vergelijkbaar met de waarde die werd aangetroffen bij pediatrische patiënten met een lichaamsgewicht van ≥ 5 kg.

Ras/ethniciteit
De farmacokinetiek van artemether, DHA en lumefantrine onder de Japanse bevolking bleek consistent met andere populaties

Lever- en nierinsufficiëntie
Er zijn geen specifieke farmacokinetiekstudies uitgevoerd bij patiënten met lever- of nierinsufficiëntie of bij oudere patiënten. Het primaire klaringsmechanisme van artemether en lumefantrine kan beïnvloed worden bij patiënten met een leverfunctiestoornis. Bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis kan een klinisch significante verhoogde blootstelling aan artemether en lumefantrine en/of hun metabolieten niet worden

uitgesloten. Daarom moet bij de toediening aan patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis voorzichtigheid worden betracht. Op grond van de farmacokinetische gegevens bij 16 gezonde proefpersonen, die wijzen op geen of een onbeduidende renale excretie van lumefantrine, artemether en dihydroartemisinine, wordt een aanpassing van de dosering bij gebruik van Riamet bij patiënten met nierinsufficiëntie niet aanbevolen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Algemeen toxiciteit
De belangrijkste veranderingen in toxiciteitsonderzoeken met herhaalde dosis zijn geassocieerd met de te verwachten farmacologische actie op erytrocyten, vergezeld van responsieve secundaire hematopoëse.

Neurotoxiciteit
Uit onderzoeken bij honden en ratten is gebleken dat intramusculaire injecties met artemether resulteerden in hersenlaesies. Veranderingen die voornamelijk in de brainstamnuclei werden waargenomen omvatten chromatolyse, eosinofiele cytoplasmische granulatie, sferoïden, apoptose en donkere neuronen. Er werden laesies waargenomen bij ratten waaraan het middel gedurende ten minste 7 dagen en honden waaraan het middel gedurende ten minste 8 dagen werd toegediend, maar na kortere kuren met intramusculaire toediening en na orale toediening werden geen laesies waargenomen. De geschatte 24-uurs AUC van artemether na 7 dagen toediening bij het 'no-observed-effect-level' is ongeveer 7 keer hoger dan de geschatte 24-uurs AUC van artemether bij volwassen mensen. Bij honden die een dosis van ongeveer 29 keer de hoogste klinische dosis van artemether (160 mg/dag) op basis van het lichaamsoppervlak kregen toegediend, werd de gehoordrempel aangetast bij 20 dB. De meeste bijwerkingen betreffende aandoeningen van het zenuwstelsel in de onderzoeken met de kuur van 6 doses waren licht van intensiteit en waren aan het eind van het onderzoek verdwenen.

Mutageniteit
Artemether en lumefantrine zijn niet genotoxisch/clastogeen op basis van *in-vitro*- en *in-vivo*tests.

Carcinogeniteit
Er zijn geen carcinogeniteitsonderzoeken uitgevoerd.

Reproductieve toxiciteitsonderzoeken
Embryotoxiciteit werd waargenomen in reproductietoxiciteitsonderzoeken bij ratten en konijnen met artemether, een derivaat van artemisinine. De embryotoxiciteit van artemisininen is bekend. Bij toediening van alleen lumefantrine werden bij ratten en konijnen geen tekenen van reproductie- of ontwikkelingstoxiciteit waargenomen bij doses tot 1000 mg/kg/dag, die ongeveer 10 keer zo hoog zijn als de dagelijkse dosis voor mensen op basis van het lichaamsoppervlak.
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 bij konijnen. De embryotoxische dosis van artemether bij de rat leverde een blootstelling aan artemether en dihydroartemisinine op die overeenkomt met die bij de mens op basis van het lichaamsoppervlak.

Vruchtbaarheid
Toediening van artemether-lumefantrine leidde tot een veranderde beweeglijkheid van de zaadcellen, afwijkende zaadcellen, een verlaagd aantal epididymale zaadcellen, zwaardere testes, embryotoxiciteit en andere voortplantingseffecten (minder implantaties en levensvatbare embryo's, hoger pre-implantatieverlies). Het 'no-adverse-effect-level' voor de vruchtbaarheid was 300 mg/kg/dag. De relevantie van deze bevinding voor de mens is niet bekend.

Juveniele toxiciteitsonderzoeken
Er is onderzoek gedaan naar de neurotoxiciteit van orale artemether bij juveniele ratten. Mortaliteit, klinische tekenen en afname van lichaamsgewichtparameters waren het meest opvallend bij jonge ratten. Ondanks de opgemerkte systemische toxiciteit waren er geen effecten van artemether op een van de uitgevoerde functietests en er waren geen aanwijzingen voor een direct neurotoxisch effect op de hersenen van juveniele ratten.

Zeer jonge dieren zijn gevoeliger voor de toxische effecten van artemether dan volwassen dieren. Er is geen verschil in gevoeligheid bij iets oudere dieren in vergelijking met volwassen dieren. In klinische onderzoeken is de veiligheid van toediening van artemether en lumefantrine bij patiënten met een gewicht van 5 kg en meer vastgesteld.

Cardiovasculaire veiligheidsfarmacologie
In toxiciteitsonderzoeken bij honden met doses van ≥ 600 mg/kg/dag werden enkele aanwijzingen gevonden voor verlenging van het QTc-interval (1,3- tot 2,2-voudige veiligheidsmarge voor artemether met gebruikmaking van de berekende Cmax) bij hogere doses dan beoogd voor gebruik bij de mens. In vitro hERG-assays vertoonden een veiligheidsmarge van > 100 voor artemether en dihydroartemisinine. De hERG IC_{50} was 8,1 µm voor lumefantrine en 5,5 µm voor de metaboliet desbutyllumefantrine ervan.

Op grond van de beschikbare niet-klinische gegevens kan een potentieel voor QTc-verlenging bij de mens niet worden genegeerd. Voor effecten bij de mens zie rubriek 4.3, 4.4 en 5.1.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Polysorbaat 80, hypromellose, cellulose (microkristallijn), anhydrisch colloïdaal silicium, natriumcroscarmellose en magnesiumstearaat.

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 blisterverpakkingen.
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 NV/SA
Koutervеldstraat 2
B-1831 Diegem (Machelen)

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

BE223562

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 14 mei 2001
Datum van laatste verlenging: 11 Augustus 2010

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van herziening van de tekst: 05/2026

Goedkeuringsdatum FAGG: 06/2026