

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

RIAMET

2. SLOŽENÍ KVALITATIVNÍ I KVANTITATIVNÍ

Artemetherum 20 mg a Lumefantrinum 120 mg v 1 tableti.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tablety.

Popis přípravku

Slabě žluté, kulaté, ploché tablety se skosenými hranami a s vyraženým CG na jedné straně a na druhé straně vyražena písmena NC, která jsou oddělena půlící rýhou.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Indikace

Riamet je fixní kombinace artemetheru a lumefantrinu působící jako krevní schizontocidum. Je indikován k: léčbě, včetně pohotovostní léčby, dospělých a dětí s infekcí *Plasmodium falciparum* nebo se smíšenou infekcí včetně *P. falciparum*. Riamet je účinný proti *P. falciparum* senzitivnímu i rezistentnímu vůči jiným antimalarikům, proto je doporučován při malarických infekcích v oblastech, kde se mohou vyskytnout paraziti rezistentní vůči jiným antimalarikům. Přípravek je určen pro dospělé a děti od hmotnosti 5 kg.

Pohotovostní léčba

Většina turistů a obchodních cestujících, kteří jsou považováni za neimunní, budou moci dostat při podezření na malárii okamžitou lékařskou péči.

Avšak menšina osob s rizikem infekce může být neschopna získat tuto péči během 24 hodin od propuknutí příznaků, a to zvláště tehdy, jsou-li v izolovaném místě vzdáleném od lékařských služeb. V takových případech se doporučuje předepsat Riamet cestujícímu, aby ho mohl samostatně použít (pohotovostní léčba).

4.2. Dávkování a způsob podání

Pacienti s akutní malárií trpí často nechutenstvím. Pacienti mají být povzbuzeni, aby znovu začali normálně jíst, jakmile je potrava snášena, protože příjem přípravku s potravou výrazně zvyšuje jeho absorpci.

V případě zvracení během 1 hodiny po užití dávky má být dávka znovu aplikována.

Tableta má být zapita dostatečným množstvím tekutiny.

Dávkování u dospělých

Léčba

4 tablety v jedné dávce v době diagnózy a dále 4 tablety za 8, 24 a 48 hodin (léčebná kúra se skládá ze 16 tablet). Tato léčebná kúra je vhodná pro semiimunní osoby, žijící v endemických oblastech výskytu malárie.

Léčba v oblastech s multirezistencí plazmodií na antimalarika a léčba neimunních pacientů V oblastech s multirezistencí plazmodií na antimalarika (např. Thajsko) a u neimunních pacientů se doporučuje intenzivní třídní léčba s užitím 4 tablet v jedné dávce v době diagnózy, pak opět 4 tablety za 8 hodin a poté 2krát denně 4 tablety po dva následující dny (léčebná kúra se skládá ze 24 tablet).

Pohotovostní léčba

Pro pohotovostní léčbu se doporučuje intenzivní třídní léčba s užitím 4 tablet v jedné dávce na počátku výskytu příznaků, pak opět 4 tablety za 8 hodin a poté 4 tablety 2krát denně po dva následující dny (léčebná kúra se skládá ze 24 tablet).

Dávkování u dětí

Léčba

5-< 15 kg tělesné hmotnosti: 1 tableta v jedné dávce v době diagnózy a poté 1 tableta za 8, 24 a 48 hodin (léčebná kúra se skládá ze 4 tablet).

15-< 25 kg tělesné hmotnosti: 2 tablety v jedné dávce v době diagnózy a poté 2 tablety za 8, 24 a 48 hodin (léčebná kúra se skládá z 8 tablet).

25-< 35 kg tělesné hmotnosti: 3 tablety v jedné dávce v době diagnózy a poté 3 tablety za 8, 24 a 48 hodin (léčebná kúra se skládá ze 12 tablet).

Léčba v oblastech s multirezistencí plazmodií na antimalarika a léčba neimunních dětí

V oblastech s multirezistencí plazmodií (např. Thajsko) a u neimunních dětí se doporučuje intenzivní třídní léčba s podáním 1-3 tablet (v závislosti na tělesné hmotnosti) v jedné dávce v době diagnózy, pak opět za 8 hodin a poté 2krát denně po dva následující dny (léčebná kúra se skládá ze 6, 12 nebo 18 tablet v závislosti na tělesné hmotnosti).

10-< 15 kg tělesné hmotnosti: 1 tableta v době první diagnózy, pak opět 1 tableta za 8 hodin a poté následující dva dny 2krát denně 1 tableta (léčebná kúra se skládá ze 6 tablet).

15-< 25 kg tělesné hmotnosti: 2 tablety v jedné dávce v době diagnózy, pak opět 2 tablety za 8 hodin a poté 2krát denně 2 tablety po dva následující dny (léčebná kúra se skládá ze 12 tablet).

25-< 35 kg tělesné hmotnosti: 3 tablety v jedné dávce v době diagnózy, pak opět 3 tablety za 8 hodin a poté 2krát denně 3 tablety po dva následující dny (léčebná kúra se skládá z 18 tablet).

Pohotovostní léčba

Pro pohotovostní léčbu se doporučuje intenzivní třídní léčba s podáním 1-3 tablet (v závislosti na tělesné hmotnosti) v jedné dávce na počátku výskytu příznaků, pak opět za 8 hodin a poté 2krát denně po dva následující dny (léčebná kúra se skládá ze 6, 12 nebo 18 tablet v závislosti na tělesné hmotnosti).

10-< 15 kg tělesné hmotnosti: 1 tableta na počátku výskytu příznaků, pak opět 1 tableta za 8 hodin a poté 2krát denně 1 tableta po dva následující dny (léčebná kúra se skládá ze 6 tablet).

15-< 25 kg tělesné hmotnosti: 2 tablety v jedné dávce na počátku výskytu příznaků, pak opět 2 tablety za 8 hodin a poté 2krát denně 2 tablety po dva následující dny (léčebná kúra se skládá ze 12 tablet).

25-< 35 kg tělesné hmotnosti: 3 tablety v jedné dávce na počátku výskytu příznaků, pak opět 3 tablety za 8 hodin a poté 2krát denně 3 tablety po dva následující dny (léčebná kúra se skládá z 18 tablet).

Dávkování u pacientů pokročilého věku

Ačkoli u pacientů pokročilého věku nebyly provedeny žádné studie, nejsou nutná žádná speciální bezpečnostní opatření nebo úprava dávkování u těchto pacientů.

Dávkování u pacientů s poškozením ledvin nebo jater

Přestože dosud nebyly provedeny žádné specifické studie, nejsou při těchto stavech nutná žádná speciální bezpečnostní opatření nebo úpravy dávkování.

U většiny pacientů s akutní malárií se projevuje jistý stupeň poškození jater. Profil nežádoucích účinků se nelišil u pacientů bez poškození jater nebo s poškozením jater. Navíc se po léčbě Riametem zlepšily u téměř všech pacientů abnormality bazálních hodnot jaterních testů.

Nové a opakující se infekce u dospělých a dětí

Údaje u omezeného počtu pacientů ukazují, že pacienti s novou nebo opakovanou infekcí mohou být léčeni druhou léčebnou kúrou Riametu. Ve studiích in vitro zahrnujících vzorky od pacientů s opakující se infekcí nebylo pozorováno významné snížení senzitivity *P. falciparum* k artemetheru nebo lumefantrinu.

4.3. Kontraindikace

Přecitlivělost na účinné látky nebo na kteroukoli z pomocných látek.

4.4. Zvláštní upozornění

Riamet nebyl hodnocen při léčbě cerebrální malárie nebo jiných těžkých projevů komplikované malárie, včetně plicního edému nebo ledvinného selhání.

Je známo, že řada antimalarik vyvolává prodloužení QTc intervalu a u několika pacientů léčených Riametem, hlavně při současném výskytu dehydratace nebo nerovnováhy elektrolytů, bylo pozorováno mírné prodloužení QTc intervalu bez klinických příznaků. Nebyl zjištěn žádný vztah mezi prodloužením QTc intervalu a vrcholovými plazmatickými koncentracemi.

Pacienti s nechutenstvím přetrvávajícím během léčby musejí být pečlivě sledováni, protože u nich může být v důsledku nedostatečného vstřebávání léku zvýšeno riziko recidivy.

4.5. Interakce

S Riametem nebyly u lidí provedeny žádné specifické studie interakcí. Avšak během klinických studií s Riametem, během nichž většina pacientů užívala antipyretika, antibiotika nebo u nichž byla prováděna úprava elektrolytové rovnováhy, nebyly pozorovány žádné interakce s těmito léky.

Studie in vitro s terapeutickými koncentracemi artemetheru neodhalily žádné významné interakce s enzymy cytochromu P450.

Bylo zjištěno, že lumefantrin inhibuje CYP2D6 in vitro. To může mít klinický význam u látek, které jsou metabolizovány tímto enzymem a mají nízký terapeutický index (např. neuroleptika a tricyklická antidepresiva).

4.6. Těhotenství a kojení

Těhotenství

Bezpečnost užívání artemetheru a lumefantrinu během těhotenství nebyla stanovena.

Studie reprodukční toxicity u potkanů a králíků neprokázaly teratogenitu u samotného lumefantrinu nebo artemetheru ani jejich kombinace.

Léčba Riametem přichází v úvahu pouze tehdy, pokud předpokládaný přínos pro matku převažuje nad rizikem pro plod.

Kojení

Nejsou k dispozici žádné údaje o vylučování žádné z obou účinných látek do mateřského mléka. Proto se při užívání přípravku nedoporučuje kojit.

4.7. Možnost snížení pozornosti při řízení motorových vozidel a obsluze strojů

Pacienti užívající Riamet mají být varováni, že se u nich mohou vyskytnout závratě, únava či astenie, a že v takovém případě nesmějí řídit motorová vozidla nebo ovládat stroje.

4.8. Nežádoucí účinky

Frekvence výskytu nežádoucích účinků popsaných v klinických studiích při léčbě malárie Riametem byla obecně podobná nebo nižší, než jejich výskyt po jiných antimalariích. Mnoho nežádoucích účinků pozorovaných během klinického zkoušení bylo podmíněno spíše vlastním onemocněním než Riametem, ačkoli některé příznaky, které jsou součástí normálního klinického obrazu malárie, mohou být vyvolány nebo zhoršeny Riametem.

Nejobvyklejší nežádoucí účinky ($\geq 1\%$) u pacientů léčených Riametem, u nichž je podezření na kauzální souvislost jsou:

CNS

Poruchy spánku, bolesti hlavy, závratě.

Kardiovaskulární systém

Palpitace.

GIT

Abdominální bolesti, anorexie, průjem, zvracení, nauzea.

Kůže a adnexa

Pruritus, raš.

Respirační ústrojí

Kašel.

Muskuloskeletální systém

Artralgie, myalgie.

Ostatní

Astenie, únava.

Riamet neovlivňuje hematologické ani klinicko-chemické parametry.

4.9. Předávkování

V případech podezření na předávkování má být zajištěna příslušná symptomatická a podpůrná terapie.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Indikační skupina: Antimalarikum, krevní schizontocidum.

Riamet obsahuje fixní poměr 1:6 artemetheru a lumefantrinu. Artemether je sesquiterpenový lakton, derivát přirozeně se vyskytujícího artemisinu.

Lumefantrin je syntetická racemická fluorenová směs. Místem antiparazitického účinku obou látek je potravní vakuola malarického parazita, kde pravděpodobně obě látky interferují s konverzí hemu, toxického meziproductu vznikajícího během rozpadu hemoglobinu, na netoxický malarický pigment hemozoin. Předpokládá se, že lumefantrin interferuje s polymerizačním procesem, zatímco artemether vytváří reaktivní metabolity jako důsledek interakce mezi jeho peroxidovým můstkem a železem hemu. Jak artemether, tak i lumefantrin mají sekundární účinek zahrnující inhibici syntézy nukleových kyselin a proteinů uvnitř malarického parazita. Údaje z in vitro a in vivo studií svědčí, že Riamet nevyvolává rezistenci.

Antimalarická aktivita samotného lumefantrinu nebo samotného artemetheru je zvýšena jejich kombinací v Riametu, o níž bylo prokázáno, že potencuje krevní schizontocidní působení. Tato kombinace je rovněž účinná proti kmenům *P. falciparum* rezistentním vůči jiným antimalarikům.

Rozsáhlé in vitro studie užívající izoláty parazitů laboratorně udržované a čerstvě zachycené z různých endemických malarických oblastí prokázaly výrazný synergismus obou účinných látek.

Výsledky srovnávacích klinických studií svědčí, že Riamet také rychleji odstraňuje gametocyty než neartemisinová antimalarika.

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Artemether je absorbován dosti rychle a vrcholové plazmatické koncentrace je dosaženo přibližně za 2 hodiny po podání. Absorpce lumefantrinu, vysoce lipofilní látky, začíná se zpožděním až 2 hodin a vrcholové plazmatické koncentrace je dosaženo přibližně za 6-8 hodin po podání. Potrava zvyšuje absorpci artemetheru i lumefantrinu: u zdravých dobrovolníků byla po užití Riametu po jídle s vysokým obsahem tuků biologická dostupnost artemetheru více než dvojnásobná a lumefantrinu šestnáctinásobná oproti jeho užití při hladovění. Údaje o interakci s potravou svědčí, že absorpce lumefantrinu při hladovění je velmi nízká (za předpokladu 100% absorpce po jídle s vysokým obsahem tuků by množství absorbované při hladovění bylo < 10% dávky). Pacientům se proto doporučuje, aby přípravek užívali s normální dietou, jakmile je potrava snášena.

Distribuce

Artemether a lumefantrin jsou vysoce vázány na lidské sérové proteiny in vitro (97,9% a 99,9%).

Metabolismus

Artemether je rychle a extenzivně metabolizován (podstatný je metabolismus při prvním průchodu játry). Lidské jaterní mikrosomy metabolizují (demetylací) artemether na biologicky aktivní hlavní metabolit dihydroartemisinin, převážně enzymem CYP3A4/5.

Lumefantrin je N-debutylován, hlavně enzymem CYP3A4 v lidských jaterních mikrosomech.

Eliminace

Artemether rychle mizí z plazmy s eliminačním poločasem přibližně 2 hodiny. Lumefantrin je eliminován velmi pomalu s terminálním poločasem 2-3 dny u zdravých dobrovolníků a 4-6 dnů u pacientů s malárií vyvolanou *Plasmodium falciparum*. Demografické charakteristiky, jako jsou pohlaví a hmotnost, nemají žádný klinicky relevantní vliv na farmakokinetiku Riametu.

5.3. Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti přípravku

Mutagenita

V testech in vitro nebo in vivo nebyly zjištěny žádné známky mutagenity Riametu. V mikronukleárním testu byla pozorována myelotoxicita při všech úrovních dávek (500, 1000 a 2000 mg/kg), ale 48 hodin po podání bylo zotavení takřka úplné.

Kancerogenita

Studie kancerogenity nebyly s Riametem provedeny.

Studie reprodukční toxicity

Studie reprodukční toxicity Riametu u potkanů prokázaly materno- a embryotoxické účinky při dávkách ≥ 100 mg/kg, ale bez známek teratogenity při jakékoli výši dávek. U králíků byla pozorována materno- a embryotoxická při dávce 175 mg/kg, ale nebyla pozorována žádná fetotoxicita ani teratogenita, zatímco při nižší dávce 105 mg/kg se nevyskytly vůbec žádné účinky způsobené aplikací přípravku.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1. Seznam všech pomocných látek (kvalitativně)

Polysorbatum 80, Hypromellosum, Cellulosum microcristallinum, Silica colloidalis anhydrica, Croscarmellosum natricum, Magnesii stearas, Cellulosum microcristallinum granulatum.

6.2. Inkompatibility

Žádné nejsou známy.

6.3. Doba použitelnosti

2 roky.

6.4. Uchovávání

Při teplotě do 30 st. C.

Chránit před dětmi.

6.5. Druh obalu

PVC/PE/PVDC/Al blistr, 1 blistr obsahuje 8 tablet, příbalová informace v jazyce českém, papírová skládačka.

Velikost balení: 24 tablet.

6.6. Návod k použití

Tablety k vnitřnímu užití.

7. DRŽITEL REGISTRAČNÍHO ROZHODNUTÍ

Novartis s.r.o., Praha, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

25/181/01-C

9. DATUM REGISTRACE

2.5.2001

10. DATUM POSLEDNÍ REVIZE TEXTU

30.4.2004 (č.j. 7075/04) //2004/04/30/M