

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Riamet® 20 mg/120 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette enthält 20 mg Artemether und 120 mg Lumefantrin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Schwach gelbe, runde Tabletten mit der Prägung „NC“ auf der einen und „CG“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Riamet wird angewendet zur Behandlung einer akuten, unkomplizierten Malaria-Infektion durch *Plasmodium falciparum* bei Erwachsenen, Kindern und Säuglingen mit einem Körpergewicht von mindestens 5 kg.

Die offiziellen Richtlinien hinsichtlich der geeigneten Verwendung von Arzneimitteln gegen Malaria sollten beachtet werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene und Kinder mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg

Bei Patienten, die mindestens 12 Jahre alt sind und ein Körpergewicht von mindestens 35 kg haben, umfasst ein Behandlungszyklus sechs Dosen mit jeweils vier Tabletten (insgesamt 24 Tabletten), die wie folgt über einen Zeitraum von 60 Stunden gegeben werden: Die erste Dosis von vier Tabletten wird zum Zeitpunkt der Diagnosestellung gegeben. Danach sollten 5 weitere Dosen mit jeweils vier Tabletten nach 8, 24, 36, 48 und 60 Stunden gegeben werden.

Kinder und Säuglinge mit einem Körpergewicht zwischen 5 kg und 35 kg

Es wird ein Behandlungszyklus empfohlen, der abhängig vom Körpergewicht sechs Dosen mit jeweils 1 bis 3 Tabletten umfasst.

Körpergewicht von 5 bis < 15 kg: Die erste Dosis (eine Tablette) wird zum Zeitpunkt der Diagnosestellung gegeben, gefolgt von weiteren fünf Dosen (jeweils eine Tablette), die nach 8, 24, 36, 48 und 60 Stunden gegeben werden.

Körpergewicht von 15 bis < 25 kg: Die erste Dosis (zwei Tabletten) wird zum Zeitpunkt der Diagnosestellung gegeben, gefolgt von weiteren fünf Dosen (jeweils zwei Tabletten), die nach 8, 24, 36, 48 und 60 Stunden gegeben werden.

Körpergewicht von 25 bis < 35 kg: Die erste Dosis (drei Tabletten) wird zum Zeitpunkt der Diagnosestellung gegeben, gefolgt von weiteren fünf Dosen (jeweils drei Tabletten), die nach 8, 24, 36, 48 und 60 Stunden gegeben werden.

Säuglinge mit einem Gewicht unter 5 kg

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Riamet-Tabletten wurden bei Säuglingen unter 5 kg nicht nachgewiesen und es können keine

Dosierempfehlungen ausgesprochen werden. Derzeit verfügbare Daten sind in den Abschnitten 5.1 und 5.2 beschrieben.

Ältere Patienten

Es liegen keine Informationen vor, die nahelegen, dass Patienten über 65 Jahre mit einer anderen Dosis behandelt werden sollten als jüngere Erwachsene.

Art der Anwendung

Tabletten zum Einnehmen.

Um die Aufnahme zu erhöhen, sollte Riamet zusammen mit Nahrung oder einem milchhaltigen Getränk (siehe Abschnitt 5.2) eingenommen werden. Riamet sollte mit Wasser gegeben werden, wenn Patienten Nahrung nicht tolerieren. In diesem Fall kann jedoch die systemische Exposition erniedrigt sein. Patienten, die innerhalb einer Stunde nach Einnahme des Arzneimittels erbrechen, sollten die Einnahme wiederholen.

Für Kleinkinder und Säuglinge kann die Tablette vor der Einnahme auch zerstoßen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Riamet ist kontraindiziert bei:

- Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile;
- Patienten mit schweren Verlaufsformen der Malaria gemäß Definition der WHO*;
- Patienten, die ein Arzneimittel erhalten, das durch Cytochrom CYP2D6 abgebaut wird (z. B. Metoprolol, Imipramin, Amitriptylin, Clomipramin);
- Patienten mit einer Familiengeschichte für plötzlichen Herztod oder einer angeborenen Verlängerung des QTc-Intervalls im EKG oder Patienten, die in einer anderen klinischen Fassung sind, von der bekannt ist, dass diese das QTc-Intervall verlängert;
- Patienten, die gleichzeitig andere Arzneimittel verwenden, von denen bekannt ist, dass diese das QTc-Intervall verlängern (Proarrhythmika). Hierzu gehören:
 - Antiarrhythmika der Klassen IA und III;
 - Neuroleptika, Antidepressiva;
 - bestimmte Antibiotika einschließlich einiger Wirkstoffe aus den folgenden Klassen: Makrolide, Fluorochinolone, Imidazol- und Triazol-Antimykotika;
 - bestimmte nicht sedierende Antihistaminika (Terfenadin, Astemizol);
 - Cisaprid;
 - Flecainid.
- Patienten mit symptomatischen Herzrhythmusstörungen in der Vorgeschichte, mit klinisch relevanter Bradykardie oder mit Herzinsuffizienz, die mit einer verringerten linksventrikulären Auswurfraction einhergeht;
- Patienten mit Elektrolytstörungen (z. B. Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie);
- Patienten unter Therapie mit starken Induktoren von CYP3A4, z. B. Rifampicin, Carbamazepin, Phenytoin, Johanniskraut (*Hypericum perforatum*).

(* Vorliegen mindestens eines der folgenden klinischen Zeichen oder Laborwerte: Klinische Zeichen: Erschöpfung, Bewusstseinsstrübung oder nicht erweckbares Koma, Nahrungsverweigerung, tiefes Atmen, Atem-

not [azidotische Atmung], wiederholte Krämpfe, Kreislaufkollaps oder Schock, Lungenödem [Röntgenbild], abnormale Blutung, klinischer Ikterus, Hämoglobinurie; Laborwerte: schwere normozytäre Anämie, Hämoglobinurie, Hypoglykämie, metabolische Azidose, Nierenfunktionsstörung, Hyperlaktatämie, Hyperparasitämie)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Anwendung von Riamet wird während des ersten Schwangerschaftstrimesters nicht empfohlen, sofern andere geeignete und wirksame Anti-Malaria-Mittel zur Verfügung stehen (siehe Abschnitt 4.6).

Riamet wurde nicht zur Behandlung schwerer Verlaufsformen der Malaria, einschließlich Fällen von zerebraler Malaria oder anderen schweren Manifestationen wie Lungenödem oder Nierenversagen, untersucht.

Zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Riamet steht nur begrenztes Datenmaterial zur Verfügung. Riamet darf daher außer in Fällen, in denen keine andere Behandlungsoption besteht, nicht gleichzeitig mit anderen Anti-Malaria-Mitteln gegeben werden (siehe Abschnitt 4.5).

Wenn sich der Zustand eines Patienten während der Anwendung von Riamet verschlechtert, sollte unverzüglich mit einer anderen Anti-Malaria-Behandlung begonnen werden. In solchen Fällen ist eine EKG-Überwachung zu empfehlen. Etwaige Elektrolytstörungen sollten ausgeglichen werden.

Bei Gabe von Chinin an Patienten, die zuvor mit Riamet behandelt wurden, ist die lange Eliminationshalbwertszeit von Lumefantrin zu beachten.

Bei Gabe von Chinin nach Riamet wird eine engmaschige EKG-Kontrolle empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Bei Gabe von Riamet nach Mefloquin wird eine strikte Überwachung der Nahrungsaufnahme empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Patienten, die zuvor mit Halofantrin behandelt wurden, dürfen Riamet frühestens einen Monat nach Einnahme der letzten Halofantrin-Dosis erhalten.

Riamet ist nicht angezeigt und wurde nicht geprüft in der Malaria-Prophylaxe.

Bei Patienten unter antiretroviraler Therapie (ART) ist Riamet mit Vorsicht zu verwenden, da verringerte Artemether-, DHA- und/oder Lumefantrin-Konzentrationen zu einer Verringerung der Wirksamkeit von Riamet gegen Malaria führen können (siehe Abschnitt 4.5).

Wie auch andere Anti-Malaria-Mittel (z. B. Halofantrin, Chinin und Chinidin) kann Riamet eine QT-Verlängerung verursachen (siehe Abschnitt 5.1).

Bei kombinierter Anwendung von Riamet mit Arzneimitteln, die unterschiedlich – hemmend, moderat induzierend oder kompetitiv – auf CYP3A4 wirken, ist Vorsicht geboten, da die therapeutische Wirkung einiger Arzneimittel verändert sein könnte. Arzneimittel mit gemischter inhibitorischer/induzierender Wirkung auf CYP3A4, insbe-

sondere antiretrovirale Wirkstoffe wie HIV-Proteasehemmer oder nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Hemmer sind bei Patienten, die Riamet einnehmen, mit Vorsicht anzuwenden (siehe Abschnitte 4.5 und 5.2).

Bei der Kombination von Riamet mit hormonellen Kontrazeptiva ist Vorsicht geboten, da Riamet deren Wirksamkeit verringern kann. Patientinnen, die hormonelle Kontrazeptiva oral einnehmen, als transdermales Pflaster anwenden oder andere systemisch wirksame hormonelle Kontrazeptiva verwenden, sollte geraten werden, etwa einen Monat lang zusätzlich ein weiteres, nicht hormonbasiertes Verhütungsmittel zu verwenden (siehe Abschnitt 4.5).

Patienten, die während der Therapie keine Nahrung zu sich nehmen können, sollten sorgfältig überwacht werden, weil bei ihnen das Risiko für das Wiederauftreten der Infektion erhöht sein kann.

Niereninsuffizienz

In dieser Patientengruppe wurden keine speziellen Studien durchgeführt. In Studien an gesunden Freiwilligen wurde keine signifikante renale Ausscheidung von Lumefantrin, Artemether und Dihydroartemisinin nachgewiesen. Klinische Erfahrungen sind begrenzt. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz wird keine Dosisanpassung bei der Behandlung mit Riamet empfohlen. Vorsicht ist geboten, wenn Riamet bei Patienten mit schweren Einschränkungen der Nierenfunktion angewendet wird. Bei diesen Patienten wird eine Überwachung von EKG und Kaliumspiegel empfohlen.

Leberinsuffizienz

In dieser Patientengruppe wurden keine speziellen Studien durchgeführt. Bei Patienten mit schweren Einschränkungen der Leberfunktion kann eine klinisch relevante Erhöhung der Exposition von Artemether und Lumefantrin und/oder deren Metaboliten nicht ausgeschlossen werden. Deshalb ist bei der Gabe an Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 5.2). Bei diesen Patienten wird eine Überwachung von EKG und Kaliumspiegel empfohlen. Bei Patienten mit leichter bis mäßig schwerer Leberinsuffizienz wird keine Dosisanpassung empfohlen.

Erneute Infektionen

Daten von einer beschränkten Anzahl von Patienten in einem Malaria-Endemiegebiet zeigen, dass erneute Infektionen mit einem zweiten Riamet-Zyklus behandelt werden können. Wegen fehlender Daten zur Kanzerogenität und wegen fehlender klinischer Erfahrungen können jedoch nicht mehr als zwei Riamet-Zyklen empfohlen werden.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Gegenanzeigen für gleichzeitige Behandlung mit anderen Arzneimitteln

Wechselwirkungen mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QTc-Intervall verlängern

Die gleichzeitige Anwendung von Riamet und Arzneimitteln, die eine Verlängerung des QTc-Intervalls und Torsade de Pointes bewirken können, wie z. B.: Antiarrhythmika der Klassen IA und III, Neuroleptika und Antidepressiva sowie bestimmte Antibiotika, einschließlich einiger Wirkstoffe aus den folgenden Klassen: Makrolide, Fluorchinolone, sowie Imidazol- und Triazol-Antimykotika, bestimmte nicht-sedierende Antihistaminika (Terfenadin, Astemizol), Cisaprid und Flecaïnid, ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Wechselwirkungen mit Arzneimitteln, die von CYP2D6 metabolisiert werden

Lumefantrin hemmt CYP2D6 *in vitro*. Dies kann bei Substanzen mit geringer therapeutischer Breite von besonderer klinischer Bedeutung sein. Die gleichzeitige Gabe von Riamet und Arzneimitteln, die durch dieses Iso-Enzym metabolisiert werden (z. B. Neuroleptika, Metoprolol und trizyklische Antidepressiva wie Imipramin, Amitriptylin, Clomipramin), ist kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2).

Wechselwirkungen mit starken Induktoren von CYP3A4, wie z. B. Rifampicin

Die gleichzeitige orale Gabe von Rifampicin (600 mg pro Tag), einem starken CYP3A4-Induktor, und Riamet-Tabletten (Gabe von 6 Dosen über 3 Tage) bei sechs Erwachsenen, die gleichzeitig mit HIV-1 und Tuberkulose infiziert waren, aber nicht mit Malaria, führte zu einer signifikanten Verringerung der Exposition gegenüber Artemether (89%), DHA (85%) und Lumefantrin (68%) im Vergleich zur Exposition unter Riamet alleine. Die gleichzeitige Gabe von starken Induktoren von CYP3A4 wie Rifampicin, Carbamazepin, Phenytoin und Johanniskraut mit Riamet ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Solche Induktoren sollten frühestens einen Monat nach der Behandlung mit Riamet gegeben werden, es sei denn, die Behandlung ist nach Meinung des Arztes zwingend erforderlich.

Eine gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen

Wechselwirkungen mit anderen Anti-Malaria-Mitteln (siehe Abschnitt 4.4)

Es liegen nur begrenzte Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit vor. Deshalb sollte Riamet nicht gleichzeitig mit anderen Anti-Malaria-Mitteln gegeben werden, es sei denn, es stehen keine anderen Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung (siehe Abschnitt 4.4). Wenn Riamet nach einer Behandlung mit Mefloquin oder Chinin gegeben wird, wird eine sorgfältige Überwachung der Nahrungsaufnahme (bei Mefloquin) oder des EKGs (bei Chinin) empfohlen. Bei einer Behandlung mit Chinin bei Patienten, die zuvor Riamet erhalten haben, muss die lange Eliminationshalbwertszeit von Lumefantrin berücksichtigt werden. Bei zuvor mit Halofantrin behandelten Patienten sollte

Riamet frühestens einen Monat nach der letzten Halofantrin-Dosis gegeben werden (siehe Abschnitt 4.4).

Mefloquin

In einer Studie zu Wechselwirkungen am Menschen wurde an gesunde Freiwillige 12 Stunden nach Abschluss eines Behandlungszyklus mit 3 Dosen Mefloquin oder Placebo ein Behandlungszyklus mit 6 Dosen Riamet über 60 Stunden gegeben. Die Plasmakonzentrationen von Mefloquin wurden dabei nach Gabe von Riamet im Vergleich zu einer Gruppe, die im Anschluss an Mefloquin Placebo erhielt, nicht beeinflusst.

Eine Vorbehandlung mit Mefloquin hat keinen Einfluss auf die Plasmakonzentration von Artemether oder auf das Verhältnis von Artemether/Dihydroartemisinin. Eine deutliche Reduktion der Plasmaspiegel von Lumefantrin wurde jedoch beobachtet. Dies ist wahrscheinlich auf eine geringere Resorption aufgrund eines Mefloquin-induzierten Rückgangs der Produktion von Gallenflüssigkeit zurückzuführen. Die Patienten sollten aufgefordert werden, zum Zeitpunkt der Einnahme Nahrung zu sich zu nehmen, um diese verringerte Bioverfügbarkeit auszugleichen.

Chinin

Eine Studie zu Arzneimittelwechselwirkungen an gesunden männlichen Freiwilligen zeigte, dass die Plasmaspiegel von Lumefantrin und Chinin nicht beeinflusst wurden, wenn Chinin i.v. (10 mg/kg KG über 2 Stunden) 2 Stunden nach der letzten (sechsten) Dosis Riamet gegeben wurde (um auf diese Weise Plasmahöchstkonzentrationen von Lumefantrin und Chinin gleichzeitig zu erreichen). Die Plasmaspiegel von Artemether und Dihydroartemisinin (DHA) schienen niedriger zu sein. In dieser Studie hatte die Gabe von Riamet an 14 Probanden keinen Einfluss auf das QTc-Intervall. Die Infusion von Chinin alleine führte bei 14 anderen Probanden zu einer vorübergehenden Verlängerung des QTc-Intervalls, was sich mit der bekannten Kardiotoxizität von Chinin erklären ließ. Dieser Effekt trat leicht, aber signifikant verstärkt auf, als Chinin 14 weiteren Probanden im Anschluss an Riamet infundiert wurde. Daraus lässt sich schließen, dass das mit der intravenösen Gabe von Chinin einhergehende inhärente Risiko einer QTc-Verlängerung durch die vorausgehende Gabe von Riamet erhöht wird.

Eine gleichzeitige Anwendung sollte mit Vorsicht erfolgen

Wechselwirkungen, die die Anwendung von Riamet beeinflussen

Wechselwirkungen mit Inhibitoren von CYP3A4

Sowohl Artemether als auch Lumefantrin werden vorwiegend durch Cytochrom CYP3A4 metabolisiert, hemmen aber dieses Enzym in therapeutischen Konzentrationen nicht.

Ketoconazol

Die gleichzeitige orale Gabe von Ketoconazol und Riamet führte bei gesunden, erwachsenen Probanden zu einem mäßigen Anstieg (≤ 2-fach) der Exposition gegenüber Artemether, DHA und Lumefantrin. Diese gesteigerte Exposition gegenüber der Anti-Malaria-Kombination ging nicht mit zu-

nehmenden Nebenwirkungen oder Veränderungen der elektrokardiografischen Parameter einher. Auf der Grundlage dieser Studie wird eine Dosisanpassung von Riamet bei gleichzeitiger Gabe von Ketoconazol oder anderen potenten CYP3A4-Inhibitoren für Patienten mit *P. falciparum*-Malaria nicht als notwendig erachtet.

Bei einer gleichzeitigen Anwendung mit CYP3A4-Inhibitoren ist Riamet mit Vorsicht zu verwenden. Bei Patienten unter Therapie mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen zusätzlich das QTc-Intervall verlängern, ist Riamet kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 „Gegenanzeigen“), da es zu erhöhten Lumefantrin-Konzentrationen kommen kann, die zu einer QT-Verlängerung führen könnten.

Wechselwirkungen mit schwachen oder moderaten Induktoren von CYP3A4

Bei einer gleichzeitigen Gabe von Riamet mit moderaten CYP3A4-Induktoren kann es zu verringerten Konzentrationen von Artemether und/oder Lumefantrin und einem Verlust der Wirksamkeit gegen Malaria kommen (siehe Abschnitt 4.4).

Wechselwirkungen mit antiretroviralen Wirkstoffen wie Proteasehemmern und nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren

Sowohl Artemether als auch Lumefantrin werden über CYP3A4 metabolisiert. Antiretrovirale Wirkstoffe (ART) wie Proteasehemmer und nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren sind bekannt für ein variables Muster der CYP-Hemmung bzw. -Induktion oder der Konkurrenz um CYP3A4. Bei Patienten unter ART ist Riamet mit Vorsicht zu verwenden, da verringerte Artemether-, DHA-, und/oder Lumefantrin-Konzentrationen zu einer Verringerung der Wirksamkeit von Riamet gegen Malaria führen können. Zudem können erhöhte Lumefantrin-Konzentrationen eine Verlängerung des QT-Intervalls auslösen (siehe Abschnitt 4.4).

Lopinavir/Ritonavir

In einer klinischen Studie an gesunden Freiwilligen verringerte sich unter Lopinavir/Ritonavir die systemische Exposition gegenüber Artemether und DHA um etwa 40 %. Die Exposition gegenüber Lumefantrin erhöhte sich jedoch etwa um das 2,3-Fache. Eine gleichzeitige Behandlung mit Riamet hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Exposition gegenüber Lopinavir/Ritonavir.

Nevirapin

In einer klinischen Studie an HIV-infizierten Erwachsenen verringerte Nevirapin die mediane C_{max} und AUC von Artemether signifikant um jeweils etwa 61 bzw. 72 %. Die mediane C_{max} und AUC von Dihydroartemisinin verringerte sich um jeweils etwa 45 bzw. 37 %. Die C_{max} und AUC von Lumefantrin verringerten sich unter Nevirapin nicht signifikant. Artemether/Lumefantrin senkten die mediane C_{max} und AUC von Nevirapin um jeweils etwa 43 bzw. 46 %.

Efavirenz

Unter Efavirenz verringerte sich die Exposition von Artemether, DHA und Lumefantrin um jeweils 50, 45 bzw. 20 %. Eine gleichzeitige Behandlung mit Riamet hatte keinen

signifikanten Einfluss auf die Exposition von Efavirenz.

Wechselwirkungen wegen Einflüssen von Riamet auf andere Arzneimittel

Wechselwirkungen mit Arzneimitteln, die über CYP450-Enzyme metabolisiert werden

Bei gleichzeitiger Anwendung von Riamet und CYP3A4-Substraten kann es zu verringerten Konzentrationen des Substrats und damit dessen Verlust der Wirksamkeit kommen. Klinische Studien zeigten, dass Artemisinin ein gewisses Potenzial zur Induktion von CYP3A4 und CYP2C19 und zur Hemmung von CYP2D6 und CYP1A2 haben. Obwohl das Ausmaß der Änderungen im Allgemeinen gering war, ist es möglich, dass diese Effekte die therapeutische Wirksamkeit von Arzneimitteln beeinflussen, die hauptsächlich über diese Enzyme metabolisiert werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Wechselwirkung mit hormonellen Kontrazeptiva

In vitro wird die Metabolisierung von Ethinylestradiol und Levonorgestrel durch Artemether, DHA oder Lumefantrin nicht induziert. Für Artemether wurde jedoch beim Menschen eine schwache Induktion der Aktivität von CYP2C19, CYP2B6 und CYP3A berichtet. Deshalb kann Riamet die Wirksamkeit hormoneller Kontrazeptiva potenziell vermindern. Patientinnen, die orale, transdermale oder andere systemische hormonelle Kontrazeptiva anwenden, sollte daher empfohlen werden, etwa einen Monat lang zusätzlich eine nicht-hormonelle Methode der Empfängnisverhütung anzuwenden (siehe Abschnitt 4.4 und 4.6).

Wechselwirkungen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Riamet sollte mit fetthaltigen Nahrungsmitteln oder Getränken eingenommen werden, z. B. Milch, da sich die Aufnahme sowohl von Artemether als auch Lumefantrin dadurch erhöht (siehe Abschnitt 4.2).

Grapefruitsaft sollte während der Behandlung mit Riamet mit Vorsicht verwendet werden. Eine gleichzeitige Gabe von Artemether und Grapefruitsaft bei gesunden Erwachsenen führte zu einer etwa 2-fach erhöhten systemischen Exposition gegenüber der Muttersubstanz.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Gebärfähige Frauen

Frauen, die orale, transdermale oder andere systemische hormonelle Kontrazeptiva anwenden, sollte empfohlen werden, etwa einen Monat lang zusätzlich eine nicht-hormonelle Methode zur Empfängnisverhütung anzuwenden (siehe Abschnitt 4.4).

Schwangerschaft

Eine Meta-Analyse von Beobachtungsstudien, die über 500 mit Artemether-Lumefantrin behandelte Frauen in ihrem ersten Schwangerschaftstrimester umfasste, untersuchte nachteilige Auswirkungen auf die Schwangerschaft. Die Daten zeigten, dass eine Artemisinin-Behandlung, einschließlich Artemether-Lumefantrin, im Vergleich zu Chinin nicht mit einem erhöhten Risiko für Fehlgeburten, Totgeburten oder angeborene Anomalien verbunden war. Aufgrund der

Einschränkungen dieser Studien kann das Risiko negativer Schwangerschaftsergebnisse für Artemether-Lumefantrin-exponierte Frauen in der frühen Schwangerschaft jedoch nicht ausgeschlossen werden.

Sicherheitsdaten aus Schwangerschaftsstudien, die über 1200 schwangere, mit Artemether-Lumefantrin im zweiten und dritten Trimester behandelte Frauen umfassten, zeigten im Vergleich zur Hintergrundrate keine Zunahme ungünstiger Schwangerschaftsergebnisse oder teratogener Auswirkungen.

Tierexperimentelle Studien haben Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Die Anwendung von Riamet wird während des ersten Schwangerschaftstrimesters nicht empfohlen, sofern andere geeignete und wirksame Anti-Malaria-Mittel zur Verfügung stehen (siehe Abschnitt 4.4). In lebensbedrohlichen Situationen, in denen kein anderes wirksames Arzneimittel gegen Malaria verfügbar ist, sollte Riamet jedoch nicht vorenthalten werden. Während des zweiten und dritten Schwangerschaftsdrittels sollte eine Riamet-Behandlung erwogen werden, wenn der zu erwartende Nutzen für die Mutter im Vergleich zu dem Risiko für den Fetus überwiegt.

Stillzeit

Daten am Tier weisen auf eine Exkretion in die Muttermilch hin, es gibt aber keine Daten beim Menschen. Frauen, die Riamet einnehmen, sollten während der Dauer der Behandlung nicht stillen. Wegen der langen Eliminationshalbwertszeit von Lumefantrin (2 bis 6 Tage) wird empfohlen, mit dem Stillen erst frühestens eine Woche nach der letzten Riamet-Dosis wieder zu beginnen, sofern der für Mutter und Kind zu erwartende Nutzen nicht die Risiken der Behandlung mit Riamet überwiegt.

Fertilität

Es liegen keine Informationen zu den Auswirkungen von Riamet auf die menschliche Fertilität vor (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Patienten, die Riamet erhalten, sollten darauf hingewiesen werden, dass Schwindel oder Müdigkeit/Schwäche auftreten können. In diesen Fällen sollten die Patienten nicht mit dem Auto fahren oder Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Die Sicherheit von Riamet wurde in 20 klinischen Studien mit mehr als 3500 Patienten untersucht. In klinischen Studien haben insgesamt 1810 Erwachsene und Jugendliche über 12 Jahre sowie 1788 Kleinkinder und Kinder im Alter bis zu 12 Jahren Riamet erhalten.

Die aus den klinischen Studien und der Erfahrung nach Markteinführung berichteten Nebenwirkungen sind in Tabelle 1 auf Seite 4 entsprechend den Systemorganklassen aufgelistet.

Die Nebenwirkungen sind in der Reihenfolge ihrer Häufigkeit aufgeführt, gemäß der MedDRA-Häufigkeitsdefinitionen:
Sehr häufig (≥ 1/10)
Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)

Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)
Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
Sehr selten (< 1/10.000)
Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 1 Häufigkeit unerwünschter Wirkungen

	Erwachsene und Jugendliche über 12 Jahre	Kleinkinder und Kinder bis zu 12 Jahren (geschätzte Häufigkeit)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Verzögerte hämolytische Anämie*	Nicht bekannt	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems		
Überempfindlichkeitsreaktionen	Nicht bekannt	Selten
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
Verringerter Appetit	Sehr häufig	Sehr häufig (16,8 %)
Psychiatrische Erkrankungen		
Schlafstörungen	Sehr häufig	Häufig (6,4 %)
Schlaflosigkeit	Häufig	Gelegentlich
Erkrankungen des Nervensystems		
Kopfschmerzen	Sehr häufig	Sehr häufig (17,1 %)
Schwindel	Sehr häufig	Häufig (5,5 %)
Parästhesie	Häufig	–
Ataxie, Hypästhesie	Gelegentlich	–
Somnolenz	Gelegentlich	Gelegentlich
Klonischer Krampf	Häufig	Gelegentlich
Herzerkrankungen		
Palpitationen	Sehr häufig	Häufig (1,8 %)
QT-Verlängerung im EKG	Häufig	Häufig (5,3 %)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Husten	Häufig	Sehr häufig (22,7 %)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Erbrechen	Sehr häufig	Sehr häufig (20,2 %)
Abdominale Schmerzen	Sehr häufig	Sehr häufig (12,1 %)
Übelkeit	Sehr häufig	Häufig (6,5 %)
Diarrhö	Häufig	Häufig (8,4 %)
Leber- und Gallenerkrankungen		
Erhöhte Leberwerte	Gelegentlich	Häufig (4,1 %)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		
Ausschlag	Häufig	Häufig (2,7 %)
Pruritus	Häufig	Gelegentlich
Urtikaria	Gelegentlich	Gelegentlich
Angioödem*	Nicht bekannt	Nicht bekannt
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		
Arthralgie	Sehr häufig	Häufig (2,1 %)
Myalgie	Sehr häufig	Häufig (2,2 %)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Asthenie	Sehr häufig	Häufig (5,2 %)
Müdigkeit	Sehr häufig	Häufig (9,2 %)
Gangstörungen	Häufig	–

* Diese unerwünschten Wirkungen wurden aus Erfahrungen nach der Markteinführung berichtet. Da diese Spontanberichte aus einer Population unbekannter Größe stammen, ist es schwierig, ihre Häufigkeit abzuschätzen.

Wurde bis zu wenige Wochen nach Beenden der Behandlung berichtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Im Falle des Verdachts auf eine Überdosierung sollte eine angemessene symptomatische und unterstützende Therapie, einschließlich EKG und Kaliumkontrolle, durchgeführt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe
Anti-Malaria-Mittel/Arzneimittel gegen Blutschizonten, ATC-Code: P01 BF01

Pharmakodynamische Eigenschaften
Riamet enthält im Verhältnis 1:6 eine fixe Kombination aus Artemether und Lumefantrin. Der Angriffspunkt für die antiparasitäre Wirkung beider Substanzen ist die Nahrungsvakuole des Malaria-Parasiten. Es wird angenommen, dass sie dort in die Umwandlung von Häm, einem toxischen Stoffwechselprodukt des Hämoglobin-Abbaus, in das nicht toxische Malaria-Pigment Hämozoin eingreifen. Lumefantrin beeinflusst den Polymerisationsprozess, während Artemether durch die Wechselwirkung seiner Peroxidbrücke mit dem Häm-Eisen reaktive Metabolite bildet. Sowohl Lumefantrin als auch Artemether besitzen einen zweiten Angriffspunkt, der die Hemmung der Nucleinsäure- und Proteinbiosynthese im Malaria-Parasiten einschließt. Von Riamet wurde eine starke Aktivität in Bezug auf die Gametozyten-Eliminierung berichtet.

Um 2015 trat in Südostasien eine Resistenz gegen Artemisinine auf. Studien mit Riamet in dieser Region zeigten eine verzögerte Parasiten-Eliminierung (manifestiert als ein höherer Anteil von Patienten mit Parasitämie am dritten Tag nach Beginn der Behandlung), obwohl die Gesamtwirksamkeit, gemessen an den Heilungsraten nach 28 Tagen, hoch blieb (WHO 2014). Für Afrika liegen nur vereinzelte Berichte über die verzögerte Parasiten-Eliminierung vor und ein klarer Trend zur Resistenzentwicklung wurde nicht beobachtet.

Behandlung der akuten, unkomplizierten *P. falciparum*-Malaria

Die Wirksamkeit von Riamet-Tabletten wurde im Rahmen der Behandlung der akuten, unkomplizierten Malaria (definiert als symptomatische *P. falciparum*-Malaria ohne Anzeichen und Symptome einer schweren Malaria oder Hinweise auf Funktionsstörungen lebenswichtiger Organe) in fünf Studien mit 6-Dosen-Schema und einer Studie zum Vergleich des 6-Dosen-Schemas mit einem 4-Dosen-Schema beurteilt. Bei den meisten

Tabelle 2 Ergebnisse zur klinischen Wirksamkeit

Studien-Nr.	Alter	Polymerase-Kettenreaktion (PCR)-korrigierte 28-Tage-Heilungsrate ¹ n/N (%) bei auswertbaren Patienten	Mediane FCT ² [25., 75. Perzentil]	Medianer PCT-Wert ² [25., 75. Perzentil]	Jahr/Ort der Studie
A025 ⁴	3–62 Jahre	93/96 (96,9)	n ³ = 59 35 Stunden [20, 46]	n = 118 44 Stunden [22, 47]	1996–97 Thailand
A026	2–63 Jahre	130/133 (97,7)	n ³ = 87 22 Stunden [19, 44]	Nicht zutreffend	1997–98 Thailand
A028	12–71 Jahre	148/154 (96,1)	n ³ = 76 29 Stunden [8, 51]	n = 164 29 Stunden [18, 40]	1998–99 Thailand
A2401	16–66 Jahre	119/124 (96,0)	n ³ = 100 37 Stunden [18, 44]	n = 162 42 Stunden [34, 63]	2001–05 Europa, Kolumbien
A2403	2 Monate–9 Jahre	289/299 (96,7)	n ³ = 309 8 Stunden [8, 24]	n = 310 24 Stunden [24, 36]	2002–03 3 Länder in Afrika
B2303 ^{CT}	3 Monate–12 Jahre	403/419 (96,2)	n ³ = 323 8 Stunden [8, 23]	n = 452 35 Stunden [24, 36]	2006–07 5 Länder in Afrika
B2303 ^{DT}	3 Monate–12 Jahre	394/416 (94,7)	n ³ = 311 8 Stunden [8, 24]	n = 446 34 Stunden [24, 36]	2006–07 5 Länder in Afrika

¹ Wirksamkeit (Heilungsrate) auf Basis der mikroskopischen Untersuchung des Blutaussstriches

² mITT-Population

³ Nur bei Patienten mit einer Ausgangstemperatur von > 37,5 °C

⁴ Es werden nur Gruppendaten für das 6-Dosen-Schema über 60 Stunden gezeigt

^{CT} Riamet-Tabletten (zerstoßen verabreicht)

^{DT} Riamet-Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

Patienten lag die Parasitendichte zu Baseline zwischen 500/µl und 200.000/µl (Parasitämie von 0,01 % bis 4 %). An den Studien nahmen ansonsten gesunde, teilimmune oder nicht-immune Erwachsene und Kinder (≥ 5 kg Körpergewicht) mit unkomplizierter Malaria in Thailand, dem subsaharischen Afrika, Europa und Südamerika teil.

Die Wirksamkeitseindpunkte umfassten:

- Die 28-Tage-Heilungsrate, definiert als Anteil der Patienten mit Clearance der asexuellen Parasiten innerhalb von 7 Tagen ohne erneutes Auftreten bis zum Tag 28.
- Die Parasiten-Clearance-Zeit (PCT), definiert als die Zeit von der Einnahme der ersten Dosis bis zum ersten vollständigen Verschwinden der asexuellen Parasiten, welches weitere 48 Stunden anhält.
- Die Fieber-Clearance-Zeit (FCT), definiert als die Zeit von der Einnahme der ersten Dosis bis zum ersten Abfall der Körpertemperatur unter 37,5 °C, welcher mindestens 48 Stunden anhält (nur bei Patienten mit einer Ausgangstemperatur von > 37,5 °C).

Die modifizierte Intent-to-Treat-Population (mITT) umfasst alle Patienten mit bestätigter Malaria-Diagnose, die mindestens eine Dosis des Prüfpräparats erhalten haben. Auswertbare Patienten sind grundsätzlich alle Patienten, bei welchen am Tag 7 und am Tag 28 eine parasitologische Untersuchung durchgeführt wurde oder bei welchen am Tag 28 ein Therapieversagen vorlag. Die Ergebnisse sind in der Tabelle 2 dargestellt.

Riamet ist nicht angezeigt und wurde nicht geprüft für die Behandlung von Malaria aufgrund von Infektionen durch *P. vivax*, *P. malariae* oder *P. ovale*, obwohl einige Patienten in den klinischen Studien zu Behandlungsbeginn eine Co-Infektion mit *P. falciparum* und *P. vivax* aufwiesen. Bei 319 erwachsenen Patienten, bei denen

Gametozyten vorhanden waren, betrug die mediane Zeit bis zur Eliminierung der Gametozyten mit Riamet 96 Stunden. Riamet ist wirksam im Blutstadium von *Plasmodium vivax*, aber unwirksam gegenüber Hypnozoiten.

Kinder und Jugendliche

Es wurden drei Studien durchgeführt: Studie A2403 wurde in Afrika an 310 Säuglingen und Kindern im Alter von 2 Monaten bis 9 Jahren mit einem Körpergewicht von 5 bis 25 kg und einer axillaren Körpertemperatur von ≥ 37,5 °C durchgeführt. Die Ergebnisse der PCR-korrigierten 28-Tage-Heilungsrate, der medianen Parasiten-Clearance-Zeit (PCT) und der Fieber-Clearance-Zeit (FCT) sind in Tabelle 3 dargestellt.

Studie B2303 wurde in Afrika an 452 Säuglingen und Kindern im Alter von 3 Monaten bis 12 Jahren mit einem Körpergewicht von 5 bis < 35 kg mit Fieber (≥ 37,5 °C axillar oder ≥ 38 °C rektal) oder Fieber in den vorausgegangenen 24 Stunden durchgeführt. Diese Studie verglich zerstoßene Tabletten und Tabletten zur Herstellung einer Sus-

pension zum Einnehmen. Die Ergebnisse der PCR-korrigierten 28-Tage-Heilungsrate, der medianen Parasiten-Clearance-Zeit (PCT) und der Fieber-Clearance-Zeit (FCT) für zerstoßene Tabletten sind in Tabelle 3 dargestellt.

Studie B2306 war eine multizentrische, offene, einarmige Studie, die an 20 Säuglingen in Afrika, Benin und Burkina Faso durchgeführt wurde, um die Wirksamkeit, Sicherheit und Pharmakokinetik von dispergierbaren Tabletten [in Deutschland nicht zugelassen] bei Säuglingen im Alter von > 28 Tagen und < 5 kg Körpergewicht zu untersuchen. Diese wurden für drei Tage mit zweimal täglich einer dispergierbaren Tablette (20 mg Artemether/120 mg Lumefantrin) behandelt und sechs Wochen lang (Kern-Follow-Up) sowie im Alter von 12 Monaten (Langzeit-Follow-Up) nachbeobachtet.

Die Dispersionstabletten [in Deutschland nicht zugelassen] wurden mit gemeldeten Nebenwirkungen von leichter bis mittlerer Schwere gut vertragen. In der Per-Proto-

Tabelle 3 Klinische Wirksamkeit nach Körpergewicht in pädiatrischen Studien

Studien-Nr. Gewichtskategorie	Medianer PCT-Wert ¹ [25., 75. Perzentil]	PCR-korrigierte 28-Tage-Heilungsrate ² n/N (%) bei auswertbaren Patienten
Studie A2403 5–< 10 kg 10–< 15 kg 15–25 kg	24 Stunden [24, 36] 35 Stunden [24, 36] 24 Stunden [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 Stunden [24, 36] 35 Stunden [24, 36] 35 Stunden [24, 36] 26 Stunden [24, 36]	65/69 (94,2) 174/179 (97,2) 134/140 (95,7) 30/31 (96,8)

¹ mITT-Population

² Wirksamkeit (Heilungsrate) auf Basis der mikroskopischen Untersuchung des Blutaussstriches

^{CT} Riamet-Tabletten (zerstoßen verabreicht)

koll-Population betrug die PCR-korrigierte Heilungsrate 100 % an den Tagen 28 und 42 (95%-Konfidenzintervall (KI): 79,4; 100). Für wichtige Expositionsergebnisse siehe Abschnitt 5.2. Obwohl bei Patienten in Studie B2306 keine Neurotoxizität beobachtet wurde, wurde Artemether in Studien an Ratten und Hunden mit Neurotoxizität in Verbindung gebracht (siehe Abschnitt 5.3).

QT/QTc-Verlängerung

Erwachsene und Kinder mit Malaria

Für Informationen über das Risiko einer QT/QTc-Verlängerung bei Patienten siehe Abschnitt 4.4.

Gesunde Erwachsene

In einer Parallelgruppen-Studie mit gesunden erwachsenen Probanden, die sowohl eine Placebo- als auch eine Moxifloxacin-Kontrollgruppe umfasste (n = 42 pro Gruppe), war die Anwendung von Riamet als 6-Dosen-Zyklus mit einer QTcF-Verlängerung verbunden. Die durchschnittlichen Änderungen im Vergleich zum Ausgangswert betragen 68, 72, 96 und 108 Stunden nach der ersten Dosis 7,45, 7,29, 6,12 bzw. 6,84 msec. 156 und 168 Stunden nach der ersten Dosis war QTcF im Vergleich zum Ausgangswert unverändert. Kein Proband zeigte eine Erhöhung > 30 msec im Vergleich zum Ausgangswert, auch keine absolute Erhöhung auf > 500 msec. Die Moxifloxacin-Kontrollgruppe zeigte im Vergleich zu Placebo eine QTcF-Erhöhung über einen Zeitraum von 12 Stunden nach der ersten Dosis, wobei die maximale Änderung 1 Stunde nach der Einnahme 14,1 msec betrug.

Bei Erwachsenen und Jugendlichen kam es in klinischen Studien bei 8 Patienten (0,8 %) unter Riamet zu einem QTcB > 500 msec und bei 3 Patienten (0,4 %) zu einem QTcF > 500 msec. Eine Verlängerung des QTcF-Intervalls um über > 30 msec wurde bei 36 % der Patienten beobachtet.

In klinischen Studien an Kindern mit dem aus 6 Dosen bestehenden Behandlungsschema kam es bei keinem Patienten nach Behandlungsbeginn zu einem QTcF > 500 msec. Bei 29,4 % der Patienten wurde jedoch eine QTcF-Verlängerung um > 30 msec und bei 5,1 % um > 60 msec im Vergleich zum Ausgangswert festgestellt. Bei klinischen Studien an Erwachsenen und Jugendlichen im 6-Dosen-Schema wurde bei 0,2 % der Patienten eine QTcF-Verlängerung von > 500 msec beobachtet, während das QTcF-Intervall von der Baseline bei 33,9 % der Patienten um > 30 msec und bei 6,2 % der Patienten um > 60 msec anstieg.

Bei Säuglingen/Kindern kam es in klinischen Studien bei 3 Patienten (0,2 %) zu einer QTcB-Verlängerung auf > 500 msec. Bei keinem Patienten wurde eine QTcF-Verlängerung auf > 500 msec festgestellt. Eine Verlängerung des QTcF-Intervalls um > 30 msec wurde bei 34 % der Kinder mit 5 bis 10 kg, bei 31 % der Kinder mit 10 bis 15 kg, bei 24 % der Kinder mit 15 bis 25 kg und bei 32 % der Kinder mit einem Körpergewicht von 25 bis 35 kg beobachtet.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakokinetische Charakterisierung von Riamet ist durch das Fehlen einer intravenösen Formulierung und wegen der sehr hohen Variabilität (inter- und intraindividuell) der Artemether- bzw. Lumefantrin-Plasmakonzentrationen und der daraus abgeleiteten pharmakokinetischen Parameter (AUC, C_{max}) begrenzt.

Resorption

Artemether wird ziemlich schnell resorbiert, und Dihydroartemisinin, der aktive Metabolit von Artemether, erscheint schnell im systemischen Kreislauf, wobei die höchsten Plasmaspiegel beider Substanzen ca. 2 Stunden nach der Einnahme erreicht werden. Bei gesunden Erwachsenen, die Nahrung erhalten hatten, lagen die durchschnittlichen Werte für C_{max} und AUC von Artemether nach einer Einzeldosis Riamet (80 mg Artemether/480 mg Lumefantrin) im Bereich von 60,0 bis 104 ng/ml bzw. 146 bis 338 ng·h/ml. Die durchschnittlichen Werte für C_{max} und AUC von Dihydroartemisinin lagen im Bereich von 49,7 bis 104 ng/ml bzw. 169 bis 308 ng·h/ml. Die Aufnahme von Lumefantrin, einer hochlipophilen Verbindung, beginnt mit einer Verzögerung von bis zu 2 Stunden, wobei Plasmaspitzenpiegel (im Mittel zwischen 5,1 und 9,8 µg/ml) 6 bis 8 Stunden nach der Einnahme erreicht werden. Die durchschnittlichen AUC-Werte von Lumefantrin lagen zwischen 108 und 243 µg·h/ml. Nahrungsaufnahme erhöht die Resorption von Lumefantrin und Artemether. Bei gesunden Freiwilligen war die relative Bioverfügbarkeit von Artemether und Lumefantrin um mehr als das 2-Fache bzw. 16-Fache im Vergleich zur Einnahme ohne Nahrung erhöht, wenn Riamet nach einer fettreichen Mahlzeit eingenommen wurde.

Es wurde auch gezeigt, dass Nahrungsaufnahme die Resorption von Lumefantrin bei Patienten mit Malaria erhöht, wenn auch in geringerem Ausmaß (ungefähr 2-fach). Dies ist wahrscheinlich auf den niedrigeren Fettgehalt der aufgenommenen Nahrung bei akut erkrankten Patienten zurückzuführen. Die Ergebnisse der Nahrungsinteraktionsstudien deuten darauf hin, dass die Resorption von Lumefantrin ohne gleichzeitige Nahrungsaufnahme sehr gering ist. Unter der Annahme einer 100%igen Aufnahme nach einer fettreichen Mahlzeit würden unter Nüchtern-Bedingungen < 10 % der Dosis aufgenommen. Die Patienten sollten daher aufgefordert werden, die Medikation zusammen mit einer Mahlzeit einzunehmen, sobald Nahrung toleriert wird.

Verteilung

Artemether und Lumefantrin sind beide *in vitro* in hohem Maße an humanes Serumprotein gebunden (95,4 % bzw. 99,7 %). Dihydroartemisinin wird ebenfalls an humanes Serumprotein gebunden (47 % bis 76 %).

Biotransformation

Artemether wird sowohl *in vitro* als auch beim Menschen (ausgeprägter First-pass-Metabolismus) schnell und umfassend metabolisiert. Humane Lebermikrosomen verstoffwechseln Artemether vor allem über das Enzym CYP3A4/5 zum biologisch aktiven Hauptmetaboliten Dihydroartemisinin

(Demethylierung). Dieser Metabolit wurde auch *in vivo* beim Menschen nachgewiesen.

Die Glukuronidierung von Dihydroartemisinin wird überwiegend durch UGT1A9 und UGT2B7 katalysiert.

Dihydroartemisinin wird weiter zu inaktiven Metaboliten verstoffwechselt.

Die Pharmakokinetik von Artemether bei Erwachsenen ist zeitabhängig. Bei mehrmaliger Gabe von Riamet fielen die Serumspiegel von Artemether signifikant ab, während die Spiegel des aktiven Metaboliten (Dihydroartemisinin) anstiegen, wenn auch nicht in statistisch signifikantem Maße. Das Verhältnis der AUC an Tag 3/Tag 1 lag für Artemether zwischen 0,19 und 0,44 und für Dihydroartemisinin zwischen 1,06 und 2,50. Dies deutet auf eine Induktion des für die Metabolisierung von Artemether verantwortlichen Enzyms hin. Artemether und Dihydroartemisinin haben eine leicht induzierende Wirkung auf die CYP3A4-Aktivität. Die klinische Evidenz der Induktion steht in Übereinstimmung mit den *In-vitro*-Daten, wie in Abschnitt 4.5 beschrieben.

Lumefantrin wird in humanen Lebermikrosomen vor allem durch CYP3A4 N-debutyliert. Bei Tieren (Hunde und Ratten) findet *in vivo* nach einer oxidativen Biotransformation eine direkte Glucuronisierung statt. Beim Menschen war die Exposition gegenüber Lumefantrin während einer 3-tägigen Behandlung bei wiederholter Anwendung von Riamet erhöht, in Übereinstimmung mit der langsamen Elimination der Substanz (siehe Abschnitt 5.2, Elimination). Die systemische Exposition gegenüber dem Metaboliten Desbutyl-Lumefantrin, dessen antiparasitäre Wirkung *in vitro* 5- bis 8-fach höher ist als die von Lumefantrin, betrug weniger als 1 % der Exposition gegenüber der Ausgangssubstanz. Es gibt keine Daten zu Desbutyl-Lumefantrin speziell für eine afrikanische Population. *In vitro* hemmt Lumefantrin bei therapeutischen Plasmakonzentrationen signifikant die Aktivität von CYP2D6 (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Elimination

Artemether und Dihydroartemisinin werden mit einer terminalen Halbwertszeit von ca. 2 Stunden schnell aus dem Plasma beseitigt. Lumefantrin wird sehr langsam mit einer Eliminationshalbwertszeit von 2 bis 6 Tagen aus dem Plasma eliminiert. Demographische Merkmale wie Geschlecht und Gewicht scheinen keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Riamet zu haben.

Daten zur renalen Ausscheidung beim Menschen sind begrenzt. Bei 16 gesunden Probanden wurde nach Gabe von Riamet im Urin weder Lumefantrin noch Artemether gefunden, und Dihydroartemisinin wurde nur in Spuren nachgewiesen (die Ausscheidung von Dihydroartemisinin im Urin entsprach weniger als 0,01 % der Artemether-Dosis).

Bei Tieren (Ratten und Hunden) wurde aufgrund des schnellen und ausgeprägten First-pass-Metabolismus in den Fäzes und im Urin kein unverändertes Artemether gefunden, jedoch wurden zahlreiche (zum Teil identifizierte) Metabolite in Fäzes, Galle und

Urin nachgewiesen. Lumefantrin wurde unverändert über die Fäzes ausgeschieden und nur in Spuren im Urin. Die Metaboliten von Lumefantrin wurden in der Galle und über die Fäzes ausgeschieden.

Dosisproportionalität

Es wurden keine spezifischen Studien zur Dosisproportionalität durchgeführt. Begrenzte Daten deuten auf einen dosisproportionalen Anstieg der systemischen Exposition gegenüber Lumefantrin nach Verdopplung der Dosis von Riamet hin. Für Artemether sind keine aussagekräftigen Daten verfügbar.

Bioverfügbarkeit-/Bioäquivalenz-Studien

Die systemische Exposition gegenüber Lumefantrin, Artemether und Dihydroartemisinin war ähnlich, wenn Riamet bei gesunden Erwachsenen als dispergierbare Tabletten [in Deutschland nicht zugelassen] und zerstoßene Tabletten verabreicht wurde.

Die systemische Exposition gegenüber Lumefantrin war ähnlich, wenn Riamet dispergierbare Tabletten [in Deutschland nicht zugelassen] und intakte Tabletten bei gesunden Erwachsenen verabreicht wurden. Die Exposition gegenüber Artemether und Dihydroartemisinin war jedoch bei der dispergierbaren Tablette signifikant geringer (um 20 bis 35%) als bei der intakten Tablette. Diese Ergebnisse gelten für die Anwendung der dispergierbaren Tabletten in der pädiatrischen Population als klinisch nicht relevant, da in dieser Population eine ausreichende Wirksamkeit der dispergierbaren Riamet-Tabletten nachgewiesen wurde. Die dispergierbare Tablette wird nicht für die Verwendung bei Erwachsenen empfohlen.

Ältere Patienten

Es wurden keine spezifischen Studien zur Pharmakokinetik bei älteren Patienten durchgeführt. Es liegen jedoch keine Informationen vor, die darauf hindeuten, dass Patienten über 65 Jahre mit einer anderen Dosis behandelt werden sollten als jüngere Erwachsene.

Kinder und Jugendliche

Bei pädiatrischen Malaria-Patienten betrug die C_{max} (CV%) für Artemether (gemessen nach der ersten Riamet-Dosis) durchschnittlich 223 (139%), 198 (90%) und 174 ng/ml (83%) in den Gruppen mit einem Körpergewicht von 5 bis < 15, 15 bis < 25 bzw. 25 bis < 35 kg, im Vergleich zu 186 ng/ml (67%) bei erwachsenen Malaria-Patienten. Dabei war C_{max} für DHA im Mittel 54,7 (108%), 79,8 (101%) bzw. 65,3 ng/ml (36%), verglichen mit 101 ng/ml (57%) bei erwachsenen Malaria-Patienten. Die AUC für Lumefantrin (Durchschnitt der Population, 6 Dosen Riamet) betrug 577, 699 und 1150 $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ bei pädiatrischen Malaria-Patienten in den Gruppen mit einem Körpergewicht von 5 bis < 15, 15 bis < 25 bzw. 2 bis < 35 kg, im Vergleich zu einer mittleren AUC von 758 $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ (87%) bei erwachsenen Malaria-Patienten. Die Eliminationshalbwertszeiten von Artemether und Lumefantrin bei Kindern sind nicht bekannt.

Säuglinge mit einem Gewicht < 5 kg

Die Studie B2306 (siehe Abschnitt 5.1) zeigte, dass die C_{max} von Artemether und DHA bei Säuglingen mit unkomplizierter *P. falciparum*-Malaria mit einem Gewicht von

< 5 kg und einem Alter von über 28 Tagen, die mit Artemether/Lumefantrin-Dispersions-tabletten behandelt wurden, im Durchschnitt 2- bis 3-fach höher war als bei pädiatrischen Patienten mit einem Körpergewicht \geq 5 kg und bei Kindern bis zu 12 Jahren, die mit der gleichen Dosis Riamet-Tabletten behandelt wurden. Die mittlere C_{max} von Lumefantrin war ähnlich wie bei pädiatrischen Patienten mit einem Körpergewicht von \geq 5 kg.

Rasse/Ethnizität

Die Pharmakokinetik von Artemether, Dihydroartemisinin (DHA) und Lumefantrin in der japanischen Bevölkerung hat sich als konsistent mit der anderer Populationen erwiesen.

Leber- und Niereninsuffizienz

Spezifische pharmakokinetische Untersuchungen wurden weder bei Patienten mit Leber- oder Niereninsuffizienz noch bei älteren Patienten durchgeführt. Der Hauptmechanismus der Elimination sowohl von Artemether als auch Lumefantrin kann bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion beeinträchtigt sein. Bei Patienten mit schweren Einschränkungen der Leberfunktion kann eine klinisch signifikante Erhöhung der Exposition von Artemether und Lumefantrin und/oder deren Metaboliten nicht ausgeschlossen werden. Deshalb ist bei der Behandlung von Patienten mit schweren Einschränkungen der Leberfunktion Vorsicht geboten. Basierend auf pharmakokinetischen Daten von 16 gesunden Probanden, die keine oder eine nicht-signifikante renale Ausscheidung von Lumefantrin, Artemether und Dihydroartemisinin zeigten, wird keine Dosisanpassung für die Anwendung von Riamet bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung empfohlen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Allgemeine Toxizität

Die hauptsächlichsten Veränderungen in den präklinischen Studien mit wiederholter Gabe waren auf den erwarteten pharmakologischen Effekt auf die Erythrozyten und den Sekundäreffekt auf die Hämatopoese zurückzuführen.

Neurotoxizität

Studien an Hunden und Ratten haben gezeigt, dass intramuskuläre Injektionen von Artemether zu Hirnläsionen führen. Die hauptsächlich in den Hirnstammkernen beobachteten Läsionen umfassten Chromatolyse, eosinophile zytoplasmatische Granulation, Sphäroide, Apoptose und dunkle Neuronen. Läsionen wurden bei Ratten beobachtet, die über mindestens 7 Tage dosiert wurden, sowie bei Hunden, die über mindestens 8 Tage dosiert wurden. Nach kürzerer intramuskulärer Behandlung sowie nach oraler Gabe wurden jedoch keine Läsionen festgestellt. Die geschätzte 24-Stunden-AUC von Artemether nach siebentägiger Gabe der NOAEL-Dosis beträgt ungefähr das 7-Fache oder mehr der geschätzten 24-Stunden-AUC von Artemether beim erwachsenen Menschen. Die Hörschwelle bei 20 dB war nach oraler Gabe von Artemether an Hunde bei einer Dosis von etwa dem 29-Fachen der höchsten klinischen

Artemether-Dosis (160 mg/Tag) basierend auf Körperoberflächenvergleich betroffen. Die Mehrzahl der unerwünschten Ereignisse des Nervensystems in den Studien mit dem 6-Dosen-Behandlungsschema war leicht in ihrer Intensität und bis zum Studienende wieder abgeklungen.

Mutagenität

Artemether und Lumefantrin waren nicht genotoxisch/klastogen basierend auf *In-vitro*- und *In-vivo*-Testungen.

Kanzerogenität

Es wurden keine Kanzerogenitätsstudien durchgeführt.

Reproduktionstoxikologie

Reproduktionstoxikologische Untersuchungen an Ratten und Kaninchen mit Artemether, einem Artemisinin-Derivat, ergaben ein embryotoxisches Potenzial. Es ist bekannt, dass Artemisinine embryotoxisch wirken. Lumefantrin alleine ergab bei Ratten und Kaninchen in Dosen bis zu 1000 mg/kg/Tag, die basierend auf Körperoberflächenvergleich mindestens 10-fach höher als die tägliche humane Dosis waren, keine Hinweise, die auf Reproduktions- oder Entwicklungstoxizität schließen lassen. Reproduktionstoxikologische Untersuchungen mit einer Kombination von Artemether und Lumefantrin an Ratten und Kaninchen zeigten maternaltoxische Effekte und eine höhere Fehlgeburtenrate. Artemether führte bei Ratten und Kaninchen zu einem Anstieg der Fehlgeburtenrate und der kongenitalen Fehlbildungen (charakterisiert als geringe Inzidenz kardiovaskulärer und skelettaler Fehlbildungen). Die embryotoxische Dosis von Artemether in Ratten führt zu einer Artemether- und Dihydroartemisinin-Exposition, die mit derjenigen beim Menschen basierend auf der AUC vergleichbar ist.

Fertilität

Die Gabe von 1000 mg/kg/Tag Artemether-Lumefantrin führte zu einer veränderten Spermienmotilität, abnormalen Spermienzahl, erhöhtem Hodengewicht sowie Embryotoxizität; andere reproduktive Effekte (verminderte Anzahl von Implantationen und entwicklungsfähigen Embryonen, gesteigerte Präimplantationsverluste) wurden ebenfalls beobachtet. Der NOAEL bezüglich Fertilität betrug 300 mg/kg/Tag. Die Bedeutung dieser Beobachtung für den Menschen ist nicht bekannt.

Toxizitätsstudien an juvenilen Tieren

Eine Studie untersuchte die Neurotoxizität von oral verabreichtem Artemether bei juvenilen Ratten. Die Parameter Mortalität, klinische Symptome und Verminderung des Körpergewichtes waren bei jüngeren Ratten am stärksten ausgeprägt. Trotz der beobachteten systemischen Toxizität wurden keine Wirkungen von Artemether auf die durchgeführten Funktionstests beobachtet und es gab keine Hinweise auf eine direkte neurotoxische Wirkung auf juvenile Ratten. Sehr junge Tiere sind empfindlicher gegenüber dem toxischen Effekt von Artemether als erwachsene Tiere. Bei geringfügig älteren Tieren besteht kein Unterschied in der Empfindlichkeit. Klinische Studien haben die Sicherheit der Anwendung von Arte-

mether und Lumefantrin bei Patienten ab einem Körpergewicht von 5 kg und darüber bestätigt.

Kardiovaskuläre Sicherheits-Pharmakologie
In toxikologischen Untersuchungen an Hunden wurden ab Dosen von ≥ 600 mg/kg/Tag, die höher liegen als bei der therapeutischen Anwendung beim Menschen, einige Hinweise auf QTc-Verlängerungen beobachtet (Sicherheitsabstand 1,3- bis 2,2-fach bei berechneter freier C_{max} für Artemether). *In-vitro*-hERG-Untersuchungen zeigten einen Sicherheitsabstand von > 100 für Artemether und Dihydroartemisinin. Die hERG IC_{50} betrug $8,1 \mu M$ bei Lumefantrin und $5,5 \mu M$ für dessen Desbutyl-Metaboliten.

Auf Basis der verfügbaren präklinischen Daten darf das Potenzial für eine QTc-Verlängerung beim Menschen nicht außer Acht gelassen werden. Wirkungen beim Menschen siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Polysorbat 80, Hypromellose, mikrokristalline Cellulose, hochdisperses Siliciumdioxid, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über $30^{\circ}C$ lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PE/PVDC-Aluminium-Blister

Packungen mit 24 Tabletten

Für die Behandlung von Kindern und Säuglingen stehen keine speziellen Packungsgrößen zur Verfügung. Für diese Patienten sollte die Packung mit 24 Tabletten verwendet werden. Die Eltern oder Betreuer sollen die notwendigen Informationen erhalten (siehe Abschnitt 6.6).

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Für die Behandlung von Kindern und Säuglingen soll die Packung mit 24 Tabletten verschrieben werden. Der verschreibende Arzt oder der Apotheker sollten die Eltern oder Betreuer über die für das Kind geeignete Dosierung informieren und darauf hinweisen, dass für die Behandlung eine unterschiedliche Anzahl von Tabletten benötigt wird (abhängig vom Körpergewicht des Kindes). Daher wird unter Umständen nicht der gesamte Packungsinhalt aufgebraucht. Die restlichen Tabletten sollen nach erfolgreicher Behandlung verworfen oder an den Apotheker zurückgegeben werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Novartis Pharma GmbH
90327 Nürnberg

Hausadresse:

Roonstraße 25
90429 Nürnberg
Telefon: (09 11) 273-0
Telefax: (09 11) 273-12 653
Internet/E-Mail: www.novartis.de

Medizinischer Infoservice:

Telefon: (09 11) 273-12 100
(Mo – Fr 8:00 Uhr bis 18:00 Uhr)
Telefax: (09 11) 273-12 160
E-Mail: infoservice.novartis@novartis.com
Internet: www.infoservice.novartis.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

50318.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
19. März 2001
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
07. September 2010

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig



Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt