Riamet®

Novartis

Tablett 20 mg/120 mg
(ljusgul, rund tablett präglade NC på ena sidan och CG på den andra)

Malariamedel, blodschizonticid

Aktiva substanser (i bokstavsordning):
Artemeter
Lumefantrin

ATC-kod:
P01BF01

Läkemedel från Novartis omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2020-12-04

Indikationer

Riamet är indicerat för behandling av akut okomplicerad malaria orsakad av *Plasmodium falciparum* hos vuxna, barn och spädbarn som väger 5 kg eller mer.
Officiella riktlinjer för behandling av malaria bör beaktas.

Kontraindikationer

Riamet är kontraindicerat för:

- Patienter med känd överkänslighet mot de aktiva substanserna eller något av hjälpämnena som anges i Innehåll.
- Patienter med allvarlig malaria enligt WHOs riktlinjer*.
- Patienter som tar andra läkemedel som metaboliseras av enzymet CYP2D6 (t ex metoprolol, imipramin, amitriptylin, klomipramin).
- Patienter med hereditet för plötslig död eller av medfödd förlängning av QTc-intervallet på EKG eller andra tillstånd som kan orsaka förlängning av QTc-intervallet.
- Patienter som tar läkemedel som kan förlänga QTc-intervallet (proarytmika). Dessa läkemedel inkluderar:
  - antiarytmika klass IA och III
  - neuroleptika, antidepressiva läkemedel
  - vissa antibiotika ur följande grupper: makrolider, fluorokinoloner, svampmedel av typen imidazol- och triazolderivat
  - vissa icke-sederande antihistaminer (terfenadin och astemizol)
  - cisaprid
  - flekainid.
- Patienter med hereditet för symtomatisk hjärtarytmi eller med kliniskt relevant bradykardi eller med hjärtsvikt förenad med reduktion av vänsterkammares ejektionsfraktion.
- Patienter med störningar i elektrolytbalansen t ex hypokalemi eller hypomagnesemi.
- Patienter som tar läkemedel som är starka inducerare av CYP3A4 såsom rifampicin, karbamazepin, fenytoin, johannesört (*Hypericum perforatum*).

(*Närvaro av en eller fler av följande kliniska tillstånd eller laboratoriefynd:
Klinisk manifestation: Prostration; sänkt medvetandegrad eller oväckbar koma; oförmåga att äta; djup andning, andnöd (acidotisk andning); multipla konvulsioner; cirkulationskollaps eller chock; lungödem (radiologisk); onormal blödning; klinisk gulsot; hemoglobinuri.

Laboratoriskt test: allvarlig normocytär anemi; hemoglobinuri; hypoglykemi; metabolisk acidos; nedsatt njurfunktion; hyperlaktatemi; hyperparasitemi).

Dosering

Vuxna och barn som väger 35 kg eller mer

För patienter 12 år och äldre och som väger 35 kg eller mer består behandlingen av sex doser om vardera fyra tabletter, dvs. totalt 24 tabletter som tas under 60 timmar enligt följande:
vid tidpunkten för diagnos ges fyra tabletter därefter ytterligare fem doser om vardera fyra tabletter som tas 8, 24, 36, 48 respektive 60 timmar efter första doseringstillfället.

Barn och spädbarn som väger 5 kg till mindre än 35 kg

En behandling med sex doser om 1-3 tabletter per dos rekommenderas beroende på kroppsvikt.

5 till mindre än 15 kg kroppsvikt: vid tidpunkten för diagnos ges en första dos om en tablett, därefter ytterligare fem doser om vardera en tablett som tas 8, 24, 36, 48 respektive 60 timmar efter första doseringstillfället.

15 till mindre än 25 kg kroppsvikt: vid tidpunkten för diagnos ges en första dos om två tabletter, därefter ytterligare fem doser om vardera två tabletter som tas 8, 24, 36, 48 respektive 60 timmar efter första doseringstillfället.

25 till mindre än 35 kg kroppsvikt: vid tidpunkten för diagnos ges en första dos om tre tabletter, därefter ytterligare fem doser om vardera tre tabletter som tas 8, 24, 36, 48 respektive 60 timmar efter första doseringstillfället.

Spädbarn som väger mindre än 5 kg

Säkerheten och effekten av Riamet tabletter har inte fastställts hos spädbarn som väger mindre än 5 kg och inga dosrekommendationer kan göras. För närvarande tillgängliga data beskrivs i avsnitt Farmakodynamik och Farmakokinetik.

Äldre

Det finns ingen information som tyder på att doseringen hos patienter över 65 år bör vara annorlunda än hos yngre vuxna.

Administreringssätt

Tabletter för oralt bruk.

För att öka absorptionen skall Riamet tas tillsammans med föda eller mjölkprodukt (se Farmakokinetik). Om patienten inte tolererar föda skall Riamet ges med vatten, men den systemiska exponeringen kan vara reducerad. Dosen ska upprepas om kräkning skulle inträffa inom en timme efter dosintag.

Vid administrering till små barn och spädbarn kan tabletten/tabletterna krossas.

Varningar och försiktighet

Riamet rekommenderas inte under första trimestern av graviditeten om andra lämpliga och effektiva antimalariamedel finns tillgängliga (se Graviditet).

Riamet har inte utvärderats avseende behandling av cerebral malaria eller andra svåra manifestationer av svår malaria inkluderande lungödem eller njursvikt.

På grund av begränsade säkerhets- och effektdata skall samtidig administrering av Riamet och andra malarialäkemedel undvikas (se Interaktioner) såvida det inte finns andra behandlingsalternativ.

Om tillståndet för en patient förvärras under behandling med Riamet, skall alternativ malariabehandling påbörjas utan dröjsmål. Vid sådana tillstånd rekommenderas att EKG följs och att eventuella störningar i elektrolytbalansen korrigeras.

Den långa halveringstiden för lumefantrin måste tas i beaktande när kinin administreras till patienter som tidigare behandlats med Riamet.

Om kinin ges efter Riamet bör EKG följas noggrant (se Interaktion er).

Om Riamet ges efter administrering av meflokin, rekommenderas att patienten följs noggrant vad gäller födointag (se Interaktioner).

Har patienten nyligen behandlats med halofantrin ska Riamet inte ges tidigare än en månad efter senaste halofantrindosen.

Riamet är inte utvärderat eller indicerat för malariaprofylax.

Riamet ska användas med försiktighet till patienter på antiretroviral behandling eftersom sänkt koncentration av artemeter, DHA och/eller lumefantrin kan resultera i minskad antimalariaeffekt av Riamet. (se Interaktioner)

Liksom andra malarialäkemedel (t ex halofantrin, kinin och kinidin) kan Riamet orsaka förlängning av QT-intervallet (se Farmakodynamik).

Försiktighet rekommenderas när Riamet kombineras med substanser som uppvisar olika former av hämning, måttlig inducering eller kompetitiv bindning till CYP3A4, eftersom den terapeutiska effekten av vissa läkemedel kan förändras. Läkemedel som har en blandad hämmande/inducerande effekt på CYP3A4, särskilt antiretrovirala läkemedel såsom HIV-proteashämmare och icke-nukleosid reverse transkriptas-hämmare ska användas med försiktighet hos patienter som tar Riamet (se Interaktioner och Farmakokinetik).

Försiktighet rekommenderas när Riamet kombineras med hormonella preventivmedel. Riamet kan sänka effektiviteten av hormonella preventivmedel. Därför ska patienter som använder orala, transdermala plåster eller andra systemiska hormonella preventivmedel rekommenderas att även använda en icke-hormonell preventivmetod i ungefär en månad (se Interaktion er).

Patienter som har svårighet att inta föda under behandling skall övervakas noga eftersom risken för nya utbrott ökar.

Nedsatt njurfunktion

Inga specifika studier har genomförts hos denna patientgrupp. I studier på friska frivilliga försökspersoner har ingen signifikant renal utsöndring av lumefantrin, artemeter och dihydroartemisinin observerats och den kliniska erfarenheten är begränsad. Ingen dosjustering rekommenderas vid användning av Riamet hos patienter med nedsatt njurfunktion. Försiktighet rekommenderas vid administrering av Riamet till patienter med gravt nedsatt njurfunktion. Hos dessa patienter rekommenderas att man kontrollerar EKG och kaliumvärde i blodet.

Nedsatt leverfunktion

Inga specifika studier har genomförts hos denna patientgrupp. Det går inte att utesluta en kliniskt relevant ökning av exponeringen för artemeter och lumenfantrin och/eller deras metaboliter hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion. Därför ska försiktighet iakttas vid dosering till patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se Farmakokinetik). Hos dessa patienter rekommenderas att man kontrollerar EKG och kaliumvärde i blodet.
Ingen dosjustering rekommenderas för patienter med mild till måttligt nedsatt leverfunktion.

Nya infektioner

Data från ett begränsat antal patienter inom ett malariaendemiskt område visar att nya infektioner kan behandlas med en andra behandlingsomgång med Riamet. I avsaknad av karcinogenicitetsstudiedata och på grund av bristande klinisk erfarenhet, kan mer än två kurer med Riamet inte rekommenderas.

Hjälpämnen med känd effekt

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, d.v.s. är näst intill “natriumfritt”.

Interaktioner

Kontraindikationer vid samtidig användning

Interaktion med läkemedel kända för att orsaka förlängning av QTc-intervallet

Riamet är kontraindicerat med samtidig användning av läkemedel (de kan ge förlängt QTc-intervall och Torsade de Pointes) såsom: antiarytmika klass IA och III, neuroleptika och antidepressiva läkemedel, vissa antibiotika ur följande grupper: makrolider, fluorokinoloner, svampmedel av typen imidazol och triazol, vissa icke-sederande antihistaminer (terfenadin och astemizol), cisaprid, flekainid (se Kontraindikationer)

Interaktion med läkemedel som metaboliseras av CYP2D6

Lumefantrin har visat sig hämma CYP2D6 *in vitro*. Detta kan vara av särskild klinisk relevans för läkemedel med ett lågt terapeutiskt index. Samtidig administrering av Riamet och läkemedel som metaboliseras av detta isoenzym är kontraindicerad (t.ex. neuroleptika, metoprolol och tricykliska antidepressiva läkemedel såsom imipramin, amitriptylin, klomipramin) (se Kontraindikationer och Farmakokinetik).

Interaktion med starka inducerare av CYP3A4 såsom rifampin

Oral administrering av rifampin (600 mg dagligen), en stark CYP3A4 inducerare, med Riamet tabletter (6-dosregim under 3 dagar) hos sex HIV-1 och tuberkulos co-infekterade vuxna utan malaria resulterade i en signifikant minskad exponering för artemeter (89%), DHA (85%) och lumefantrin (68%) vid jämförelse mot exponeringsvärden efter enbart Riamet. Samtidig användning

av Riamet och starka inducerare av CYP3A4 såsom rifampin, karbamazepin, fenytoin och johannesört är kontraindicerad (se Kontraindikationer). Det ska gå åtminstone en månad mellan administrering av Riamet och administrering av inducerare, om inte läkaren bedömer att behandling måste påbörjas tidigare.

Samtidig användning rekommenderas ej

Interaktion med andra malarialäkemedel (se även Varningar och försiktighet)

Säkerhets- och effektdata är begränsad och därför skall Riamet ej ges samtidigt med andra malarialäkemedel såvida det inte finns något annat behandlingsalternativ (se Varningar och försiktighet). Om Riamet ges efter administrering av meflokin eller kinin så rekommenderas noggrann övervakning av matintag (för meflokin) eller EKG (för kinin). Den långa halveringstiden för eliminering av lumefantrin måste tas med i beräkningen vid administrering av kinin till patienter som tidigare behandlats med Riamet. För patienter som tidigare behandlats med halofantrin skall behandlingen med Riamet inte ges tidigare än en månad efter den sista halofantrindosen (se Varningar och försiktighet).

Meflokin

I en läkemedelsinteraktionsstudie med Riamet hos människa administrerades en 6-dosregim under 60 timmar till friska frivilliga. Doseringen påbörjades 12 timmar efter avslutad 3-dosregim av meflokin eller placebo. Meflokinkoncentrationerna i plasma efter insättande av Riamet påverkades inte jämfört med den grupp som fick meflokin följt av placebo.

Förbehandling med meflokin påverkade inte plasmakoncentrationen av artemeter eller

artemeter/dihydroartemisininkvoten, men det förelåg en signifikant minskning av plasmanivåerna av lumefantrin, möjligen beroende på reducerad absorption sekundärt till meflokininducerad minskning av gallproduktion. Patienten ska uppmanas att äta vid varje dosintag för att kompensera för minskningen i biotillgänglighet.

Kinin
En interaktionsstudie på friska frivilliga män med intravenös administrering av kinin
(10 mg/kg kroppsvikt under 2 timmar) given två timmar efter sista (sjätte) Riamet dosen, en behandling som syftar till att ge samtidig maximal plasmanivå av lumefantrin och kinin, visade ingen effekt på plasmakoncentrationen av lumefantrin eller kinin. Plasmakoncentrationen av artemeter och dihydroartemisinin (DHA) verkade bli lägre. I denna studie hade administrering av Riamet till 14 försökspersoner ingen påverkan på QTc-intervallet. Infusion av enbart kinin till 14 andra försökspersoner orsakade en övergående förlängning av QTc-intervallet, vilket var helt enligt kinins kända hjärttoxicitet. Effekten var något, men signifikant, högre när kinin gavs som infusion efter Riamet till ytterligare 14 friska frivilliga försökspersoner. Det tycks som om den risk för QTc-förlängning som alltid finns vid intravenöst givet kinin var förhöjd då Riamet hade administrerats innan.

Samtidig användning som kräver försiktighet
Interaktioner som påverkar användningen av Riamet

Interaktion med CYP3A4-hämmare

Både artemeter och lumefantrin metaboliseras till största del av cytokromenzym CYP3A4 men hämmar inte detta enzym vid terapeutiska koncentrationer.

Ketokonazol
Samtidig peroral administrering av ketokonazol och Riamet till friska frivilliga vuxna gav en måttligt ökad exponering (≤ 2 gånger) av artemeter, DHA och lumefantrin. Den ökade expositionen för antimalaria-kombinationen var inte förenad med ökad förekomst av biverkningar eller förändringar i elektrokardiografiska parametrar. Baserat på denna studie anses dosjustering av Riamet inte nödvändig hos patienter med falciparium malaria när Riamet ges i anslutning till ketokonazol eller andra potenta CYP3A4 hämmare.

Riamet ska användas med försiktighet med läkemedel som hämmar CYP3A4 och är kontraindicerat med läkemedel som även är kända för att förlänga QTc (se Kontraindikationer), pga risk för ökad koncentration av lumefantrin, vilket kan leda till QT -förlängning.

Interaktion med svaga till måttliga inducerare av CYP3A4
När Riamet ges tillsammans med måttliga inducerare av CYP3A4 så kan det resultera i minskad koncentration av artemeter och/eller lumefantrin och förlust av antimalariaeffekt (se Varningar och försiktighet).

Interaktion med antiretrovirala läkemedel såsom proteashämmare och *icke-nukleosid reverse transkriptase hämmare*
Både artemeter och lumefantrin metaboliseras av CYP3A4. Antiretrovirala läkemedel såsom proteashämmare och icke-nukleosid reverse transkriptase hämmare är kända för att ha ett

varierande mönster av hämning, inducering eller kompetitiv bindning till CYP3A4. Riamet ska användas med försiktighet till patienter som behandlas med antiretroviral behandling eftersom minskad koncentration av artemeter, DHA och/eller lumefantrin kan resultera i minskad antimalariaeffekt av Riamet och ökad koncentration av lumefantrin kan orsaka QT-förlängning (se Varningar och försiktighet).

Lopinavir/ritonavir
I en klinisk studie på friska frivilliga minskade lopinavir/ritonavir den systemiska exponeringen för artemeter och DHA med cirka 40% men ökade exponeringen för lumefantrin med cirka 2,3 gånger. Exponering för lopinavir/ritonavir påverkades inte signifikant av samtidig användning av Riamet.

Nevirapin
I en klinisk studie på HIV-infekterade vuxna, minskade nevirapin signifikant median C_{max} och AUC för artemeter med cirka 61% respektive 72%, samt minskade median C_{max} och AUC för dihydroartemisinin med cirka 45% respektive 37%. Lumefantrin C_{max} och AUC minskade inte signifikant av nevirapin. Artemeter/lumefantrin minskade median C_{max} och AUC för nevirapin med cirka 43% respektive 46%.

Efavirenz
Efavirenz minskade exponeringen för artemeter, DHA och lumefantrin med cirka 50%, 45% respektive 20%. Exponeringen för efavirenz var inte signifikant påverkad av samtidig användning av Riamet.

Interaktioner som resulterar i effekter av Riamet på andra läkemedel

Interaktion med läkemedel som metaboliseras av CYP450-enzymer
När Riamet ges samtidigt med CYP3A4-substrat kan det resultera i sänkta koncentrationer av substratet och potentiell förlust av substratets effekt. Studier på människa har visat att artemisininer har viss förmåga att inducera CYP3A4 och CYP2C19 samt hämma CYP2D6 och CYP1A2. Även om omfattningen av dessa förändringar generellt var liten är det möjligt att dessa effekter kan förändra det terapeutiska svaret av läkemedel som i huvudsak metaboliseras av dessa enzymer (se Varningar och försiktighet och Farmakokinetik).

Interaktion med hormonella preventivmedel
Metabolismen av etinylestradiol och levonorgestrel inducerades inte av artemeter, DHA eller lumefantrin *in vitro*. Artemeter har dock, i människor, rapporterats kunna svagt inducera aktiviteten av CYP2C19, CYP2B6 och CYP3A. Därför kan Riamet möjligen minska effekten av hormonella preventivmedel. Patienter som använder orala, transdermala plåster eller andra systemiska hormonella preventivmedel ska rekommenderas att även använda en icke-hormonell preventivmetod i ungefär en månad (se Varningar och försiktighet, Fertilitet och Graviditet).

Läkemedel-mat/dryck interaktioner
Riamet ska tas med fettrik mat eller dryck såsom mjölk då absorptionen av både artemeter och lumefantrin är ökad (se Dosering).
Grapefruktjuice ska intas med försiktighet vid behandling med Riamet. Administrering av artemeter med grapefruktjuice till friska vuxna försökspersoner resulterade i en ungefärlig fördubbling av den systemiska exponeringen för det oförändrade läkemedlet.

Graviditet

Fertila kvinnor

Kvinnor som använder orala, transdermala plåster eller andra systemiska hormonella preventivmedel ska rekommenderas att även använda en icke-hormonell preventivmetod i ungefär en månad (se Varningar och försiktighet).

Graviditet

En metaanalys av observationsstudier som inkluderade över 500 artemeter-lumefantrinexponerade kvinnor i deras första trimester av graviditeten utvärderade om det fanns negativa graviditetsutfall. Data visade att jämfört med kinin var artemisininbehandling, inklusive artemeter-lumefantrin, inte förknippad med en ökad risk för missfall, dödfödda barn eller medfödda missbildningar. På grund av begränsningarna i dessa studier kan emellertid inte risken för negativa graviditetsutfall för kvinnor som exponerats för artemeter-lumefantrin i tidig graviditet uteslutas.

Säkerhetsdata från studier som inkluderande över 1200 gravida kvinnor som exponerats för artemeter-lumefantrin under andra eller tredje trimestern visade inte en ökning av negativa graviditetsutfall eller teratogena effekter över bakgrundsfrekvensen.

Djurstudier har visat reproduktionstoxicitet (se Prekliniska uppgifter).

Riamet rekommenderas inte under första trimestern av graviditeten om andra lämpliga och effektiva malariamedel finns tillgängliga (se Varningar och försiktighet). I livshotande situationer

där ingen annan effektiv behandling finns tillgänglig bör man dock inte avstå från att ge behandling med Riamet. Under andra och tredje trimestern skall behandling med Riamet övervägas om den förväntade nyttan för modern är större än risken för fostret.

Amning

Djurdata tyder på att utsöndring i bröstmjölk sker, men inga data från människa finns tillgängliga. Kvinnor som behandlas med Riamet skall inte amma under behandlingen. På grund av den långa halveringstiden för elimination av lumefantrin (2 till 6 dagar) rekommenderas att amning inte återupptas förrän tidigast en vecka efter sista dosen Riamet såvida inte den förväntade nyttan för modern och barnet är större än riskerna med Riametbehandlingen.

Fertilitet

Det finns ingen information om effekterna av Riamet på fertilitet hos människa (se Prekliniska uppgifter).

Trafik

Hos patienter som får Riamet kan yrsel och trötthet uppträda. Patienten skall i dessa fall avstå från att köra bil och använda maskiner.

Biverkningar

Säkerheten av Riamet har utvärderats i 20 kliniska studier med fler än 3500 patienter. Sammantaget har 1810 vuxna och ungdomar över 12 års ålder samt 1788 spädbarn och barn upp till 12 års ålder erhållit Riamet i kliniska studier.

De biverkningar som har rapporterats i kliniska studier och efter godkännandet för försäljning anges nedan enligt organsystemklass.

Biverkningarna i tabellen är rangordnade efter frekvens, enligt MedDRA-systemet:
Mycket vanliga (≥1/10)
Vanliga (≥1/100 till <1/10)
Mindre vanliga (≥1/1000 till <1/100)
Sällsynta (≥1/10 000 till <1/1000)
Mycket sällsynta (<1/10 000)
Ingen känd frekvens (frekvensen kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 1 Biverkningsfrekvens

	Vuxna och ungdomar över 12 års ålder	Spädbarn och barn upp till 12 års ålder (beräknad incidens*)
Blodet och lymfsystemet		
Fördröjd hemolytisk anemi[#]	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens
Immunsystemet		
Överkänslighet	Ingen känd frekvens	Sällsynta
Metabolism och nutrition		
Minskad aptit	Mycket vanliga	Mycket vanliga (16,8 %)
Psykiska störningar		
Sömnstörningar	Mycket vanliga	Vanliga (6,4 %)
Sömnlöshet	Vanliga	Mindre vanliga
Centrala och perifera nervsystemet		
Huvudvärk	Mycket vanliga	Mycket vanliga (17,1 %)
Yrsel	Mycket vanliga	Vanliga (5,5 %)

Parestesier	Vanliga	-
Ataxi, hypoestesi	Mindre vanliga	-
Somnolens	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Klonus	Vanliga	Mindre vanliga
Hjärtat		
Palpitationer	Mycket vanliga	Vanliga (1,8 %)
Förlängning av QT-intervallet	Vanliga	Vanliga (5,3 %)
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum		
Hosta	Vanliga	Mycket vanliga (22,7 %)
Magtarmkanalen		
Kräkning	Mycket vanliga	Mycket vanliga (20,2 %)
Buksmärta	Mycket vanliga	Mycket vanliga (12,1 %)
Illamående	Mycket vanliga	Vanliga (6,5 %)
Diarré	Vanliga	Vanliga (8,4 %)
Lever och gallvägar		
Förhöjda leverfunktionsvärden	Mindre vanliga	Vanliga (4,1 %)
Hud och subkutan vävnad		
Hudutslag	Vanliga	Vanliga (2,7 %)
Pruritus	Vanliga	Mindre vanliga
Urtikaria	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Angioödem*	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens
Muskuloskeletala systemet och bindväv		
Artralgi	Mycket vanliga	Vanliga (2,1 %)
Myalgi	Mycket vanliga	Vanliga (2,2 %)

Allmänna symtom och/eller symtom vid adminstreringsstället		
Asteni	Mycket vanliga	Vanliga (5,2 %)
Trötthet	Mycket vanliga	Vanliga (9,2 %)
Gångstörningar	Vanliga	-

*: Denna biverkning har rapporterats efter introduktion på marknaden. Eftersom dessa är spontanrapporter från en population av okänd storlek är frekvensen svåruppskattad.

#: Har rapporterats upp till några veckor efter avslutad behandling.

Rapportering av misstänkta biverkningar
Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.
Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdosering

I händelse av misstänkt överdosering skall symtomatisk understödjande terapi ges när detta är lämpligt, vilket bör inkludera EKG och övervakning av kaliumvärdena i blodet.

Farmakodynamik

Farmakodynamiska effekter

Riamet innehåller en fast kombination av 1:6 av artemeter och lumefantrin. Antiparasiteffekten av båda komponenterna angriper

födovakuolen hos malariaparasiten där de antas interferera med omvandlingen av hem, en toxisk intermediär som produceras under nedbrytning av hemoglobin, till det icke-toxiska malariapigmentet hemozoin. Lumefantrin förmodas interferera med polymeriseringsprocessen medan artemeter ger upphov till reaktiva metaboliter som ett resultat av interaktioner mellan dess peroxidbrygga och hemjärn. Både artemeter och lumefantrin utövar en sekundär effekt som innebär hämning av nukleinsyre- och proteinsynteserna i malariaparasiten.
Riamet har rapporterats ha kraftfull aktivitet när det gäller clearance av gametocyter.

År 2015 uppstod resistens mot artemisininer i Sydostasien. Studier med Riamet i denna region visade försenad parasitclearance (manifesterades som en högre andel patienter med parasitemi dag 3 efter inledningen av behandlingen), även om den totala effekten, mätt med utläkningsfrekvens efter 28 dagar, förblev hög (WHO 2014). I Afrika finns endast isolerade rapporter om försenad parasitclearence tillgängliga och en tydlig trend mot resistensutveckling observerades inte.

Behandling av akut okomplicerad *P.falciparum* malaria

Effekten av Riamet tabletter utvärderades för behandling av akut, okomplicerad malaria (definierad som symtomatisk *P.falciparum* malaria utan tecken och symtom på allvarlig malaria eller bevis på svikt i vitala organ) i fem 6-dosregimstudier och en studie som jämför 6-dosregimen mot 4-dosregimen. Utgångsvärdet (baseline) för parasitdensitet sträckte sig från 500/µL – 200000/µL (0,01% till 4% parasitemi) hos majoriteten av patienterna. Studierna utfördes i

annars friska, delvis immuna eller icke-immuna vuxna och barn (≥5kg i kroppsvikt) med okomplicerad malaria i Thailand, subsahariska Afrika, Europa och Sydamerika.
Effektmått bestod av:

- 28 dagars utläkningsfrekvens, proportionen av patienter med ett clearance av asexuella parasiter inom 7 dagar utan nya utbrott vid dag 28.
- parasitclearance-tid (PCT), definierat som tiden från första dos till det första totala och fortsatta försvinnandet av asexuella parasiter som fortsätter ytterligare 48 timmar
- feberclearance-tid (FCT), definierat som tiden från första dos till första gången som kroppstemperaturen går under 37,5ºC och kvarstår under 37,5ºC i ytterligare minst 48 timmar (enbart för patienter med en utgångstemperatur på >37,5ºC).

Den modifierade ITT-populationen (mITT) inkluderar alla patienter med diagnosbekräftad malaria som givits minst en dos av studieläkemedlet. Utvärderingsbara patienter är generellt alla patienter som haft en parasitologisk utvärdering dag 7 och dag 28 eller som upplevt sviktande behandlingsresultat vid dag 28.
Resultaten presenteras i tabellen nedan:

Tabell 2 Kliniska effektresultat

Studienr	Ålder	Polymeras kedjereakt ion (PCR)-just erad 28 dagars utläkningsf	Median FCT[2] [25:e, 75:e percentile n]	Median PCT[2] [25:e, 75:e percentile n]	År/Studiepl ats

		rekvens[1] n /N (%) i utvärderingsbara patienter			
A025[4]	3-62 år	93/96 (96,9)	n[3]=59 35 timmar [20, 46]	n=118 44 timmar [22, 47]	1996-97 Thailand
A026	2-63 år	130/133 (97,7)	n[3]=87 22 timmar [19, 44]	NA	1997-98 Thailand
A028	12-71 år	148/154 (96,1)	n[3]=76 29 timmar [8, 51]	n=164 29 timmar [18, 40]	1998-99 Thailand
A2401	16-66 år	119/124 (96,0)	n[3]=100 37 timmar [18, 44]	n=162 42 timmar [34, 63]	2001-05 Europa, Colombia
A2403	2 månader-9 år	289/299 (96,7)	n[3]=309 8 timmar [8, 24]	n=310 24 timmar [24, 36]	2002-03 3 länder i Afrika
B2303[CT]	3 månader-12 år	403/419 (96,2)	n[3]=323 8 timmar [8, 23]	n=452 35 timmar [24, 36]	2006-07 5 länder i Afrika
B2303[DT]	3 månader-12 år	394/416 (94,7)	n[3]=311 8 timmar [8, 24]	n=446 34 timmar [24, 36]	2006-07 5 länder i Afrika

[1] Effektmått på utläkningsfrekvens baserat på mikroskopi av blodutstryk

[2] mITT population

[3] Endast för patienter som hade en kroppstemperatur på >37,5°C vid baseline

[4] Endast data från gruppen med 6-dosregimen under 60 timmar presenteras

[CT] –Riamet tabletter administrerade som krossade tabletter

[DT] –Riamet dispergerbara tabletter

Riamet är inte indicerat för, och har inte utvärderats vid, behandling av malaria orsakat av *P.vivax*, *P.malariae* eller *P.ovale*, även om några patienter i kliniska studier hade samtidig infektion med *P.falciparum* och *P.vivax* vid baseline. Hos 319 vuxna patienter i vilka gametocyter var närvarande var mediantiden för gametocytclearance med Riamet 96 timmar. Riamet är aktivt mot blodstadier av *Plasmodium vivax*, men inte aktivt mot hypnozoiter.

Pediatrisk population

Tre studier har utförts.

Studie A2403 utfördes i Afrika och innefattade 310 spädbarn och barn i åldrarna 2 månader till 9 år med en vikt på 5 kg till 25 kg, med en axillär temperatur på ≥37,5ºC. Resultat från 28 dagars utläkningsfrekvens (PCR-justerad), median parasitclearance-tid (PCT) och feberclearance-tid (FCT) är rapporterat i tabell 3 nedan.

Studie B2303 utfördes i Afrika och innefattade 452 spädbarn och barn i åldrarna 3 månader till 12 år med en vikt på 5 kg till <35 kg, med feber (≥37,5ºC axillär eller ≥38ºC rektal) eller som haft feber under de senaste 24 timmarna. Denna studie jämförde krossade tabletter och dispergerbara tabletter. Resultat från 28 dagars utläkningsfrekvens (PCR-justerad), median parasitclearance-tid

(PCT) och feberclearance-tid (FCT) för krossade tabletter är rapporterat i tabell 3 nedan.

Tabell 3 Klinisk effekt baserat på vikt för pediatriska studier

Studienr. Viktkategori	Median PCT[1] [25:e, 75:e percentilen]	PCR-justerad 28 dagars utläkningsfrekvens[2] n /N (%) i utvärderingsbara patienter
Studie A2403		
5 - <10 kg	24 timmar [24, 36]	145/149 (97,3)
10 - <15 kg	35 timmar [24, 36]	103/107 (96,3)
15 -25 kg	24 timmar [24, 36]	41/43 (95,3)
Studie B2303[CT]		
5 - <10 kg	36 timmar [24, 36]	65/69 (94,2)
10 - <15 kg	35 timmar [24, 36]	174/179 (97,2)
15 -<25 kg	35 timmar [24, 36]	134/140 (95,7)
25-35 kg	26 timmar [24, 36]	30/31 (96,8)

[1] mITT population

[2] Effektmått på utläkningsfrekvens baserat på mikroskopi av blodutstryk

[CT] Riamet tabletter administrerade som krossade tabletter

Studie B2306 var en enarmad, öppen, multicenterstudie utförd på 20 spädbarn i Afrika, Benin och Burkina Faso för att utvärdera effekten, säkerheten och farmakokinetiken av dispergerbara tabletter hos spädbarn i åldern >28 dagar och <5 kg kroppsvikt, som behandlades med en dispergerbar tablett (20 mg artemeter /

120 mg lumefantrin) två gånger dagligen i tre dagar och följdes upp i sex veckor (huvuduppföljning) och vid 12 månaders ålder (långsiktig uppföljning).

Dispergerbara tabletter tolererades väl med rapporterade biverkningar av mild till måttlig svårighetsgrad. I populationen per protokoll (per protocol) var PCR-korrigerad utläkningsfrekvens vid dag 28 och 42 100% (95% CI: 79,4, 100). För viktiga exponeringsresultat, se avsnitt Farmakokinetik. Även om neurotoxicitet inte observerades hos patienterna i studie B2306, har artemeter associerats med neurotoxicitet i studier på råttor och hundar, se Prekliniska uppgifter .

Förlängt QT/QTc-intervall:

Vuxna och barn med malaria

För information om risk för förlängt QT/QTc-intervall, se Varningar och försiktighet.

Friska vuxna
I en parallellgruppsstudie på friska frivilliga vuxna som inkluderade kontrollgrupperna placebo och moxifloxacin (n=42 per grupp) associerades administrering av Riamet enligt 6-dosregim med förlängt QTcF-intervall. Medelförändringen 68, 72, 96 och 108 timmar efter första dosen jämfört med utgångsvärdet (baseline) var 7,45; 7,29; 6,12 respektive 6,84 ms. Vid 156 och 168 timmar efter första dosen var förändringen av QTcF jämfört med utgångsvärdet inte skiljt från noll. Ingen individ hade en ökning >30 ms jämfört med utgångsvärdet eller en absolut ökning >500 ms. Moxifloxacin associerades med en ökning av QTcF 12 timmar

efter en endosadministrering jämfört med placebo och med en maximal förändring med 14,1 ms 1 timme efter dosintag.

I populationen vuxna/ungdomar som ingått i kliniska studier fick 8 patienter (0,8%) som fått Riamet ett QTcB >500 ms och 3 patienter (0,4%) ett QTcF >500ms. Förlängning av QTcF-intervall >30 ms observerades hos 36% av patienterna.

I kliniska studier utförda på barn med 6-dosregim hade inga patienter post-baseline QTcF >500ms medan 29,4% hade QTcF-ökning från utgångsvärdet >30ms och 5,1% >60ms. I kliniska studier utförda på vuxna och ungdomar med 6-dosregim, rapporterades post-baseline QTcF-förlängning på >500ms hos 0,2% av patienterna medan QTcF-ökning från utgångsvärdet >30ms rapporterades hos 33,9% och >60ms hos 6,2% av patienterna.

I populationen spädbarn/barn som ingått i kliniska studier fick 3 patienter (0,2%) ett QTcB >500 ms. Inga patienter fick QTcF >500ms. Förlängning av QTcF-intervall >30ms observerades hos 34% av barn som vägde 5-10 kg, hos 31% av barn som vägde 10-15 kg, hos 24% av barn som vägde 15-25 kg och hos 32% av barn som vägde 25-35 kg.

Farmakokinetik

Den farmakokinetiska beskrivningen av Riamet begränsas av avsaknaden av en intravenös beredning och den mycket höga inter- och intraindividuella variabiliteten av koncentrationen av artemeter och lumefantrin i plasma och därav härledda farmakokinetiska parametrar (AUC, C_{max}).

Absorption

Artemeter absorberas ganska snabbt och dihydroartemisinin, den aktiva metaboliten av artemeter, förekommer snabbt i systemcirkulationen och en koncentrationstopp i plasma av båda substanserna uppnås ungefär 2 timmar efter intag. Medelvärdena för C_{max} och AUC av artemeter hos icke fastande friska vuxna varierade mellan 60,0-104 ng/ml respektive 146-338 ng•h/ml efter intag av en endos Riamet om 80 mg artemeter/480 mg lumefantrin. Medelvärdena för C_{max} och AUC av dihydroartemisinin varierade mellan 49,7-104 ng/ml och 169-308 ng•h/ml. Absorption en av lumefantrin, ett höggradigt lipofilt ämne, börjar efter en fördröjning på upp till 2 timmar, med koncentrationstopp i plasma (medelvärde 5,10-9,80 µg/ml) cirka 6-8 timmar efter intagen dos. Medelvärdet för AUC av lumefantrin varierade mellan 108 och 243 µg•h/ml. Föda ökar absorptionen av både artemeter och lumefantrin: hos friska frivilliga ökar den relativa biotillgänglighet en av artemeter mer än två gånger och för lumefantrin 16 gånger jämfört med fastande förhållanden när Riamet intogs efter en fettrik måltid.

Föda har också visats öka absorptionen av lumefantrin hos patienter med malaria, dock i mindre utsträckning (ungefär två gånger), sannolikt beroende på det lägre fettinnehållet i föda som intas av akut sjuka patienter. Födointeraktionsdata tyder på att absorptionen av lumefantrin under fastande förhållanden är mycket dålig (om man antar att absorptionen efter en fettrik måltid är 100% skulle andelen absorberat under fastande förhållanden vara <10% av dosen). Patienter skall därför uppmanas att ta medicinen tillsammans med normalt födointag så snart föda tolereras.

Distribution

Artemeter och lumefantrin är båda höggradigt bundna till humana serumproteiner *in vitro* (95,4 % respektive 99,7 %). Dihydroartemisinin är även bundet till humant serumprotein (47-76%).

Metabolism

Artemeter metaboliseras snabbt och fullständigt (uttalad förstapassagemetabolism) både *in vitro* och hos människa. Humana levermikrosomer metaboliserar artemeter till den biologiskt aktiva huvudmetaboliten dihydroartemisinin (demetylering), huvudsakligen genom isoenzym CYP3A4/5. Denna metabolit har också detekterats hos människa *in vivo*.

Glukuronidering av dihydroartemisinin katalyseras huvudsakligen av UGT1A9 och UGT2B7.

Dihydroartemisin omvandlas sedan till inaktiva metaboliter.

Farmakokinetiken för artemeter hos vuxna är tidsberoende. Vid upprepad administrering av Riamet minskade plasmanivåerna av artemeter betydligt medan nivåerna av den aktiva metaboliten (dihydroartemisin) ökade, dock inte statistiskt signifikant. AUC -kvoten dag 3/dag 1 för artemeter var mellan 0,19 och 0,44 och för dihydroartemisinin mellan 1,06 och 2,50. Detta tyder på en inducering av det enzym som står för metabolismen av artemeter. Artemeter och dihydroartemisinin har en svagt inducerande effekt på CYP3A4-aktiviteten. Kliniska belägg för inducering överensstämmer med *in vitro*-data beskrivet i Interaktioner.

Lumefantrin N-debutyleras, i huvudsak via CYP3A4, i humana levermikrosomer. *In vivo* hos djur (hundar och råttor) sker

glukuronidering av lumefantrin direkt efter oxidativ biotransformation. Hos människa ökade exponeringen för lumefantrin vid upprepad administrering av Riamet över en 3-dagars behandlingsperiod, vilket överensstämmer med en långsam elimination av substansen (se Farmakokinetik, Elimination). Den systemiska exponeringen för metaboliten desbutyllumefantrin, för vilken den antiparasitära effekten *in vitro* är 5-8 gånger högre än den för lumefantrin, var mindre än 1% av exponeringen för det oförändrade läkemedelet.
Det finns ingen data rörande desbutyllumefantrin specifikt från en afrikansk population. *In vitro* hämmar lumefantrin signifikant aktiviteten av CYP2D6 vid terapeutiska plasmakoncentrationer (se Kontraindikationer och Interaktioner).

Eliminering

Artemeter och dihydroartemisinin elimineras snabbt från plasma med en terminal halveringstid på cirka 2 timmar. Lumefantrin elimineras mycket långsamt med en halveringstid för eliminering på 2 till 6 dagar. Demografiska karakteristiska såsom kön och vikt förefaller inte ha någon kliniskt relevant effekt på Riamets farmakokinetiska egenskaper.

Begränsade data avseende utsöndring i urin finns tillgängliga för människa. Hos 16 friska frivilliga återfanns varken lumefantrin eller artemeter i urin efter administrering av Riamet och endast spår av dihydroartemisin detekterades (utsöndring av dihydroartemisinin i urin uppmättes till mindre än 0,01% av artemeter-dosen).

Hos djur (råtta och hund), återfanns inte artemeter i oförändrad form i feces och urin på grund av dess snabba och omfattande förstapassagemetabolism, men flera metaboliter (delvis

oidentifierade) har påvisats i feces, galla och urin. Lumefantrin utsöndrades oförändrat i feces och endast som spår i urin. Metaboliter av lumefantrin eliminerades via gallan/feces.

Dosproportionalitet

Inga specifika dosproportionalitetsstudier har utförts. Begränsad data tyder på en dosproportionell ökning av den systemiska exponeringen för lumefantrin vid en dubblering av Riamet dosen. Inga konkluderande data finns för artemeter.

Studier av biotillgänglighet / bioekvivalens

Systemisk exponering av lumefantrin, artemeter och dihydroartemisinin var likvärdig efter administrering av Riamet som dispergerbara tabletter och som krossade tabletter hos friska vuxna.
Systemisk exponering av lumefantrin var liknande efter administrering av Riamet-dispergerbara tabletter och intakta tabletter hos friska vuxna. Emellertid var exponeringen för artemeter och dihydroartemisinin signifikant lägre (20-35%) för den dispergerbara tabletten än för den intakta tabletten. Dessa fynd anses inte vara kliniskt relevanta för användning av de dispergerbara tabletterna i den pediatriska populationen eftersom tillräcklig effekt av Riamet dispergerbara tabletter visades i denna population. Den dispergerbara tabletten rekommenderas inte för vuxna.

Äldre

Inga specifika farmakokinetiska studier har utförts på äldre patienter. Det finns dock inga uppgifter som tyder på att dosering en till patienter över 65 år bör skilja sig från den till yngre vuxna.

Pediatrisk population

Hos barn med malaria var medelvärdet för C_{max} (CV%) av artemeter (uppmätt efter första dosen av Riamet) 223 (139%), 198 (90%) och 174 ng/ml (83%) för viktgrupperna 5-<15, 15-<25 respektive 25-<35 kg, jämfört med 186 ng/ml (67%) hos vuxna malariapatienter. Det associerade medelvärdet av Cmax för dihydroartemisinin (DHA) var 54,7 (108%); 79,8 (101%) och 65,3 ng/ml (36%), jämfört med 101 ng/ml (57%) hos vuxna malariapatienter. AUC för lumefantrin (medelvärdet i populationen efter sex doser Riamet) var 577, 699 och 1150 µg•h/ml hos barn med malaria för viktgrupperna 5-<15, 15-<25 respektive 25-<35 kg, jämfört med ett AUC-medelvärde på 758 µg•h/ml (87%) hos vuxna malariapatienter. Halveringstiden för artemeter och lumefantrin hos barn är inte känd.

Spädbarn som väger <5 kg
Studie B2306 (se Farmakodynamik) visade att Cmax för artemeter och DHA hos spädbarn med okomplicerad *P. falciparum* malaria med en kroppsvikt <5 kg och äldre än 28 dagar och som behandlades med artemeter/lumefantrin-dispergerbara tabletter var i genomsnitt 2 till 3 gånger högre än hos barn med en kroppsvikt ≥5 kg och barn upp till 12 år som behandlas med samma dos Riamet-tabletter. Den genomsnittliga Cmax för lumefantrin liknade den som observerades hos barn med en kroppsvikt ≥5 kg.

Ras/Etnicitet

Farmakokinetik för artemeter, DHA och lumefantrin i den japanska populationen visade sig vara förenlig med andra populationer.

Nedsatt lever- och njurfunktion

Inga specifika farmakokinetiska studier har gjorts på patienter med lever- eller njurinsufficiens eller på äldre patienter. Primär clearancemekanism av både artemeter och lumefantrin kan påverkas hos patienter med nedsatt leverfunktion. En kliniskt signifikant ökning av exponeringen för artemeter och lumefantrin och/eller deras metaboliter kan inte uteslutas hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion. Därför ska försiktighet iakttas vid dosering till patienter med gravt nedsatt leverfunktion. Baserat på att farmakokinetiska data hos 16 friska försökspersoner visat ingen eller obetydlig renal utsöndring av lumefantrin, artemeter och dihydroartemisinin, är dosjustering inte rekommenderad vid användning av Riamet hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Prekliniska uppgifter

Allmän toxicitet

De primära effekterna som observerades vid upprepad dosering i toxicitetsstudier, kunde sättas i samband med den förväntade farmakologiska effekten på erytrocyter åtföljt av ett sekundärt hematopoes svar.

Neurotoxicitet

Studier i hundar och råttor har visat att intramuskulära injektioner av artemeter resulterat i hjärnlesioner. Förändringar som observerats främst i hjärnstamskärnor inkluderade kromatolys, eosinofil cytoplasmatisk granulation, sfäroider, apoptos och mörka neuroner. Lesionerna observerades i råttor som doserats i minst 7 dagar och hundar i minst 8 dagar men lesioner observerades inte efter kortare perioder med intramuskulär behandling eller efter oral dosering. Den uppskattade artemeter 24 timmars AUC efter 7 dagars dosering på en nivå där man inte observerat effekt är omkring 7 gånger större eller mer än den uppskattade artemeter

24 timmars AUC hos vuxen människa. Hörseltröskeln påverkades vid 20dB efter oral administrering av artemeter hos hundar vid en dos på omkring 29 gånger den högsta kliniska dosen av artemeter (160 mg/dag) baserat på jämförelser av kroppsyta. De flesta biverkningar i nervsystemet i studierna på 6-dosregimen var milda i intensitet och hade gått tillbaka i slutet av studien.

Mutagenicitet
Artemeter och lumefantrin var inte genotoxiska/klastogenetiska baserad på *in vitro* och *in vivo*-test.

Karcinogenicitet
Inga karcinogenicitetsstudier har utförts.

Reproduktionstoxicitetsstudier
Embryotoxicitet observerades hos råtta och kanin vid reproduktionstoxicitetsstudier med artemeter, ett derivat till artemisinin. Artemisininer är kända för att vara embryotoxiska. Lumefantrin ensamt visade inga tecken på reproduktion- eller utvecklingstoxicitet vid doser på upp till 1000 mg/kg/dag hos råttor och kaniner, doser som är minst 10 gånger högre än den dagliga dosen hos människa baserat på kroppsytejämförelser.

Reproduktionstoxicitetsstudier utförda med artemeter/lumefantrin kombination gav maternell toxicitet och ökad postimplantationsförlust hos råtta och kanin.
Artemeter visade en ökad postimplantationsförlust och teratogenicitet (en låg incidens av kardiovaskulära- och skelettmissbildningar) hos råtta och kanin. Den embryotoxiska

artemeter dosen hos råtta, ger exponering av artemeter och dihydroartemesin jämförbar med den som erhålls hos människa baserat på AUC.

Fertilitet
Administrering av artemeter-lumefantrin gav ändrad spermiemotilitet, onormala spermier, minskat bitestikelspermieantal, ökad testikelvikt och embryotoxicitet; andra reproduktiva effekter (minskat antal implantationer och livsdugliga embryon, ökad pre-implantatorisk förlust) observerades också. Nivån där man inte sett några biverkningar på fertiliteten var 300 mg/kg/dag. Relevansen av detta fynd i människa är okänd.

Juvenila toxicitetsstudier
En studie genomfördes för att undersöka neurotoxiciteten av oral artemeter i juvenila råttor Mortalitet, kliniska tecken och minskningar av kroppsviktsparametrar inträffade mest tydligt hos yngre råttor. Trots den systemiska toxiciteten som noterats, så gav artemeter ingen effekt på något av de funktionella testerna som genomfördes och det fanns inga bevis på en direkt neurotoxisk effekt hos juvenila råttor.
Väldigt unga djur är mer känsliga för den toxiska effekten av artemeter än vuxna djur. Det är ingen skillnad i känslighet hos något äldre djur jämfört med vuxna djur. Kliniska studier har fastställt säkerheten vid administrering av artemeter och lumefantrin till patienter som väger 5 kg eller mer.

Kardiovaskulär säkerhet - farmakologi
Vid toxicitetsstudier gjorda på hundar vid doser ≥600 mg/kg/dag, vilket var högre doser än vad som avsetts ges till människa, förelåg vissa tecken på förlängning av QTc-intervallet (säkerhetsmarginal

på 1,3 till 2,2 gånger för artemeter baserat på beräknad fri Cmax). In vitro hERG analyser visade en säkerhetsmariginal på >100 för artemeter och dihydroartemisinin. hERG IC50 var 8.1 µM för lumefantrine och 5.5 µM för metaboliten desbutyl.

Baserat på tillgängliga prekliniska data kan man inte utesluta en potential för QTc-förlängning i människa. För effekt i människa se Kontraindikationer, Varningar och försiktighet och Farmakodynamik .

Innehåll

1 tablett innehåller 20 mg artemeter och 120 mg lumefantrin. Hjälpämnen: polysorbat 80, hypromellos, mikrokristallin cellulosa, kolloidal kiseldioxid, kroskarmellosnatrium och magnesiumstearat.

Blandbarhet

Ej relevant.

Miljöpåverkan

Artemeter

Miljörisk: Användning av artemeter har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.
Nedbrytning: Artemeter är potentiellt persistent.
Bioackumulering: Artemeter har hög potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

PEC (µg/L) = $(A*10^9*(100-R))/(365*P*V*D*100) = 1.37*10^{-6} * A * (100 - R) = 1.37*10^{-6} * 0.10032 * 100 = 0.000014$ µg/L = 0.014 ng/L

Where:
A = 0.10032 kg artemeter (total sold amount API in Sweden year 2022, data from IQVIA).
R = 0 % removal rate (due to loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation) = 0, if no data is available.
P = number of inhabitants in Sweden = $10 *10^6$
V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default) (ECHA 2008)
D = factor for dilution of waste water by surface water flow = 10 (ECHA default) (ECHA 2008)

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Ecotoxicological studies

Algae (Selenastrum capricornutum) (92/69/EC (L383) C.3) (ARC Laboratories Study NOV269)*:*
EC50 72 h (growth rate) = 0.33 mg/L
Crustacean (Daphnia magna):
Acute toxicity
EC50 48 h (immobilisation) = 49.0 mg/L (92/69/EC (L383) C.2) (Novartis Services AG Report No N 135 14)

Fish:
Acute toxicity (*Brachydanio rerio,* zebra fish)
LC50 96 h (mortality) = 17.0 mg/L (92/69/EC (L383) C.1) (Novartis Services AG Report No N 135 04)

Other ecotoxicity data:

Bacterial respiration inhibition

EC_{50} 3h > 1000.0 mg/L (activated sludge respiration inhibition) (OECD209) (Novartis Services AG Report No N 135 05)

PNEC derivation:

PNEC = 330 ng/L

PNEC (µg/L) = lowest EC_{50}/1000, where 1000 is the assessment factor used if three acute toxicity studies from three trophic levels are available. The growth rate inhibition in green algae has been used to derive the PNEC for artemether.

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

PEC/PNEC = 0.014 ng/L ng/L / 330.0 ng/L = 0.000042, i.e. PEC/PNEC ≤ 0.1 which justifies the phrase "Use of artemether has been considered to result in insignificant environmental risk."

Degradation

Biotic degradation

Ready degradability:

8.0 % degradation in 28 days, not readily biodegradable (OECD302C). (Novartis Services AG Report No N 135 10)

Justification of chosen degradation phrase:

Artemether does not pass the criteria for ready biodegradation. Therefore, it can be classified as Artemether is potentially persistent.

Bioaccumulation

Partitioning coefficient:

Log P_{ow} = 4.4 (92/69/EC (L383) Part A.8) (ARC Laboratories Study NOV265)

Justification of chosen bioaccumulation phrase:

As log P_{ow} > 4, the following statement is used for artemether:

Artemether has high potential for bioaccumulation.

Excretion (metabolism)

In healthy volunteers, artemether was not found in urine after administration of Coartem/Riamet. (Novartis Core data sheet, Version 2.0).

PBT/vPvB assessment

As no chronic environmental toxicity data is available no definitive assessment of the T criteria can be made. Toxicity to aquatic species has been found in acute toxicity studies, but cannot be used to assess the PBT criteria.

References

- ECHA 2008, European Chemicals Agency. 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment. http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/informa
- ARC Laboratories Study NOV269. "ARTEMETHER": Algae (Selenastrum capricornutum) Growth Inhibition Test. 07 September 2005.
- Novartis Services AG Report No N 135 14. Acute toxicity of Artemether for *Daphnia magna*. 10 October 1997

- Novartis Services AG Report No N 135 04. Acute toxicity of Artemether for Zebra-fish. 10 October 1997
- Novartis Services AG Report No N 135 05. Bacteria Toxicity of Artemether. 13 November 1997

- Novartis Services AG Report No N 135 10. Inherent Biodegradability of Artemether. 11 December 1997
- ARC Laboratories Study NOV265. "Artemether": Partition Coefficient n-Octanol/Water. 06.09.2005

- Novartis Core data sheet on Coartem®, Version 2.0. 27 February 2017.

Lumefantrin

Miljörisk: Användning av lumefantrin har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.
Nedbrytning: Lumefantrin är potentiellt persistent.
Bioackumulering: Lumefantrin har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Detailed background information

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

PEC (µg/L) = (A*10^9*(100-R))/(365*P*V*D*100) = 1.5*10^{-6} * A * (100 –R) = 1.5*10^{-6} * 1.01952 kg * 100
PEC = 0.000153 µg/L
Where:
A = 1.01952 kg (total sold amount API in Sweden year 2018, data from IQVIA).
R = 0 % removal rate (due to loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation) = 0 if no data is available.
P = number of inhabitants in Sweden = 9 *10^6
V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default) (ECHA 2008)
D = factor for dilution of waste water by surface water flow = 10 (ECHA default) (ECHA 2008)

Water solubility:

0.01 g/L (at 20°C, method unknown) (BASF Safety Data Sheet, 2006)

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Ecotoxicological studies

Algae (Selenastrum capricornutum) (OECD 201) (Report No. 95G060)*:*
EC50 72 h (growth rate) > 30.7 mg/L (highest concentration tested due to limited water solubility)

Crustacean (Daphnia magna):
Acute toxicity
EC50 48 h (immobilisation) > 15.0 mg/L (highest concentration tested due to limited water solubility) (OECD 202) (Report No. 95N033)

Fish:
Acute toxicity (*Oncorhynchus mykiss,* rainbow trout)
LC50 96 h (mortality) > 5.0 mg/L (highest concentration tested due to limited water solubility) (OECD 203) (Report No. 95R027)

Other ecotoxicity data:
Bacterial respiration inhibition
EC_{50} > 24.5 mg/L (activated sludge respiration inhibition, highest concentration tested due to limited water solubility) (method unknown) (Report No. 95G061)

PNEC derivation:
PNEC = 5.0 µg/L
PNEC (µg/L) = lowest EC_{50}/1000, where 1000 is the assessment factor used if three acute toxicity studies from three trophic levels are available. As no toxicity was observed in any of the three species tested up to the limit of water solubility, the lowest limit concentration is used to calculate the PNEC, i.e. 5.0 mg/L for fish.

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)
PEC/PNEC = 0.000153 µg/L / 5.0 µg/L = 0.0000306, i.e. PEC/PNEC ≤ 0.1 which justifies the phrase "Use of lumefantrine has been considered to result in insignificant environmental risk."

Degradation
Biotic degradation
Ready degradability:
4.0 % degradation in 29 days, not readily biodegradable (OECD301B). (Report No. 95G061)

Justification of chosen degradation phrase:
Lumefantrine does not pass the criteria for ready biodegradation. Therefore, it can be classified as ‘Lumefantrine is potentially persistent.’

Bioaccumulation

Partitioning coefficient:
Log P_{ow} = 2.29 – 3.52 (experimentally determined) (Kotila et al. 2013)
An aliquot (2 mi of 0.2 mg/ml) of lumefantrine in *n*-octanol was placed in a separatory funnel and partitioned with water (200 ml) once, twice (100 ml + 100 mi) and four times (50 mi + 50 ml + 50 ml + 50 ml). 100 inversions were made and the solution was allowed to settle for 45 minutes for separation of the two layers. The n-octanol phase was analysed spectrophotometrically while the drug in water layer was obtained by difference as the levels were below detection limit in UV. Partition coefficient, log P, was calculated as concentration of lumefantrine in n-octanol divided by concentration of lumefantrine in water. All determinations carried out in this study were done in quadruplicates and at room temperature (27ºC).

Justification of chosen bioaccumulation phrase:
As log P_{ow} < 4, the following statement is used for lumefantrine: ‘Lumefantrine has low potential for bioaccumulation.’

Excretion (metabolism)

Lumefantrine is N-debutylated, mainly by CYP3A4, in human liver microsomes. *In vivo* in animals (dogs and rats), glucuronidation of lumefantrine takes place directly and after oxidative biotransformation. In healthy volunteers, lumefantrine was not

found in urine after administration of Coartem/Riamet. (Novartis Core data sheet, Version 2.1).

PBT/vPvB assessment

While lumefantrine fulfils the screening criteria for a persistent substance, the screening criteria for B is not fulfilled. Therefore, lumefantrine cannot be considered as a potential PBT substance.

References

- ECHA 2008, European Chemicals Agency. 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment. http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/informa
- BASF Safety Data Sheet, 2006. BASF Sicherheitsdatenblatt gemäss 91/155/EWG. Version 1.0. Lumefantrine. 19.07.2006
- Ecotoxicology department, Ciba-Geigy Crop Protection AG, Report No. 95G060. Growth inhibition test of Benflumentol (CGP 56695) to green algae (*Selenastrum capricornutum*) under static conditions. 11 July 1996
- Ecotoxicology department, Ciba-Geigy Crop Protection AG, Report No. 95N033. Acute toxicity test of CGP 56695 (Benflumetol) to the Cladoceran *Daphnia magna* STRAUS under static conditions. 29 November 1996
- Ecotoxicology department, Ciba-Geigy Crop Protection AG, Report No. 95R027. Acute toxicity test of CGP 56695 (Benflumetol) to rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) in the static system. 20 February 1996
- Ecotoxicology department, Ciba-Geigy Crop Protection AG, Report No. 95G061. 18 April 1996
- Ecotoxicology department, Ciba-Geigy Crop Protection AG, Report No. 95G061. Report on the test for ready

biodegradability of Benflumetol (CGP 56695) in the carbondioxide evolution test. 18 April 1996
- OA Kotila et al., Experimental determination of the physiochemical properties of lumefantrine. Afr. J. Med. med Sci. (2013) 42, 209-214.
- Novartis Core data sheet on Coartem®, Version 2.1. 02 July 2018.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet
2 år.

Särskilda förvaringsanvisningar
Förvaras vid högst 30°C.

Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering
För behandling av barn och spädbarn ska förpackning om 24 tabletter förskrivas. Förskrivande läkare och apotekspersonal ska instruera förälder eller vårdnadshavare om hur man ska dosera barnet samt upplysa om att ett varierande antal tabletter (beroende på barnets kroppsvikt) krävs för en komplett behandling. Alla tabletter i en förpackning behöver därför inte alltid användas. Efter en behandling ska kvarvarande tabletter kasseras eller lämnas tillbaka till apoteket.

Förpackningsinformation

Tablett 20 mg/120 mg (ljusgul, rund tablett präglade NC på ena sidan och CG på den andra)
24 styck blister, 334:38, F