

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Riamet 20 mg/120 mg tablett

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 20 mg artemeter och 120 mg lumefantrin.
För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELFORM

Tablett

Ljusbult, rund tablett präglade "NC" på ena sidan och "CG" på den andra.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska 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.

4.2 Dosering och administreringsätt

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 5.1 och 5.2.

Äldre

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

Administreringsätt

Tabletter för oralt bruk.

För att öka absorptionen skall Riamet tas tillsammans med föda eller mjölkprodukt (se avsnitt 5.2). 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 tablett/tabletterna krossas.

4.3 Kontraindikationer

Riamet är kontraindicerat för:

- Patienter med känd överkänslighet mot de aktiva substanserna eller något av hjälpämnen som anges i avsnitt 6.1.
- Patienter med allvarlig malaria enligt WHO:s 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 vänsterkammarens 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 acidosis; nedsatt njurfunktion; hyperlaktatemi; hyperparasitemi).

4.4 Varningar och försiktighet

Riamet rekommenderas inte under första trimestern av graviditeten om andra lämpliga och effektiva antimalariamedel finns tillgängliga (se avsnitt 4.6).

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 avsnitt 4.5) 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 avsnitt 4.5).

Om Riamet ges efter administrering av meflokin, rekommenderas att patienten följs noggrant vad gäller födointag (se avsnitt 4.5)

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 avsnitt 4.5)

Liksom andra malarialäkemedel (t ex halofantrin, kinin och kinidin) kan Riamet orsaka förlängning av QT-intervallet (se avsnitt 5.1).

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 avsnitt 4.5 och 5.2).

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 avsnitt 4.5).

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 iaktas vid dosering till patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2). 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".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga 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 avsnitt 4.3).

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 avsnitt 4.3 och 5.2).

Interaktion med starka inducerare av CYP3A4 såsom rifampin

Oral administrering av rifampin (600 mg dagligen), en stark CYP3A4 inducerare, med Riamet tablett (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 avsnitt 4.3). 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 avsnitt 4.4)

Säkerhets- och effektdata är begränsad och därför skall Riamet ej ges samtidigt med andra malarialäkemedel såvida det inte finns något annat behandlingsalternativ (se avsnitt 4.4).

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 avsnitt 4.4).

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 avsnitt 4.3 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 avsnitt 4.4).

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 avsnitt 4.4).

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-enzym

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 avsnitt 4.4 och 5.2).

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 avsnitt 4.4 och 4.6).

Läkemedel-mat/dryck interaktioner

Riamet ska tas med fettrik mat eller dryck såsom mjölk då absorptionen av både artemeter och lumefantrin är ökad (se avsnitt 4.2).

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.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

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 avsnitt 4.4).

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 avsnitt 5.3).

Riamet rekommenderas inte under första trimestern av graviditeten om andra lämpliga och effektiva malariamedel finns tillgängliga (se avsnitt 4.4). 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 avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 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 ($\geq 1/10$)

Vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$)

Mindre vanliga ($\geq 1/1000$ till $< 1/100$)

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ 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, bröstorg 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 administreringsstället		
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 (se detaljer nedan):

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

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

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Malariamedel, blodschizonticid, ATC-kod: P01BF01

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 (manifestades 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 parasitclearance 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.

Effektmaß 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 37,5°C och kvarstår under 37,5°C i ytterligare minst 48 timmar (enbart för patienter med en utgångstemperatur på >37,5°C).

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 kedjereaktion (PCR)-justerad 28 dagars utläkningsfrekvens ¹ n/N (%) i utvärderingsbara patienter	Median FCT ² [25:e, 75:e percentilen]	Median PCT ² [25:e, 75:e percentilen]	År/Studieplats
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.

Pediatrik 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 $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$. 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 ($\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ axillär eller $\geq 38^{\circ}\text{C}$ 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 pediatrika studier

Studienr. Viktkategori	Median PCT¹ [25:e, 75:e percentilen]	PCR-justerad 28 dagars utläkningsfrekvens² 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 5.2. Även om neurotoxicitet inte observerades hos patienterna i studie B2306, har artemeter associerats med neurotoxicitet i studier på råttor och hundar, se avsnitt 5.3.

Förlängt QT/QTc-intervall:

Vuxna och barn med malaria

För information om risk för förlängt QT/QTc-intervall, se avsnitt 4.4.

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.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Den farmakokinetiska beskrivningen av Riamet begränsas av avsaknaden av en intravenös beredning och den mycket höga inter- och intraindividuell 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. Absorptionen 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 biotillgängligheten 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 fetthinnehållet 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.

Dihydroartemisinin 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 (dihydroartemisinin) 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 avsnitt 4.5.

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 avsnitt 5.2 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 läkemedlet.

Det finns ingen data rörande desbutyllumefantrin specifikt från en afrikansk population. *In vitro* hämmar lumefantrin signifikant aktiviteten av CYP2D6 vid terapeutiska plasmakoncentrationer (se avsnitt 4.3 och 4.5).

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 dihydroartemisinin 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 tablettens än för den intakta tablettens. Dessa fynd anses inte vara kliniskt relevanta för användning av de dispergerbara tabletterna i den pediatrika populationen eftersom tillräcklig effekt av Riamet dispergerbara tabletter visades i denna population. Den dispergerbara tablettens rekommenderas inte för vuxna.

Äldre

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

Pediatrik 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 C_{max} 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 avsnitt 5.1) visade att C_{max} 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 C_{max} 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.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Allmän toxicitet

De primära effekterna som observerades vid upprepad dosering i toxicitetsstudier, kunde sättas i samband med den förväntade farmakologiska effekten på erythrocyter åtföljt av ett sekundärt hematopoies 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 kroppsytta. 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 baserat på *in vitro* och *in vivo*-test.

Karcinogenicitet

Inga karcinogenicitetsstudier har utförts.

Reproduktionstoxicitetsstudier

Embryotoxicitet observerades hos råttor 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 kroppsyttejämförelser.

Reproduktionstoxicitetsstudier utförda med artemeter/lumefantrin kombination gav maternell toxicitet och ökad postimplantationsförlust hos råttor och kanin.

Artemeter visade en ökad postimplantationsförlust och teratogenicitet (en låg incidens av kardiovaskulära- och skelettmisbildningar) hos råttor och kanin. Den embryotoxiska artemeter dosen hos råttor, ger exponering av artemeter och dihydroartemesin jämförbar med den som erhålls hos människa baserat på AUC.

Fertilitet

Administrering av artemeter-lumefantrin gav ändrad spermimotoilitet, 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 kroppsviktsp parametrar 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 C_{max}). *In vitro* hERG analyser visade en säkerhetsmarginal på >100 för artemeter och dihydroartemesinin. hERG IC₅₀ var 8.1 μ M för lumefantrine och 5.5 μ M för metaboliten desbutyl.

Baserat på tillgängliga prekliniska data kan man inte utesluta en potential för QTc-förlängning i människa. För effekt i människa se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.1.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Polysorbat 80, hypromellos, mikrokristallin cellulosa, kolloidal kiseldioxid, kroskarmellosnatrium och magnesiumstearat.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30°C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Tryckförpackning av PVC/PE/PVDC/aluminium.

Förpackningar om 24 tabletter.

Det finns ingen speciell förpackning för barn eller spädbarn. Förpackning om 24 tabletter kan användas till denna patientgrupp och förälder eller vårdnadshavare ska ges nödvändig information (se avsnitt 6.6).

6.6 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.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Novartis Sverige AB

Box 1218

164 28 Kista

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

16557

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2001-01-26 / 2009-11-29

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2020-12-04