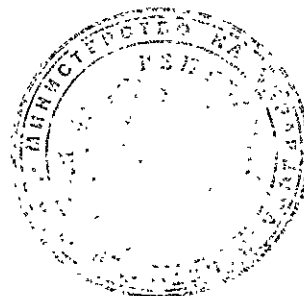


RIAMET™
[РИАМЕТ™]

Кратка характеристика на продукта

Автори	Д-р Thomas Hasmann, Д-р Andreas Meyer
Вид на документа:	Приложение към разрешението за употреба
Версия на документа:	Окончателна
Дата на издаване:	21 април 1998 г.
Брой страници:	11

Собственост на Novartis Pharma AG
Конфиденциално
Забранено за използване, разгласяване, публикуване или разпространяване
без съгласието на Novartis Pharma AG



1. **НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

RIAMET™

2. **КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Активни вещества:

Artemether

(3R, 5aS, 6R, 8aS, 9R, 10S, 12R, 12aR)-декахидро-10-метокси-3,6,9-триметил-3,12-епокси-12Н-пиранол [4,3-*j*] -1,2-бензодиоксепин) и

Lumefantrine

2-дибутиламино-1-[2, 7-дихлоро-9-(4-хлоробензидилен)-9Н-флуорен-4-ил]-етанол.

Artemether е съответния лактон, получен от естественото вещество артемизинин.

Lumefantrine представлява синтетична рацемична флуоренова смес.

Една таблетка съдържа 20 мг artemether и 120 mg lumefantrine.

3. **ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Таблетки

4. **КЛИНИЧНИ ДАННИ**

4.1. **Терапевтични показания**

Riamet™ е строго определена комбинация от артеметер и лумефантрин, която действа като кръвен шизонтоцид. Riamet е показан за:

Лечение, включително "готовност за спешно лечение на място" на възрастни и деца с инфекции, причинени от *Plasmodium falciparum* или смесени инфекции, включващи *P. falciparum*. Riamet е ефективен както срещу чувствителните, така и срещу резистентните форми на *P. falciparum*. Ето защо, той се препоръчва за лечение на малария, придобита в области, където паразитите са резистентни на другите антималярийни препарати.

4.2. **Дозировка и начин на приложение**

Болните с остра малария обикновено нямат апетит. Дозата може да се приеме с течности. Добре е болните да се насърчават да приемат нормално количество храна, веднага щом поносимостта им към храна се подобри, тъй като храната увеличава абсорбцията на артеметер и лумефантрин.

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11-2851/25.06.01	
605/27.03.01	<i>Клеу</i>



В случай на повръщане в рамките на 1 час след приема на лекарството, трябва да се вземе повторна доза.

Възрастни пациенти

Лечение:

Четири таблетки, приети наведнъж в момента на поставяне на диагнозата, след което същата доза се повтаря след 8, 24 и 48 часа (общият курс на лечение включва 16 таблетки).

Лечение в области с множествена лекарствена резистентност и при пациенти без имунитет:

В областите с множествена лекарствена резистентност към маларията (напр. Тайланд) и при пациенти без имунитет се препоръчва интензивен тридневен курс на лечение: 4 таблетки, приети наведнъж при поставяне на диагнозата, същата доза отново се повтаря след 8 часа, след което два пъти дневно в продължение на следващите два дни (общият курс на лечение включва 24 таблетки).

“Готовност за спешно лечение на място”:

Готовност за спешно лечение на място:

Повечето от туристите и пътуващите по работа, които нямат имунитет, получават незабавна медицинска помощ, ако има съмнения за малария. Съществува малък брой хора, изложени на риск от зараза, които не могат да получат тази помощ в рамките на 24 часа от началото на симптомите, защото се намират в изолирани местности, далече от медицински заведения. В тези случаи, лекарите изписват и препоръчват на пътуващите да носят със себе си Riamet, за да започнат самолечение (“готовност за спешно лечение на място”).

Препоръчва се тридневен интензивен курс на лечение: 4 таблетки, приети наведнъж при появата на симптомите; отново същата доза се повтаря след 8 часа, след което два пъти дневно в продължение на следващите два дни (общият курс на лечение включва 24 таблетки).

Деца

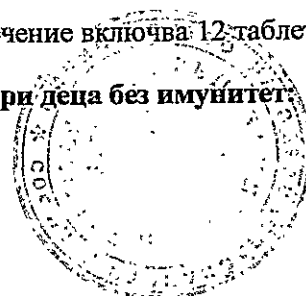
Лечение:

При телесно тегло 5- < 15 кг: една таблетка в момента на поставяне на диагнозата, после същата доза се повтаря след 8, 24 и 48 часа (общият курс на лечение включва 4 таблетки).

При телесно тегло 15- < 25 кг: 2 таблетки, приети наведнъж в момента на поставяне на диагнозата, после същата доза се повтаря след 8, 24 и 48 часа (общият курс на лечение включва 8 таблетки).

При телесно тегло 25- < 35 кг: 3 таблетки, приети наведнъж в момента на поставяне на диагнозата, после същата доза се повтаря след 8, 24 и 48 часа (общият курс на лечение включва 12 таблетки).

Лечение в области с множествена лекарствена резистентност и при деца без имунитет



В областите с множествена лекарствена резистентност към маларията (напр. Тайланд) и при деца без имунитет се препоръчва интензивен тридневен курс на лечение с 1 до 3 таблетки (в зависимост от телесното тегло), приети наведнъж в момента на поставяне на диагнозата, същата доза отново се повтаря след 8 часа, след което два пъти дневно в продължение на следващите два дни (общият курс на лечение съставлява 6, 12 или 18 таблетки в зависимост от телесното тегло).

При телесно тегло 10- < 15 кг: една таблетка в момента на поставяне на диагнозата, после същата доза се повтаря след 8 часа, след което два пъти дневно в продължение на следващите два дни (общият курс на лечение включва 6 таблетки).

При телесно тегло 15- < 25 кг: 2 таблетки, приети наведнъж в момента на поставяне на диагнозата, после същата доза се повтаря след 8 часа, след което два пъти дневно в продължение на следващите два дни (общият курс на лечение включва 12 таблетки).

При телесно тегло 25- < 35 кг: 3 таблетки, приети наведнъж в момента на поставяне на диагнозата, после същата доза се повтаря след 8 часа, след което два пъти дневно в продължение на следващите два дни (общият курс на лечение включва 18 таблетки).

“Готовност за спешно лечение на място”:

При необходимост от спешно лечение се препоръчва интензивен тридневен курс с 1, 2 или 3 таблетки (в зависимост от телесното тегло), приети наведнъж в момента, от който детето има оплаквания, същата доза отново се повтаря след 8 часа, след което два пъти дневно в продължение на следващите два дни (общият курс на лечение включва 6, 12 или 18 таблетки в зависимост от телесното тегло).

При телесно тегло 10- < 15 кг: една таблетка в момента, от който детето има оплаквания, после същата доза се повтаря след 8 часа, след което два пъти дневно в продължение на следващите два дни (общият курс на лечение включва 6 таблетки).

При телесно тегло 15- < 25 кг: две таблетки в момента, от който детето има оплаквания, после същата доза се повтаря след 8 часа, след което два пъти дневно в продължение на следващите два дни (общият курс на лечение включва 12 таблетки).

При телесно тегло 25- < 35 кг: три таблетки в момента, от който детето има оплаквания, после същата доза се повтаря след 8 часа, след което два пъти дневно в продължение на следващите два дни (общият курс на лечение включва 18 таблетки).

Пациенти в старческа възраст

Въпреки че не са провеждани специални проучвания, счита се, че не са необходими особени предпазни мерки или адаптиране на дозата при пациенти в старческа възраст.



Пациенти с бъбречни или чернодробни нарушения

Въпреки че не са провеждани специални проучвания, счита се, че за тези състояния не са необходими особени предпазни мерки или адаптиране на дозата.

Повечето от болните с остра малария имат в известна степен чернодробно увреждане. Няма разлика в нежеланите реакции на препарата при болните с чернодробно увреждане и при тези без подобно такова. Нещо повече, основните увреждания, представени чрез патологични чернодробни тестове, се подобряват при почти всички болни след лечение с Riamet.

Нови и повтарящи се инфекции при възрастни и деца

Данните при ограничен брой пациенти показват, че новите и повторни инфекции могат да се лекуват с втори курс Riamet. Проучвания *in-vitro*, включващи проби от болните с повтарящи се инфекции, не показват значително намаление на чувствителността на *P. falciparum* както към артемизин, така и към лумефантрин.

4.3. Противопоказания

Свръхчувствителност към активните съставки или към някой от ексципиентите.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Riamet не се прилага за лечение на церебрална малария или при друга тежка проява на усложнена малария, включително белодробен оток или бъбречна недостатъчност.

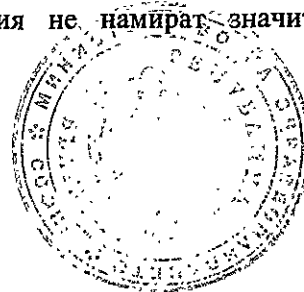
Известни са няколко антималярийни препарати, причиняващи удължаване на QT-интервала. Наблюдавано е лекостепенно удължаване на QT-интервала без клинични симптоми при болни, лекувани с Riamet главно в случаи на придружаваща дехидратация или електролитен дисбаланс. Не е намерена корелация между удължаването на QT-интервала и върховата плазмена концентрация при отделните пациенти.

По време на лечението болните, които дълго време не са имали апетит, трябва да се наблюдават отблизо, тъй като рискът от повторение на инфекцията нараства.

4.5. Взаимодействие с други лекарствени средства и други форми на взаимодействие

Не са провеждани специални проучвания сред доброволци за специфични лекарствени взаимодействия с Riamet. Не са наблюдавани опасни реакции в резултат на лекарствени взаимодействия по време на клиничното изпитване на Riamet. През това време повечето от болните са получавали антипиретици, антибиотици и заместителна терапия с течности и електролити.

Проучванията *in-vitro* с артемизин в терапевтична концентрация не намират значително взаимодействие с цитохром P450 ензими.



Установено е, че лумефантрин инхибира CYP2D6 *in vitro*. Това е от клинично значение за веществата с нисък терапевтичен индекс, за които се знае, че се метаболизират посредством този ензим (напр. невролептици и трициклични антидепресанти).

Възможността за нежелани реакции, влияещи на безопасността и ефективността на Riamet в резултат на лекарствени взаимодействия, е минимална, като се изхожда от краткия период на прилагане и широкия терапевтичен индекс.

4.6. Употреба по време на бременност и кърмене

Бременност

Не е проучена безопасността на артеметер и лумефантрин по време на бременност.

При изследванията върху репродуктивната токсичност при плъхове и зайци не са намерени доказателства за тератогенен ефект както на комбинацията, така и на отделните компоненти - артеметер и лумефантрин.

Въпреки че артемизинините са известни с ембриотоксичния си ефект сред животните, Riamet не показва ембриотоксичност при плъхове при дози ≤ 25 мг/кг. Артеметер, обаче, проявява токсично действие върху майката, ембриона и фетуса при доза 10 мг/кг при плъхове и доза 30 мг/кг при зайци.

Лечение с Riamet може да се предприеме, само ако очакваната полза за майката надхвърля риска за плода.

Кърмене

Няма данни за отделянето на съставките на Riamet чрез майчината кърма, затова употребата на Riamet по време на кърмене не може да бъде препоръчвана.

4.7. Ефект върху способността за шофиране и работа с машини

Болните, приемащи Riamet, трябва да бъдат предупредени, че са възможни оплаквания от световъртеж или умора/астения. В такива случаи не бива да шофират или да работят с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Обикновено честотата на съобщаваните нежелани реакции на Riamet, установена в клинични проучвания, е подобна или по-ниска от тази на други антималярийни препарати. Повечето от нежеланите реакции, наблюдавани в клиничните опити, се дължат по-скоро на заболяването, отколкото на Riamet, въпреки че някои от симптомите, които са част от нормалната клинична картина на острата малария, могат да бъдат причинени или екзацербирани от Riamet.

Най-честите нежелани реакции ($\geq 1\%$) при болни, лекувани с Riamet, за които се предполага причинна връзка, са:

Централна нервна система



Нарушения на съня, главоболие, замайване.

Сърдечно-съдова система

Сърцебиене.

Храносмилателна система

Коремни болки, анорексия, диария, повръщане, гадене.

Кожа и кожни придатъци

Сърбеж, обриви.

Дихателна система

Кашлица.

Кости и мускули

Ставни и мускулни болки.

Други

Астения, умора.

Riamet не променя хематологичните и клиничко-лабораторните показатели.

4.9. Предозиране

В случаите на предполагаемо предозиране на лекарството, се провежда съответното симптоматично и поддържащо лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група

Кръвен шизонтоцид.

Фармакодинамични ефекти

Riamet се състои от две съставки - артемтер и лумефантрин - в строго фиксирано съотношение, съответно 1:6. Мястото на антипаразитното действие и на двата компонента е хранителната вакуола на маларийния паразит. Смята се, че тук те се намесват в превръщането на токсичния междинен продукт - хем (получен в резултат на разграждане на хемоглобина) в нетоксичния хемозин (малариев пигмент). Смята се, че лумефантрин се намесва в процеса на полимеризация, докато артемтер генерира реактивни метаболити, образувани в резултат на взаимодействието между неговия пероксиден мост и желязото на хема. И двете съставки - артемтер и лумефантрин - оказват и втори ефект, включващ инхибиране на синтеза на нуклеиновите киселини и протеините



на маларийния паразит. Данните от проучванията *in-vitro* и *in-vivo* показват, че Riamet не индуцира резистентност.

Независимото антималярно действие на артемизин и лумефантрин се засилва чрез комбинацията им под формата на Riamet, която потенцира техния ефект на кръвни шизонтоциди. Riamet е ефективен и срещу резистентните щамове на *Plasmodium falciparum*. Задълбочените *in-vitro* експерименти, използващи лабораторно отглеждани и диви паразитни щамове от различни, ендемични за малария области, показват изразен синергичен ефект на двете съставки.

Резултатите от сравнителните клинични опити установяват, че Riamet очиства и гаметоцитите на паразита много по-бързо, отколкото антималярните препарати, които не са производни на артемизина.

5.2. Фармакокинетични свойства

Подробното проучване на фармакокинетичните свойства на Riamet е ограничено, поради липсата на форма за интравенозно приложение. По тази причина се наблюдава и голяма интер- и интравариабилност на индивидуалните плазмени концентрации на артемизин и лумефантрин, както и на зависещите от тях фармакокинетични параметри (AUC, C_{max}).

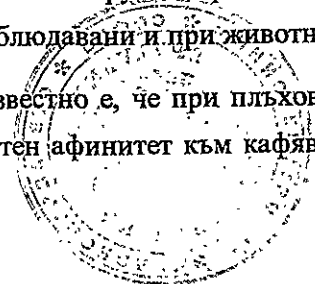
Абсорбция

Артемизин се абсорбира доста бързо, като върховата плазмена концентрация се достига около 2 часа след приема на дозата. Абсорбцията на лумефантрин, който представлява силно липофилно вещество, започва след lag-време (период на задържане) от около 2 часа, като върховата плазмена концентрация се достига около 6-8 часа след приема на дозата. Храната увеличава абсорбцията и на двата компонента - артемизин и лумефантрин: при здрави доброволци, приели Riamet след приемане на храна с високо съдържание на мазнини, относителната бионаличност на артемизин е нараснала повече от два пъти, а тази на лумефантрин - 16 пъти, в сравнение с прием на гладно. Установено е, че храната увеличава абсорбцията на лумефантрин и у болни с малария, макар и в по-малка степен (около 2 пъти), най-вероятно поради по-ниското съдържание на мазнини в храната на тежко болните. Данните, отнасящи се до взаимодействието с храната, показват, че абсорбцията на лумефантрин на гладно е много ниска (ако приемем 100% абсорбция след приемане на храна с високо съдържание на мазнини, то абсорбираното количество на гладно би съставлявало <10% от приетата доза). Ето защо болните трябва да бъдат насърчавани да приемат лекарството с храна, веднага след като се появи и най-малкото желание за хранене.

Разпределение

Артемизин и лумефантрин показват висока степен на свързване с човешките серумни протеини *in-vitro* (съответно 97,9% и 99,9%). Подобни проценти на свързване са наблюдавани и при животни.

Няма по-подробни проучвания върху разпределението при човека. Известно е, че при плъховете артемизин се разпределя добре в целия организъм, като показва известен афинитет към кафявата



мастна тъкан и надбъбречните жлези. За разлика от него, лумефантрин има афинитет към мастната и жлезиста тъкан, и в известна степен към белите дробове, далака (поради бавното елиминирание от лимфоидната тъкан) и костния мозък.

Метаболизъм

Артемедер се метаболизира бързо и широко (основно при първото преминаване) както *in-vitro*, така и при хора. Човешките чернодробни микросоми метаболизират артемедер до основния, биологично активен метаболит дихидроартемизинин (чрез процес на деметилиране), най-вече посредством ензима CYP3A4/5. Този метаболит се открива и при хората *in vivo*.

Лумефантрин претърпява N-дебутилиране, основно чрез ензима CYP3A4 в човешките чернодробни микросоми. При животните *in vivo* (кучета и плъхове) глюкуронирането на лумефантрин се извършва директно след окислителната биотрансформация. *In vitro* лумефантрин инхибира значително активността на CYP2D6 при терапевтично плазмено ниво.

Елиминирание

Артемедер се очиства бързо от плазмата с време на полуелиминирание приблизително 2 часа. Лумефантрин се елиминира много бавно с време на полуелиминирание до 2-3 дни при здрави доброволци и 4-6 дни при болните с малария, причинена от *Plasmodium falciparum*. Демографските фактори като пол и телесно тегло не оказват клинично значими ефекти върху фармакокинетиката на Riamet.

Няма данни за уринната екскреция при хората. При кучета и плъхове не е открит непроменен артемедер във фекалиите и урината, поради бързия и значителен още при първо преминаване метаболизъм. Открити са няколко (неидентифицирани) негови метаболити както в урина, така и във фекалии. Лумефантрин се елиминира чрез жлъчката при плъхове и кучета, като екскрецията е предимно във фекалиите. След орален прием на лекарството от плъхове и кучета, се установява относително ниско качествено и количествено откриване на метаболитите в жлъчния сок и фекалиите, най-голямата част от дозата се открива под формата на изходното лекарство.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Мутагенен ефект

Няма доказателства за мутагенен ефект на Riamet в опити *in vitro* и *in vivo*. По време на микроядрения тест е установена миелотоксичност при всяко ниво на дозата (500, 1000 и 2000 мг/кг), но възстановяването е почти пълно след 48-ия час.

Карциногенен ефект

Не са провеждани проучвания върху карциногенния ефект на Riamet.



Проучвания върху репродуктивната токсичност

Проучванията върху репродуктивната токсичност на Riamet при плъхове показват токсичност както върху майката, така и върху ембриона при дози ≥ 100 мг/кг телло. При нито едно ниво на дозата не е наблюдаван тератогенен ефект. Същите ефекти са установени и при следващ опит сред плъхове при доза ≥ 60 мг/кг. В опити със зайци е наблюдавана майчина и ембриотоксичност при доза 175 мг/кг, но без фетотоксичност или тератогенен ефект. При следващата, по-ниска доза от 105 мг/кг не са установени никакви индуцирани от лекарството ефекти.

Лумефантрин в дози до 1000 мг/кг не проявява токсичност върху майката, ембриона и фетуса, нито тератогенен ефект при опити с плъхове и зайци.

В дози до 25 мг/кг при зайци артеметер не показва такива ефекти, но при доза 30 мг/кг се наблюдават майчина, ембрио- и фетотоксичност. Сред плъховете, обаче, се установява майчина, ембрио- и фетотоксичност при доза 10 мг/кг, но без наличие на тератогенен ефект, при каквато и да е доза.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Polysorbate 80, hydroxypropylmethyl cellulose, microcrystalline cellulose, colloidal silicon dioxide, croscarmellose sodium и magnesium stearate.

6.2. Несъвместимости

Не са известни.

6.3. Срок на годност

2 години

6.4. Специални мерки при съхранение

Да се пази от топлина; да се съхранява при температура до 30°C.

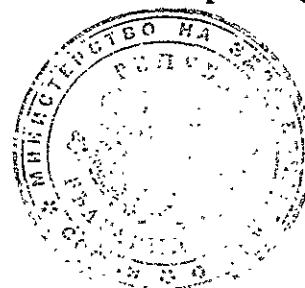
Да се съхранява на недостъпни за деца места.

6.5. Вид и съдържание на контейнера

Блистери, направени от PVC/PE/PVDC, съдържащи по 8 таблетки всеки, в опаковки от 24 таблетки.

6.6. Инструкции за използване и боравене с лекарството, както и за изхвърляне (ако е допустимо):

Няма



7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА В БЪЛГАРИЯ:

Novartis Pharma Services Inc., Lichtstrasse 35,
CH 4056, Basel, Switzerland

Представителство в България:
София 1164, Площад на свободата № 1;
Тел.: 963 00 51; 960 03 00; факс: 963 41 94

8. НОМЕР В ПУБЛИЧНИЯ РЕГИСТЪР НА ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ

9. ДАТА НА ПЪРВОТО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА

10. ДАТА НА РЕВИЗИЯ НА ТЕКСТА

21.04.1998

