FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Riamet 20 mg/120 mg comprimidos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 20 mg de arteméter y 120 mg de lumefantrina.
Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.
Comprimido redondo, de color amarillo pálido, con la marca "NC" en una cara y "CG" en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Riamet está indicado en el tratamiento de la malaria aguda no complicada por *Plasmodium falciparum* en adultos, niños y lactantes con un peso igual o superior a 5 Kg.

Deben tenerse en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antimaláricos.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Adultos y niños con un peso igual o superior a 35 Kg de peso
En pacientes a partir 12 años y de peso corporal igual o superior a 35 Kg, el tratamiento completo comprende seis dosis de cuatro comprimidos cada una, es decir, un total de 24 comprimidos, administrados en un período de 60 horas como se indica a continuación: la primera dosis de cuatro comprimidos se administrará en el momento del diagnóstico inicial, y se continuará con otras cinco dosis más, cada una de cuatro comprimidos, administradas a las 8, 24, 36, 48 y 60 horas.

Niños y lactantes con un peso igual o superior a 5 Kg y menor de 35 Kg.
Se recomienda una pauta posológica de seis dosis de 1 a 3 comprimidos por dosis, en función del peso corporal:

- Peso igual o superior a 5 y menor de 15 Kg: la primera dosis de un comprimido, administrada en el momento del diagnóstico inicial, después debe continuarse con 5 dosis adicionales de un comprimido administradas a las 8, 24, 36, 48 y 60 horas.
- Peso igual o superior a 15 y menor de 25 Kg: la primera dosis de dos comprimidos, administrados en el momento del diagnóstico inicial, después debe continuarse con 5 dosis adicionales de dos comprimidos administradas a las 8, 24, 36, 48 y 60 horas.

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

- Peso igual o superior a 25 y menor de 35 Kg: la primera dosis de tres comprimidos, administrada en el momento del diagnóstico inicial, después debe continuarse con 5 dosis adicionales de tres comprimidos administradas a las 8, 24, 36, 48 y 60 horas.

Lactantes con un peso menor de 5 kg

No se ha establecido la seguridad y eficacia de los comprimidos de Riamet en lactantes que pesen menos de 5 kg y no se pueden hacer recomendaciones de dosificación. Los datos disponibles actualmente se describen en las secciones 5.1 y 5.2.

Pacientes de edad avanzada

No hay datos que sugieran que la dosis en pacientes mayores de 65 años tenga que ser diferente a la de adultos más jóvenes.

Forma de administración

Comprimidos para administración oral.

Para aumentar la absorción, Riamet debe administrarse con alimentos o con leche (ver sección 5.2). Si el paciente no tolera el alimento, debe administrarse Riamet con agua, aunque la exposición sistémica puede verse reducida. Los pacientes que presenten vómitos en la hora siguiente a la administración del medicamento deben repetir la dosis.

Para la administración en niños pequeños y lactantes, el/los comprimido/s puede/n aplastarse.

4.3. Contraindicaciones

Riamet está contraindicado en:

- pacientes con hipersensibilidad conocida a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- pacientes con malaria grave, según la definición dada por la OMS.
- pacientes en tratamiento con algún fármaco metabolizado por la enzima citocromo CYP2D6 (por ejemplo: metoprolol, imipramina, amitriptilina, clomipramina).
- pacientes con antecedentes familiares de muerte súbita o con prolongación congénita del intervalo QTc en el electrocardiograma o cualquier otra condición clínica de la que se conozca que puede prolongar el intervalo QTc.
- pacientes que toman otros fármacos de los que se conoce que prolongan el intervalo QTc (proarrítmicos) entre los que se incluyen:
    - antiarrítmicos de clase IA y III
    - neurolépticos, fármacos antidepresivos
    - algunos antibióticos, incluyendo algunos agentes de las siguientes clases: macrólidos, fluoroquinolonas, imidazol y agentes antifúngicos triazólicos
    - algunos antihistamínicos no sedantes (terfenadina, astemizol)
    - cisaprida
    - flecainida.
- pacientes con antecedentes de arritmias cardíacas sintomáticas o con bradicardia clínicamente significativa o con insuficiencia cardiaca congestiva acompañada de una disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo.
- pacientes con alteraciones del equilibrio electrolítico, p.ej. hipocaliemia o hipomagnesemia.
- pacientes en tratamiento con fármacos que son inductores potentes del CYP3A4 tales como la rifampicina, carbamazepina, fenitoína, hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).

  * Presencia de una o más de las siguientes características clínicas o de laboratorio:

  Manifestaciones clínicas: Postración; pérdida de conocimiento o estado de coma injustificado; incapacidad para alimentarse; respiración profunda, distrés respiratorio (acidosis respiratoria);

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

convulsiones múltiples; colapso circulatorio o shock; edema pulmonar (radiológico); hemorragia anómala; ictericia clínica; hemoglobinuria
Pruebas de laboratorio: Anemia normocítica grave; hemoglobinuria; hipoglucemia; acidosis metabólica; insuficiencia renal; hiperlactatemia; hiperparasitemia

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Riamet no está recomendado durante el primer trimestre del embarazo cuando se disponga de otros agentes antimaláricos adecuados y efectivos (ver sección 4.6).

Riamet no se ha estudiado para el tratamiento de la malaria grave, incluyendo casos de malaria cerebral u otras manifestaciones graves como edema pulmonar o insuficiencia renal.

Debido a que se dispone de datos limitados de seguridad y eficacia, Riamet no debe administrarse simultáneamente con otros antimaláricos (ver sección 4.5), a no ser que no exista otra opción de tratamiento.

Si un paciente empeora mientras está en tratamiento con Riamet, debe iniciarse de inmediato un tratamiento alternativo para la malaria. En estos casos, se recomienda un control del ECG y tomar las medidas necesarias para corregir cualquier trastorno electrolítico.

Se debe tener en cuenta la prolongada semivida de eliminación de lumefantrina cuando se administre quinina en pacientes que han sido tratados anteriormente con Riamet.
Si se administra quinina después de Riamet, se aconseja un estrecho control del ECG (ver sección 4.5).

Si se administra Riamet después de mefloquina, se aconseja un estrecho control de la ingesta de alimentos (ver sección 4.5).

Los pacientes tratados anteriormente con halofantrina, no deben recibir Riamet hasta que no haya transcurrido al menos un mes desde la última dosis de halofantrina.

Riamet no está indicado ni ha sido estudiado para la profilaxis de la malaria.

Riamet debe utilizarse con precaución en pacientes en tratamiento con fármacos antirretrovirales (ARTs) ya que el descenso en las concentraciones de arteméter, dihidroartemisinina (DHA) y/o lumefantrina puede dar lugar a una disminución de la eficacia antimalárica de Riamet (ver sección 4.5).

Como otros antimaláricos (p.ej halofantrina, quinina y quinidina) Riamet podría producir una prolongación del QT (ver sección 5.1).

Se recomienda precaución al administrar Riamet con medicamentos que muestren patrones variables de inhibición, inducción moderada o competición por el CYP3A4 ya que el efecto terapéutico de algunos fármacos puede verse alterado. Se debe tener precaución cuando se utilicen fármacos que tienen un efecto mixto inhibidor/inductor del CYP3A4, especialmente los fármacos antirretrovirales como los inhibidores de la proteasa del VIH y los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos, en pacientes en tratamiento con Riamet (ver secciones 4.5. y 5.2.).

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Se recomienda precaución al administrar Riamet con anticonceptivos hormonales. Riamet puede reducir la efectividad de los anticonceptivos hormonales. Por ello, se deberá advertir a los pacientes que utilizan anticonceptivos hormonales por vía oral, en forma de parches transdérmicos u otra vía sistémica, que utilicen un método anticonceptivo no hormonal adicional durante aproximadamente un mes (ver sección 4.5).

Se debe controlar a aquellos pacientes que durante el tratamiento continúen sin tolerar alimentos, ya que el riesgo de empeoramiento puede ser mayor.

Insuficiencia renal
No se han llevado a cabo estudios específicos en este grupo de pacientes. En estudios llevados a cabo en voluntarios sanos, no se ha observado una excreción renal significativa de lumefantrina, arteméter y dihidroartemisinina y la experiencia clínica es limitada. No se recomienda ningún ajuste de la dosis en la utilización de Riamet en pacientes con insuficiencia renal. Se recomienda tener precaución al administrar Riamet a pacientes con insuficiencia renal grave. En estos pacientes se recomienda realizar un seguimiento del ECG y de los niveles de potasio sanguíneo.

Insuficiencia hepática
No se han llevado a cabo estudios específicos en este grupo de pacientes. En pacientes con insuficiencia hepática grave, no puede descartarse un aumento clínicamente relevante de la exposición a arteméter y lumefantrina y/o sus metabolitos. Por lo tanto se debe tener precaución en la administración del medicamento a pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 5.2). En estos pacientes se recomienda realizar un seguimiento del ECG y de los niveles de potasio sanguíneo. No se recomienda ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada.

Reinfecciones
Datos procedentes de un número limitado de pacientes en un área endémica de malaria muestran que las reinfecciones pueden tratarse con un segundo tratamiento completo de Riamet. Debido a la ausencia de datos de estudios de carcinogenicidad y a la falta de experiencia clínica, no se puede recomendar la administración de más de dos tratamientos completos con Riamet.

Advertencias sobre excipientes con efecto conocido:
Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1mmol) por comprimido; esto es, esencialmente "exento de sodio".

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Contraindicaciones del uso concomitante
Interacción con fármacos que prolongan el intervalo QTc
Está contraindicada la utilización simultánea de Riamet con fármacos que pueden prolongar el intervalo QTc y causar torsade de pointes, tales como: antiarrítmicos de clases IA y III, neurolépticos y agentes antidepresivos, ciertos antibióticos que se incluyen en las siguientes clases: macrólidos, fluoroquinolonas, agentes antifúngicos imidazoles y triazoles, ciertos antihistamínicos no sedativos (terfenadina, astemizol), cisaprida, flecainida (ver sección 4.3).

Interacción con fármacos que se metabolizan por el CYP2D6
Se observó que lumefantrina inhibe in vitro la isoenzima CYP2D6. Esto puede ser de especial relevancia clínica para los compuestos con un índice terapéutico bajo. Está contraindicada la administración conjunta

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

de Riamet con fármacos que se metabolizan mediante esta isoenzima (por ej. neurolépticos, metoprolol y antidepresivos tricíclicos como imipramina, amitriptilina y clomipramina) (ver secciones 4.3 y 5.2).

Interacción con inductores potentes del CYP3A4 como la rifampicina
La administración conjunta de rifampicina oral (600 mg al día), un inductor potente del CYP3A4, y de Riamet comprimidos (con un régimen de 6 dosis durante 3 días) en seis adultos sin malaria infectados de VIH-1 y de tuberculosis resultó en un descenso significativo en la exposición a arteméter (89%), DHA (85%) y lumefantrina (68%), al compararse frente a los valores de la exposición tras la administración de Riamet solo. La administración conjunta de Riamet con fármacos que son inductores potentes del CYP3A4 como la rifampicina, carbamazepina, fenitoína, hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) está contraindicada (ver sección 4.3).
Los mencionados inductores del CYP3A4 no se deben administrar hasta que haya transcurrido como mínimo un mes tras la administración de Riamet, a no ser que su uso se considere crítico a criterio del médico prescriptor.

Uso concomitante no recomendado

Interacción con otros fármacos antimaláricos (ver sección 4.4)
Dado que los datos sobre seguridad y eficacia son limitados, Riamet no se debe administrar simultáneamente con otros antimaláricos, a no ser que no exista otra opción de tratamiento (ver sección 4.4).
En el caso que Riamet se deba tomar tras la administración de mefloquina o quinina, se recomienda un estrecho seguimiento de la ingesta de alimentos (para mefloquina) o del ECG (para quinina). Cuando se administre quinina en pacientes tratados previamente con Riamet, debe tenerse en cuenta la prolongada semivida de eliminación de la lumefantrina. Los pacientes tratados previamente con halofantrina, no deben tomar Riamet hasta que no haya transcurrido al menos un mes desde la última dosis de halofantrina (ver sección 4.4).

Mefloquina
Se llevó cabo un estudio de interacción farmacológica en el que se administró un tratamiento completo de 6 dosis de Riamet, durante un período de 60 horas, a voluntarios sanos. El tratamiento se inició 12 horas después de la finalización de un tratamiento con 3 dosis de mefloquina o placebo. No se observaron modificaciones en las concentraciones plasmáticas de mefloquina entre el grupo que recibió Riamet y el que recibió placebo, a partir del momento en que se añadió Riamet.

El tratamiento previo con mefloquina no tuvo ningún efecto sobre las concentraciones plasmáticas de arteméter o sobre la relación arteméter/dihidroartemisinina, pero se observó una reducción significativa de los niveles plasmáticos de lumefantrina posiblemente debida a una menor absorción, producida por una disminución en la producción de bilis inducida por mefloquina. Debe indicarse a los pacientes que coman cuando tomen la dosis para compensar la disminución de biodisponibilidad.

Quinina
Un estudio de interacción de medicamentos en voluntarios sanos varones mostró que las concentraciones plasmáticas de lumefantrina y quinina no se vieron afectadas cuando se administró quinina IV (10 mg/Kg peso corporal en 2 horas) secuencialmente 2 horas después de la última (sexta) dosis de Riamet (para que los picos de los niveles plasmáticos de lumefantrina y quinina fueran simultáneos). Las concentraciones plasmáticas de arteméter y dihidroartemisinina (DHA) parecen más bajas. En este estudio, la administración de Riamet en 14 individuos no produjo ningún efecto en el intervalo QTc. La infusión sólo de quinina en 14 individuos causó una prolongación transitoria del intervalo QTc, de forma consistente con

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

la cardiotoxicidad conocida de la quinina. Este efecto fue leve pero significativamente mayor, cuando se administró quinina después de Riamet en 14 individuos adicionales. Parece por tanto, que el riesgo inherente de prolongación del QTc asociado a la quinina IV, aumenta con la administración previa de Riamet.

Uso concomitante que requiere precaución

Interacciones que afectan al uso de Riamet

Interacción con inhibidores del CYP 3A4

Arteméter y lumefantrina se metabolizan fundamentalmente por la enzima citocromo CYP3A4, pero a concentraciones terapéuticas no inhiben esta enzima.

Ketoconazol

La administración oral concomitante de ketoconazol con Riamet puede conducir a un aumento moderado (≤ 2 veces) de la exposición de arteméter, dihidroartemisinina y lumefantrina en individuos adultos sanos. Este aumento de exposición a la combinación antimalárica no está asociado a un aumento de reacciones adversas o cambio en los parámetros electrocardiográficos. Sobre la base de este estudio, no se considera necesario realizar un ajuste de dosis de Riamet en pacientes con malaria falciparum que estén siendo tratados con ketoconazol u otros inhibidores potentes de CYP3A4.

Riamet debe utilizarse con precaución cuando se administra con fármacos que inhiben el CYP3A4 y está contraindicado cuando se administra con fármacos que además prolongan el intervalo QTc (ver sección 4.3, Contraindicaciones), debido a la posibilidad de aumento de las concentraciones de lumefantrina, lo cual puede causar una prolongación del intervalo QT.

Interacción con inductores del CYP3A4 de leves a moderados

La administración conjunta de Riamet con inductores moderados del CYP3A4, puede dar lugar a una disminución de las concentraciones de arteméter y/o lumefantrina y a una pérdida de la eficacia antimalárica (ver sección 4.4).

Interacción con fármacos antirretrovirales como los inhibidores de la proteasa y los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos

Tanto el arteméter como la lumefantrina se metabolizan por la isoenzima CYP3A4. Los fármacos antirretrovirales (ARTs), tales como los inhibidores de la proteasa y los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos, tienen patrones variables de inhibición, inducción o competición de la isoenzima CYP3A4. Riamet debe utilizarse con precaución en pacientes en tratamiento con ARTs ya que un descenso en las concentraciones de arteméter, DHA y/o lumefantrina puede provocar una disminución de la eficacia antimalárica de Riamet, y un aumento de las concentraciones de lumefantrina puede provocar una prolongación del intervalo QT (ver sección 4.4).

Lopinavir/ ritonavir

En un estudio clínico en voluntarios sanos, lopinavir/ritonavir disminuyeron las exposiciones sistémicas a arteméter y DHA en un 40% aproximadamente, pero aumentaron la exposición a lumefantrina en 2,3 veces aproximadamente. El uso concomitante con Riamet no afectó de manera significativa a las exposiciones a lopinavir/ ritonavir.

Nevirapina

En un estudio clínico en adultos infectados por el VIH, la nevirapina redujo de manera significativa los valores medios de Cmax y AUC de arteméter en aproximadamente un 61% y un 72% respectivamente y redujo los valores medios de Cmax y AUC de dihidroartemisinina en aproximadamente un 45% y un 37%

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

respectivamente. La nevirapina no redujo de manera significativa los valores de Cmax y AUC de lumefantrina. Arteméter / lumefantrina redujeron los valores medios de Cmax y AUC de nevirapina en aproximadamente un 43% y un 46% respectivamente.

Efavirenz
Efavirenz redujo las exposiciones de arteméter, DHA y lumefantrina en aproximadamente un 50%, 45% y 20% respectivamente. El uso concomitante con Riamet no afectó de manera significativa a las exposiciones de efavirenz.

Interacciones que producen efectos de Riamet sobre otros fármacos
Interacción con fármacos que se metabolizan por las enzimas CYP450
La administración conjunta de Riamet con substratos del CYP3A4 puede dar lugar a una disminución de las concentraciones del substrato y a una pérdida potencial de la eficacia del substrato. Estudios en humanos demostraron que las artemisinas tienen cierta capacidad para inducir CYP3A4 y CYP2C19 y de inhibir CYP2D6 y CYP1A2. Aunque la magnitud de estos cambios es generalmente mínimo, es posible que estos efectos puedan alterar la respuesta terapéutica de los fármacos que se metabolizan fundamentalmente por estas enzimas (ver secciones 4.4. y 5.2).

Interacción con anticonceptivos hormonales
Arteméter, DHA o lumefantrina no indujeron in vitro el metabolismo de etinilestradiol y de levonorgestrel. Sin embargo, se ha notificado que arteméter induce débilmente la actividad del CYP2C19, CYP2B6 y CYP3A en humanos. Por ello, Riamet puede reducir potencialmente la efectividad de los anticonceptivos hormonales. Se deberá advertir a los pacientes que utilizan anticonceptivos hormonales por vía oral, en forma de parches transdérmicos u otra vía sistémica, que utilicen un método anticonceptivo no hormonal adicional durante aproximadamente un mes (ver secciones 4.4 y 4.6).

Interacciones del fármaco con alimentos y bebidas
Riamet se debe administrar con alimentos o bebidas ricas en grasas como la leche ya que de esta forma aumenta la absorción de arteméter y de lumefantrina (ver sección 4.2).

El zumo de pomelo debe tomarse con precaución durante el tratamiento con Riamet. La administración de arteméter con zumo de pomelo en sujetos adultos sanos dio lugar a una aumento de la exposición sistémica de aproximadamente dos veces respecto al fármaco precursor.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil
Se debe advertir a las mujeres que utilizan anticonceptivos hormonales por vía oral, en forma de parches transdérmicos u otra vía sistémica, que utilicen un método anticonceptivo no hormonal adicional durante aproximadamente un mes (ver sección 4.4).

Embarazo

Un metaanálisis de estudios observacionales que incluyó a más de 500 mujeres expuestas a arteméter-lumefantrina en su primer trimestre de embarazo evaluó los resultados adversos del embarazo. Los datos mostraron que, en comparación con la quinina, el tratamiento con artemisinina, incluida la combinación arteméter-lumefantrina, no se asoció con un mayor riesgo de aborto espontáneo, muerte fetal o anomalías congénitas. Sin embargo, debido a las limitaciones de estos estudios, el riesgo de resultados adversos del embarazo para las mujeres expuestas a arteméter-lumefantrina al inicio del embarazo no puede excluirse.

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Los datos de seguridad procedentes de estudios durante el embarazo con una exposición a arteméter-lumefantrina de más de 1200 mujeres embarazadasdurante el segundo o tercer trimestre no mostraron un aumento en los resultados adversos del embarazo ni en los efectos teratogénicos por encima de las tasas normales.

Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

El tratamiento con Riamet no está recomendado durante el primer trimestre del embarazo siempre que se disponga de otro antimalárico adecuado y efectivo (ver sección 4.4). Sin embargo, no se debe descartar en situaciones de riesgo para la vida, en las que no se disponga de ningún otro antimalárico efectivo. Durante el segundo y tercer trimestres, el tratamiento con Riamet sólo debe considerarse si el beneficio esperado para la madre supera el riesgo para el feto.

Lactancia

Los datos obtenidos en animales sugieren que Riamet se excreta por la leche materna, pero no se dispone de datos en humanos. Las mujeres en tratamiento con Riamet no deben dar el pecho. Debido a la prolongada semivida de eliminación de lumefantrina (2 a 6 días), se recomienda no reanudar la lactancia hasta cuatro semanas después de la administración de la última dosis de Riamet a menos que el beneficio esperado para la madre y el niño sea mayor al riesgo del tratamiento con Riamet.

Fertilidad

No hay datos de los efectos de Riamet sobre la fertilidad en humanos (ver sección 5.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Se debe advertir a los pacientes que reciban Riamet que pueden producirse vértigo o fatiga/astenia, en cuyo caso deben abstenerse de conducir o utilizar maquinaria.

4.8. Reacciones adversas

La seguridad de Riamet ha sido evaluada en 20 ensayos clínicos con más de 3.500 pacientes. Un total de 1.810 adultos y adolescentes de más de 12 años y de 1.788 bebés y niños de hasta 12 años han recibido Riamet en ensayos clínicos.

Las reacciones adversas de los ensayos clínicos y de experiencia post-comercialización se clasifican a continuación de acuerdo al sistema de órganos.

Las reacciones adversas están clasificadas en categorías de frecuencia utilizando la convención de frecuencias de MedDRA:

- Muy frecuentes (≥1/10)
- Frecuentes (≥1/100 a <1/10)
- Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100)
- Raras (≥1/10.000 a <1/1.000)
- Muy raras (<1/10.000)
- No conocidas (no puede estimarse de los datos disponibles)

Tabla 1 Frecuencia de reacciones adversas

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

	Adultos y adolescentes de más de 12 años	Bebés y niños de hasta 12 años (estimaciones de incidencia*)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Anemia hemolítica tardía#	No conocida	No conocida
Trastornos del sistema inmunológico		
Hipersensibilidad	No conocida	Raras
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Disminución del apetito	Muy frecuentes	Muy frecuentes (16.8 %)
Trastornos psiquiátricos		
Trastornos del sueño	Muy frecuentes	Frecuentes (6.4 %)
Insomnio	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos del sistema nervioso		
Cefalea	Muy frecuentes	Muy frecuentes (17,1 %)
Vértigo	Muy frecuentes	Frecuentes (5,5 %)
Parestesia	Frecuentes	--
Ataxia, hipoestesias	Poco frecuentes	--
Somnolencia	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Clono	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos cardiacos		
Palpitaciones	Muy frecuentes	Frecuentes (1.8 %)
Prolongación del intervalo QT del electrocardiograma	Frecuentes	Frecuentes (5.3 %)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Tos	Frecuentes	Muy frecuentes (22,7 %)
Trastornos gastrointestinales		
Vómitos	Muy frecuentes	Muy frecuentes (20,2 %)
Dolor abdominal	Muy frecuentes	Muy frecuentes (12,1 %)
Náuseas	Muy frecuentes	Frecuentes (6,5 %)
Diarrea	Frecuentes	Frecuentes (8,4 %)
Trastornos hepatobiliares		
Aumento de los resultados de la función hepática	Poco frecuentes	Frecuentes (4.1 %)
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo		
Erupción cutánea	Frecuentes	Frecuentes (2,7 %)
Prurito	Frecuentes	Poco frecuentes
Urticaria	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Angioedema*	No conocida	No conocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Artralgia	Muy frecuentes	Frecuentes (2,1 %)
Mialgia	Muy frecuentes	Frecuentes (2,2 %)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Astenia	Muy frecuentes	Frecuentes (5,2 %)
Fatiga	Muy frecuentes	Frecuentes (9,2 %)
Trastornos de la marcha	Frecuentes	--

*: Estas reacciones adversas fueron notificadas tras la comercialización. Dado que estos hallazgos fueron notificados de forma espontánea de una población de tamaño indeterminado, es difícil poder estimar su frecuencia.
#: Se ha notificado hasta unas semanas después de la suspensión del tratamiento.

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9. Sobredosis

En caso de sospecha de sobredosis, se debe administrar el tratamiento sintomático y de apoyo que se considere apropiado, que debe incluir control del ECG y de la caliemia.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antimaláricos, esquizonticida sanguíneo, código ATC: P01BF01

Efectos farmacodinámicos

Riamet es una combinación a dosis fija compuesta de una parte de arteméter y seis de lumefantrina (1:6). El lugar en el que ambos compuestos ejercen su acción antiparasitaria es la vacuola digestiva del parásito productor de la malaria, donde se cree que interfieren en la conversión del grupo hemo, intermedio tóxico que se produce durante la degradación de la hemoglobina, a hemozoína, no tóxica, o pigmento malárico. Se cree que lumefantrina interfiere en el proceso de polimerización, mientras que arteméter produce metabolitos reactivos como resultado de la interacción de su puente peróxido con el átomo de hierro del grupo hemo. Tanto arteméter como lumefantrina ejercen una acción secundaria que comprende la inhibición de la síntesis de ácidos nucleicos y proteínas en el parásito productor de la malaria. Se ha notificado que Riamet tiene una fuerte actividad en términos de eliminación de gametocitos.

En el año 2015 aparecieron resistencias a las artemisininas en el sudeste asiático. Los estudios con Riamet en esta región mostraron una eliminación tardíadel parásito (manifestada como una mayor proporción de pacientes con parasitemia en el día 3 después del inicio del tratamiento), aunque la eficacia general medida por las tasas de curación después de 28 días se mantuvo alta (OMS 2014). En África, sólo hay disponibles informes aislados sobre la eliminación tardía de parásitos y no se observó una clara tendencia hacia el desarrollo de resistencias.

Tratamiento de la Malaria Aguda No complicada por *P. falciparum*

La eficacia de Riamet comprimidos para el tratamiento de la malaria aguda no complicada (definida como malaria por *P. falciparum* sintomática, sin signos ni síntomas de malaria grave ni evidencia de disfunción de órganos vitales) se evaluó en cinco estudios con régimen de 6 dosis y en un estudio que comparaba el régimen de 6 dosis con el régimen de 4 dosis. En la mayoría de los pacientes el rango de densidad de parásitos basal era de 500/µl a 200.000/µl (parasitemia de 0,01% a 4%). Los estudios se llevaron a cabo en adultos por lo demás sanos, parcialmente inmunes o no inmunes y en niños (de peso corporal ≥5 kg) con malaria no complicada en Tailandia, África subsahariana, Europa y América del Sur.

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Las variables de eficacia fueron:

- tasa de curación a los 28 días, proporción de pacientes con aclaramiento de parásitos asexuales a los 7 días sin empeoramiento hasta el día 28.
- tiempo de aclaramiento parasitario (PCT), definido como el tiempo transcurrido desde la primera dosis hasta la primera desaparición completa y continuada de parásitos asexuales, que continúa durante 48 horas más
- tiempo de aclaramiento de la fiebre (FCT), definido como el tiempo transcurrido desde la primera dosis hasta la primera vez que la temperatura corporal descendió por debajo de 37,5ºC y permaneció por debajo de 37,5ºC durante al menos 48 horas más (únicamente para los pacientes con una temperatura >37,5ºC al inicio).

La población por intención de tratar modificada (mITT) incluye todos los pacientes con diagnóstico de malaria confirmado, que recibieron como mínimo una dosis del fármaco de estudio. En general los pacientes evaluables son todos los pacientes que tuvieron una evaluación parasitológica en los días 7 y 28 o experimentaron fracaso terapéutico al día 28. Los resultados se presentan en la siguiente tabla:

Tabla 2 Resultados de eficacia clínica

Nº del estudio	**Edad**	**Tasa de curación[1] a los 28 días corregida por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) n/N (%) en pacientes evaluables**	**FCT medio[2] [percentil 25, 75]**	**PCT medio[2] [percentil 25, 75]**	**Año/ Localización del estudio**
A025[4]	3-62 años	93/96 (96,9)	n[3]=59 35 horas [20, 46]	n=118 44 horas [22, 47]	1996-97 Tailandia
A026	2-63 años	130/133 (97,7)	n[3]=87 22 horas [19, 44]	NA	1997-98 Tailandia
A028	12-71 años	148/154 (96,1)	n[3]=76 29 horas [8, 51]	n=164 29 horas [18, 40]	1998-99 Tailandia
A2401	16-66 años	119/124 (96,0)	n[3]=100 37 horas [18, 44]	n=162 42 horas [34, 63]	2001-05 Europa, Colombia
A2403	2 meses-9 años	289/299 (96,7)	n[3]=309 8 horas [8, 24]	n=310 24 horas [24, 36]	2002-03 3 países en África
B2303[CT]	3 meses-12 años	403/419 (96,2)	n[3]=323 8 horas [8, 23]	n=452 35 horas [24, 36]	2006-07 5 países en África
B2303[DT]	3 meses-12 años	394/416 (94,7)	n[3]=311 8 horas [8, 24]	n=446 34 horas [24, 36]	2006-07 5 países en África

[1] Tasa de curación efectiva basada en la microscopía de frotis de sangre
[2] Población mITT
[3] Sólo para los pacientes que tenían una temperatura corporal >37,5°C al inicio
[4] Sólo se presentan los datos del grupo con régimen de 6 dosis durante 60 horas
[CT] –Riamet comprimidos administrados como comprimidos triturados
[DT] –Riamet comprimidos dispersables

Riamet no está indicado ni ha sido evaluado en el tratamiento de la malaria causada por *P. vivax*, *P. malariae* o *P. ovale*, a pesar de que algunos pacientes en los ensayos clínicos estaban coinfectados por *P. falciparum y P. vivax* en el momento de la inclusión en el ensayo clínico. En 319 pacientes adultos en los

MEDICAMENTO ANULADO
MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

que los gametocitos estaban presentes, el tiempo medio de eliminación de gametocitos con Riamet fue de 96 horas. Riamet es activo frente a las formas sanguíneas de *Plasmodium vivax*, pero no es activo frente a los hipnozoitos.

Población pediátrica
Se han realizado tres estudios.
El estudio A2403 se llevó a cabo en África en 310 bebés y niños con edades comprendidas desde los 2 meses hasta los 9 años, que pesaban de 5 kg a 25 kg y con una temperatura axilar ≥37,5°C. A continuación en la Tabla 3 se presentan los resultados de la tasa de curación a los 28 días (corregida por PCR), el tiempo de aclaramiento parasitario (PCT) medio y el tiempo de aclaramiento de la fiebre (FCT).

El estudio B2303 se llevó a cabo en África en 452 bebés y niños con edades comprendidas desde los 3 meses hasta los 12 años, que pesaban de 5 kg a <35 kg, con fiebre (axilar ≥37,5°C o rectal ≥38°C) o con fiebre en las 24 horas previas. Este estudio comparó comprimidos triturados y comprimidos dispersables. A continuación en la Tabla 3 se presentan los resultados de la tasa de curación a los 28 días (corregida por PCR), el tiempo de aclaramiento parasitario (PCT) medio y el tiempo de aclaramiento de la fiebre (FCT) para los comprimidos triturados.

Tabla 3 Eficacia clínica por peso en los estudios pediátricos

Nº del estudio **Categoría por peso**	**PCT medio[1]** **[percentil 25, 75]**	**Tasa de curación[2] a los 28 días corregida por PCR** **n/N (%) en pacientes evaluables**
Estudio A2403		
5 - <10 kg	24 horas [24, 36]	145/149 (97,3)
10 - <15 kg	35 horas [24, 36]	103/107 (96,3)
15 -25 kg	24 horas [24, 36]	41/43 (95,3)
Estudio B2303[CT]		
5 - <10 kg	36 horas [24, 36]	65/69 (94,2)
10 - <15 kg	35 horas [24, 36]	174/179 (97,2)
15 -<25 kg	35 horas [24, 36]	134/140 (95,7)
25-35 kg	26 horas [24, 36]	30/31 (96,8)

[1] Población mITT
[2] Tasa de curación efectiva basada en la microscopía de frotis de sangre
[CT] Riamet comprimidos administrados como comprimidos triturados

El estudio B2306 fue un estudio multicéntrico, abierto, de un solo brazo, realizado en 20 lactantes en África, Benin y Burkina Faso para evaluar la eficacia, seguridad y farmacocinética de los comprimidos dispersables en lactantes de más de 28 días y con un peso corporal por debajo de 5 kg, que fueron tratados con un comprimido dispersable (20 mg de arteméter / 120 mg de lumefantrina) dos veces al día durante tres días y fueron seguidos durante seis semanas (seguimiento primario) y a la edad de 12 meses (seguimiento a largo plazo).

Los comprimidos dispersables fueron bien tolerados con efectos adversos notificados de gravedad leve a moderada. En la población por protocolo, la tasa de curación corregida por PCR en los días 28 y 42 fue del 100% (IC del 95%: 79,4, 100). Para consultar los resultados de exposición relevantes, ver sección 5.2. Aunque no se observó neurotoxicidad en los pacientes del Estudio B2306, el arteméter se ha asociado con neurotoxicidad en estudios en ratas y perros, ver sección 5.3.

Prolongación QT/QTc:
Adultos y niños con malaria
Para información del riesgo en pacientes de prolongación QT/QTc, ver sección 4.4.

MEDICAMENTO ANULADO
MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Adultos sanos

En un estudio de grupos paralelos en adultos sanos voluntarios con placebo y grupo de control con moxifloxacina (n=42 por grupo), se ha asociado la prolongación del QTcF con la administración del régimen de seis dosis de Riamet. Los cambios medios respecto al valor de base a 68, 72, 96 y 108 horas tras la primera dosis fueron de 7,45, 7,49, 6,12, y 6,84 mseg., respectivamente. A las 156 y 168 horas tras la primera dosis, no hubo diferencia en los cambios del QTcF respecto al valor de base.

No hubo ningún individuo con un aumento >30 mseg. del valor de base ni tampoco un aumento absoluto de >500 mseg. En el grupo de control, con moxifloxacina, se asoció a un aumento del QTcF durante 12 horas tras una dosis única con un cambio máximo de 14,1 mseg. a la hora de la dosis en relación con placebo.

En la población adulta/adolescente incluida en los ensayos clínicos, 8 pacientes (0,8%) que recibieron Riamet experimentaron un QTcB >500 mseg. y 3 pacientes (0,4%) un QTcF >500 mseg.. En el 36% de los pacientes se observó una prolongación del intervalo QTcF >30 mseg.

En los ensayos clínicos realizados en niños con el régimen de 6 dosis, ningún paciente tuvo un QTcF postbasal >500 mseg., mientras que un 29,4% tuvo un aumento del QTcF respecto al valor basal >30 mseg. y un 5,1% >60 mseg.. En los ensayos clínicos realizados en adultos y adolescentes con el régimen de 6 dosis, en un 0,2% de los pacientes se notificó una prolongación del QTcF postbasal >500 mseg., mientras que en un 33,9% de los pacientes se notificó un aumento del QTcF respecto al valor basal >30 mseg. y en un 6,2% de los pacientes >60 mseg..

En la población de bebés/niños incluida en los ensayos clínicos, 3 pacientes (0,2%) experimentaron un QTcB >500 mseg.. Ningún paciente tuvo un QTcF >500 mseg. Se observó una prolongación de los intervalos del QTcF >30 mseg. en el 34% de los niños con 5-10 kg de peso, el 31% de los niños con 10-15 kg de peso, el 24% de los niños con 15-25 kg de peso y el 32% de los niños con 25-35 kg de peso.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

La caracterización farmacocinética de Riamet es limitada ya que no se dispone de una formulación intravenosa además de la gran variabilidad inter e intraindividual de las concentraciones plasmáticas de arteméter y lumefantrina, así como de los parámetros farmacocinéticos derivados (AUC, Cmáx).

Absorción

Arteméter se absorbe con bastante rapidez y dihidroartemisinina, el metabolito activo de arteméter, aparece rápidamente en circulación sanguínea, alcanzando la concentración plasmática máxima de los dos productos aproximadamente 2 horas después de su administración. La Cmáx media y los valores AUC de arteméter se hallaron entre 60.0-104 ng/ml y 146-338 ng h/ml respectivamente: En adultos sanos que recibieron comida tras una dosis única de Riamet, 80 mg arteméter/480 mg lumefantrina, la Cmax media y los valores AUC de dihidroartemisinina se hallaron entre 49,7-104 ng/ml y 169-308 ng·h/ml, respectivamente. La absorción de lumefantrina, sustancia muy lipofílica, comienza tras un retardo de hasta 2 horas, alcanzándose la concentración plasmática máxima (media entre 5.10-9,80 µg/ml) de 6 a 8 horas después de la administración de la dosis. Los valores medios de AUC de lumefantrina se hallaron entre 108 y 243 µg·h/ml). Los alimentos aumentan la absorción de arteméter y lumefantrina: en voluntarios sanos, la biodisponibilidad relativa de arteméter aumentó en más de dos veces, y la de lumefantrina unas dieciséis veces al administrar Riamet tras una comida rica en grasas, con respecto a la biodisponibilidad en ayunas.

La comida también aumenta la absorción de lumefantrina en pacientes con malaria, aunque en menor grado (dos veces menos aproximadamente), debido muy posiblemente al bajo contenido graso de los alimentos

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

ingeridos por los pacientes gravemente enfermos. Los datos sobre la interacción con alimentos indican que la absorción de lumefantrina en condiciones de ayuno es muy baja (si se considera el 100 % de absorción después de una comida rica en grasas, la cantidad absorbida en condiciones de ayuno sería inferior al 10 % de la dosis). Por esta razón, se debe advertir a los pacientes para que tomen la medicación con una dieta normal tan pronto como toleren el alimento.

Distribución

Arteméter y lumefantrina se unen en gran medida a las proteínas plasmáticas *in vitro* (95,4 % y 99,7 %, respectivamente). Dihidroartemisinina también se une a las proteínas séricas humanas (47-76 %).

Metabolismo o Biotransformación

Arteméter se metaboliza de forma rápida y amplia (metabolismo de primer paso importante), tanto *in vitro* como *in vivo*. El sistema microsomal hepático humano metaboliza arteméter transformándolo (por desmetilación) en el principal metabolito, biológicamente activo, la dihidroartemisinina, predominantemente mediante la isoenzima CYP3A4/5. Este metabolito también se ha detectado *in vivo* en el hombre.

La glucuronidación de dihidroartemisinina está catalizada predominantemente por UGT1A9 y UGT2B7.

Dihidroartemisinina se convierte posteriormente en metabolitos inactivos.

La farmacocinética del arteméter en adultos es dependiente del tiempo. Los niveles plasmáticos disminuyeron significativamente tras la administración repetida de Riamet, mientras que aumentaron los niveles del metabolito activo (dihidroartemisinina), aunque no el mismo grado de significación estadística. La relación AUC del día 3/ día 1 para arteméter fue de 0,19 y 0,44, y de 1,06 y 2,50 para dihidroartemisinina. Esto sugiere que haya una inducción de la enzima responsable del metabolismo de arteméter. Arteméter e dihidroartemisinina tienen un leve efecto inductor conocido en la actividad de CYP3A4. La evidencia clínica de la inducción es consistente con los datos *in vitro* descritos en la sección 4.5.

Lumefantrina sufre una N-desbutilación, principalmente mediante la CYP3A4, en el sistema microsomal hepático humano. *In vivo*, en animales (perros y ratas), inmediatamente después de la biotransformación oxidativa tiene lugar la glucuronidación de lumefantrina. En el hombre, la exposición a lumefantrina aumenta tras la administración repetida de Riamet tras el periodo de tratamiento de 3 días, debido a la lenta eliminación del compuesto (ver sección 5.2.). La exposición sistémica al metabolito desbutil-lumefantrina, cuyo efecto antiparasitario *in vitro* es de 5 a 8 veces superior a lumefantrina, fue menor al 1% de la exposición al precursor. No hay datos específicos de desbutil-lumefantrina para la población africana. *In vitro*, lumefantrina inhibe significativamente la actividad del CYP2D6 a las concentraciones plasmáticas terapéuticas (ver secciones 4.3 y 4.5).

Eliminación

Arteméter y dihidroarteminisinina se eliminan rápidamente del plasma con una semivida de eliminación de unas 2 horas. Lumefantrina se elimina muy lentamente con una semivida de eliminación de 2 a 6 días. Las características demográficas, como el sexo y el peso, no parecen ejercer una influencia clínicamente relevante en la farmacocinética de Riamet.

Se dispone de datos limitados relativos a la excreción urinaria en humanos. Tras la administración de Riamet a 16 voluntarios sanos, no se encontró ni lumefantrina ni arteméter en orina y únicamente se

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

detectaron trazas de dihidroartemisinina (la excreción urinaria de dihidroartemisinina fue inferior al 0,01% de la dosis de arteméter).
En animales (ratas y perros), no se detectó arteméter inalterado en heces ni orina debido a su rápido y extenso metabolismo de primer paso, aunque se han detectado numerosos metabolitos (parcialmente identificados) tanto en heces, bilis como en orina. La lumefantrina se excretó inalterada en heces y en orina únicamente con trazas. Los metabolitos de lumefantrina se eliminaron en la bilis/las heces.

Proporcionalidad de la dosis
No se han realizado estudios específicos de proporcionalidad de la dosis. Datos limitados sugieren un aumento de la exposición sistémica a lumefantrina proporcional a la dosis cuando se duplica la dosis de Riamet. No se dispone de datos concluyentes para arteméter.

Biodisponibilidad/Estudios de bioequivalencia
La exposición sistémica a lumefantrina, arteméter y dihidroartemisinina fue similar en la administración de Riamet en comprimidos dispersables y en comprimidos aplastados en adultos sanos.
La exposición sistémica a lumefantrina fue similar en la administración a adultos sanos de Riamet comprimidos dispersables y comprimidos enteros. No obstante, la exposición a arteméter y dihidroartemisinina fue significativamente más baja (20-35%) para los comprimidos dispersables que para los enteros. Estos resultados no se consideran clínicamente relevantes, ya que en pacientes pediátricos se administra Riamet comprimidos dispersables por que ya fue demostrada una eficacia adecuada en esta población. Los comprimidos dispersables no son recomendados para su administración en adultos.

Pacientes de edad avanzada
En pacientes de edad avanzada no se han realizado estudios farmacocinéticos específicos. Sin embargo, no hay datos que sugieran que la dosis en pacientes mayores de 65 años tenga que ser diferente a la de adultos más jóvenes.

Población pediátrica
En pacientes de malaria pediátricos, la Cmax media (CV%) de arteméter (observada tras la primera dosis de Riamet) fue de 223 (139%), 198 (90%) y 174 ng/ml (83%) para pesos corporales de 5-<15, 15-<25 y 25-<35 kg, respectivamente, en comparación a los 186 ng/ml (67%) en pacientes de malaria adultos. La Cmax media asociada de dihidroartemisinina fue de 54,7 (108%), 79,8 (101%) y 65,3 ng/ml (36%), respectivamente en comparación a los 101 ng/ml (57%) en pacientes de malaria adultos. La AUC de lumefantrina (población media, con seis dosis de Riamet) fue de 577, 699 y 1150 µg•h/ml para pacientes de malaria pediátricos con un peso corporal de 5-<15, 15-<25 y 25-<35 kg, respectivamente en comparación con los AUC medios AUC de 758 µg•h/ml (87%) en pacientes de malaria adultos. Se desconoce la semivida de eliminación de arteméter y lumefantrina en niños.

Lactantes con un peso corporal inferior a 5 kg
El estudio B2306 (ver sección 5.1) mostró que la Cmáx de arteméter y DHA en lactantes con malaria no complicada por *P. falciparum* con un peso inferior a 5 kg y mayores de 28 días de edad que fueron tratados con comprimidos dispersables de arteméter / lumefantrina, fue en promedio de 2 a 3 veces mayor que en pacientes pediátricos con un peso corporal mayor o igual que 5 kg y niños de hasta 12 años tratados con la misma dosis de comprimidos de Riamet. La Cmax media de lumefantrina fue similar a la observada en pacientes pediátricos con un peso corporal mayor o igual que 5 kg.

Raza / Etnia
Se encontró que la farmacocinética de arteméter, DHA y lumefantrina en la población japonesa es consistente con otras poblaciones.

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Insuficiencia renal y hepática
No se han realizado estudios farmacocinéticas específicos en pacientes con insuficiencia renal ni hepática o pacientes mayores. El mecanismo de aclaramiento primario tanto de arteméter como de lumefantrina puede verse afectado en pacientes con insuficiencia hepática. En pacientes con insuficiencia hepática grave, no puede descartarse un aumento clínicamente significativo de la exposición a arteméter, lumefantrina y/o sus metabolitos. Por lo tanto, debe tenerse precaución en la administración del medicamento a pacientes con insuficiencia hepática grave. En base a los datos farmacocinéticos en 16 sujetos sanos que mostraron una excreción renal de lumefantrina, arteméter y dihidroartemisinina insignificante o nula, no se recomienda ningún ajuste de la dosis en el uso de Riamet en pacientes con insuficiencia renal.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad general
Los principales cambios observados en los estudios de toxicidad a dosis repetidas se asociaron con la acción farmacológica esperada sobre los eritrocitos, acompañados de una hematopoyesis secundaria reactiva.

Neurotoxicidad
Estudios realizados en perros y ratas han mostrado que las inyecciones intramusculares de arteméter resultaron en lesiones cerebrales. Los cambios observados principalmente en los núcleos del tronco cerebral incluyeron cromatólisis, granulación citoplasmática eosinofílica, esferoides, apoptosis y neuronas oscuras. Se observaron lesiones en ratas tratadas durante al menos 7 días y en perros durante al menos 8 días, pero las lesiones no se observaron después de periodos más cortos de tratamiento intramuscular o después de la dosificación oral. El valor AUC 24h estimado de arteméter después de 7 días de administración en el nivel sin efecto observable es aproximadamente 7 veces mayor o más que el valor AUC 24h estimado de arteméter en humanos adultos. El umbral de audición a 20 dB se vio afectado tras la administración oral de arteméter en perros a una dosis aproximadamente 29 veces la dosis clínica máxima de arteméter (160 mg/día) basado en comparaciones del área de superficie corporal. En los estudios con un régimen de 6 dosis, la mayoría de los efectos adversos sobre la alteración del sistema nervioso fueron de intensidad leve y se resolvieron al final del estudio.

Mutagenicidad
Arteméter y lumefantrina no fueron genotóxicos/clastogénicos basado en las evaluaciones *in vitro* e *in vivo*.
Carcinogenicidad
No se han realizado estudios de carcinogenicidad.

Estudios sobre toxicidad para la reproducción
Se ha observado embriotoxicidad en ratas y conejos en estudios de toxicidad para la reproducción realizados con arteméter, derivado de artemisina. Se sabe que las artemisininas son embriotóxicas. La lumefantrina sola no causó ningún signo de toxicidad reproductiva o de desarrollo en dosis de hasta 1.000 mg/kg/día en ratas y conejos, dosis que son al menos 10 veces más altas que la dosis diaria humana basada en comparaciones de superficie corporal.
Estudios de toxicidad para la reproducción llevados a cabo en ratas y conejos con la combinación de arteméter-lumefantrina mostraron efectos de toxicidad materna y un aumento de las pérdidas post-implantación.

Arteméter causó incrementos de pérdidas post-implantación y teratogenicidad (caracterizada por una baja incidencia de malformaciones cardiovasculares y del esqueleto) en ratas y conejos. La dosis embriotóxica

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

de arteméter en la rata produce exposiciones de arteméter y dihidroartemisinina similares a las encontradas en seres humanos basadas en la AUC.

Fertilidad

La administración de arteméter-lumefantrina produjo alteración en la motilidad espermática, esperma anormal, reducción del recuento de espermatozoides del epidídimo, aumento de peso de los testículos y embriotoxicidad; también se observaron otros efectos sobre la reproducción (disminución de los implantes y embriones viables, aumento de la pérdida preimplantacional).
El nivel sin efecto adverso para la fertilidad fue de 300 mg/kg/día. Se desconoce la relevancia de este hallazgo en humanos.

Estudios de toxicidad juvenil

Un estudio investigó la neurotoxicidad de arteméter vía oral en ratas jóvenes. La mortalidad, los signos clínicos y las reducciones en los parámetros de peso corporal se produjeron sobre todo en las ratas más jóvenes. A pesar de la toxicidad sistémica observada, no hubo efectos de arteméter en cualquiera de las pruebas funcionales realizadas y no hubo evidencia de un efecto neurotóxico directo en ratas jóvenes.

Animales muy jóvenes son más sensibles al efecto tóxico de arteméter que los animales adultos. No hay diferencia en la sensibilidad en animales un poco mayores comparado con los animales adultos. Los estudios clínicos han establecido la seguridad de la administración de arteméter y lumefantrina en pacientes con un peso de 5 kg o superior.

Farmacología de seguridad cardiovascular

En estudios de toxicidad en perros a dosis iguales o superiores a 600 g/kg/día, hubo alguna evidencia de prolongación del intervalo QTc (margen de seguridad de 1,3 veces a 2,2 veces para arteméter utilizando la Cmax libre calculada), a dosis superiores a las que se utilizarán en humanos. En un ensayo *in vitro* de canales HERG se observó un margen de seguridad > 100 para arteméter y dihidroartemisinina. La IC_{50} hERG fue 8.1µM para lumefantrina y 5.5 µM para su metabolito desbutil.

En base a los datos no clínicos disponibles, no se puede descartar una potencial prolongación del intervalo QTc en humanos. Para los efectos en humanos, ver secciones 4.3, 4.4 y 5.1.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Polisorbato 80
Hipromelosa
Celulosa microcristalina
Sílice coloidal anhidra
Croscarmelosa sódica
Estearato de magnesio.

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

2 años.

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30 ° C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blíster de Al/PVC/PE/PVDC.
Envases de 24 comprimidos.
No se dispone de envases específicos para el tratamiento de niños y lactantes. Los envases de 24 comprimidos deben usarse para esta población de pacientes y se debe dar la información necesaria a los padres o tutores (ver sección 6.6).

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Para el tratamiento de niños y lactantes, se deben prescribir los envases de 24 comprimidos. El médico o farmacéutico debe dar las instrucciones a los padres o tutores sobre la posología para niños e indicarles que pueden necesitar un número de comprimidos variable para un tratamiento completo (dependiendo del peso corporal del niño). Por lo tanto puede ser que no se utilice el envase entero. Después de un tratamiento con éxito deben deshacerse de los comprimidos restantes o bien devolverlos a la farmacia.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Farmacéutica, S.A.
Gran Vía de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona - España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

63.764

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Marzo 2001/ Noviembre 2009

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

12/2020

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) http://www.aemps.gob.es/

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios