



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN N° 7001

BUENOS AIRES, 28 NOV 2012

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-019403-12-8 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada RIAMET / ARTEMETERO + LUMEFANTRINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, ARTEMETERO 20 mg - LUMEFANTRINA 120 mg y COMPRIMIDOS DISPERSABLES, ARTEMETERO 20 mg - LUMEFANTRINA 120 mg, aprobada por Certificado N° 49.480.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A. 7.

DISPOSICIÓN N° 7001

Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

Que a fojas 267 obra el Informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada RIAMET / ARTEMETERO + LUMEFANTRINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, ARTEMETERO 20 mg - LUMEFANTRINA 120 mg y COMPRIMIDOS DISPERSABLES, ARTEMETERO 20 mg - LUMEFANTRINA 120 mg, aprobada por Certificado Nº 49.480 y Disposición Nº 0945/01, propiedad de la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 188 a 265.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 0945/01 los prospectos autorizados por las fojas 188 a 213, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° **7001**

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 49.480 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-019403-12-8

DISPOSICIÓN N° **7001**

DR. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.

js



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

### ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°...7.0.0.1... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 49.480 y de acuerdo a lo solicitado por la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., del producto Inscrito en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: RIAMET / ARTEMETERO + LUMEFANTRINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, ARTEMETERO 20 mg - LUMEFANTRINA 120 mg y COMPRIMIDOS DISPERSABLES, ARTEMETERO 20 mg - LUMEFANTRINA 120 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 0945/01.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-007195-00-9.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 8197/11 (Comprimidos dispersables) 5826/09 (Comprimidos).-	Prospectos de fs. 188 a 265, corresponde desglosar de fs. 188 a 213.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM  
a la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de  
Autorización N° 49.480 en la Ciudad de Buenos Aires, a los  
días 28 NOV 2012, del mes de.....

Expediente N° 1-0047-0000-019403-12-8

DISPOSICIÓN N° **7001**

  
Dr. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.

js





PROYECTO DE PROSPECTO DE ENVASE POR TRIPLICADO

Novartis

RIAMET®

ARTEMETERO/LUMEFANTRINA

Comprimidos

Industria China

Comprimidos dispersables

Industria Estadounidense

Venta bajo receta

FORMULA

Cada comprimido de Riamet® contiene:

Artemetero.....20 mg

Lumefantrina.....120 mg

Excipientes: polisorbato 80 0,5 mg, hidroxipropilmetilcelulosa 4,0 mg, celulosa microcristalina 61,0 mg, dióxido de silicio coloidal 2,0 mg, croscarmelosa sódica 28,0 mg y estearato de magnesio 4,5 mg.

Cada comprimido dispersable de Riamet® contiene:

Artemetero.....20 mg

Lumefantrina.....120 mg

Excipientes: celulosa microcristalina 61,00 mg, croscarmelosa sódica 8,40 mg, hidroxipropilmetilcelulosa 4,00 mg, dióxido de silicio coloidal 2,20 mg, polisorbato 80 0,50 mg, crospovidona 35,70 mg, sacarina sódica 8,00 mg, estearato de magnesio 5,40 mg, aroma vanillinum alia c.s.

ACCION TERAPEUTICA

Antimalárico, derivados de la artemisinina y combinaciones. (Código ATC: P01B F01).

INDICACIONES

Riamet® es una combinación a dosis fija de artemetero y lumefantrina que actúa como un esquizonticida hemático. Está indicado en:

El tratamiento, incluso los tratamientos de urgencia de reserva, de adultos y niños (que pesan más de 5 Kg) con infecciones agudas no complicadas por *Plasmodium falciparum* o con infecciones mixtas que incluyen a *P. falciparum*. Puesto que Riamet® es eficaz contra ambos tipos de cepas de *P. Falciparum* (farmacosensibles y farmacorresistentes), también se recomienda en las infecciones maláricas contraídas en zonas donde los parásitos puedan ser resistentes a otros antimaláricos.

Novartis Argentina S.A.  
Farm. Sergio Imirtzian  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico M.N. 11521

Tratamiento de urgencia de reserva:

Ante una sospecha de malaria, la mayoría de los turistas o viajeros comerciales considerados 'no inmunes' podrán conseguir atención médica de inmediato. Sin embargo, es probable que una minoría con riesgo de infección no consiga dicho tratamiento en las 24 horas subsiguientes a la aparición de los síntomas, sobre todo si se encuentra en sitios aislados y sin la posibilidad de recibir asistencia médica. En tales casos, se aconseja que se prescriba Riamet® a fin de que el viajante lo lleve consigo para una eventual automedicación o para ser administrado por los padres o cuidadores a niños (como 'tratamiento de urgencia de reserva').

Se deberán considerar las recomendaciones oficiales respecto del uso apropiado de agentes antimaláricos.

## CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/ PROPIEDADES

### Acción Farmacológica

Riamet® es una combinación fija compuesta de una parte de artemetero y seis de lumefantrina (1:6). Artemetero es un acetal quiral semisintético derivado de una sustancia natural: artemisinina. Lumefantrina es una mezcla racémica de un derivado sintético del fluoreno. Al igual que otros antimaláricos (quinina, mefloquina, halofantrina), lumefantrina pertenece a la familia de los arilaminoalcoholes. El sitio de acción antiparasitario de ambos componentes es la vacuola alimenticia del parásito malárico, donde se piensa que interfieren en la conversión del hemo (intermediario tóxico producido durante la degradación de la hemoglobina) en hemozoina no tóxica o pigmento malárico. Se cree que lumefantrina obstaculiza el proceso de polimerización, mientras que artemetero produce metabolitos reactivos como resultado de la interacción de su puente peróxido con el hierro del hemo. Tanto artemetero como lumefantrina ejercen una acción secundaria que involucra la inhibición de la síntesis de los ácidos nucleicos y las proteínas en el parásito malárico. Los datos de los estudios *in vitro* e *in vivo* demuestran que Riamet® no indujo resistencia.

### Farmacodinamia

La actividad antimalárica de la combinación de lumefantrina y artemetero en Riamet® es superior a la de cualquiera de las dos sustancias por separado. En un estudio comparativo doble ciego realizado en adultos en China (n = 157), la tasa de cura en 28 días de Riamet® cuando se lo administra en 4 dosis fue del 94% en comparación con el 90% para la lumefantrina y del 46% para el artemetero cuando se lo administra como monoterapia (análisis intención de tratar, ITT). En la población evaluable, los índices de curación a los 28 días, fueron del 100% para Riamet® en comparación con un 92% con lumefantrina y 55% para artemetero cuando se lo administra como monoterapia.

En zonas donde las cepas multi-resistentes de *P. falciparum* malaria son comunes y en la población residente, las tasas de cura en 28 días con el régimen de 6 dosis (administradas durante 60-96 horas) fueron del 81% y del 90% para Riamet® frente al 94% y el 96% para mefloquina / artesunato (ITT). En la población

evaluables, los índices de curación a los 28 días, fueron del 97% y 95% para Riamet® y 100% para mefloquina/artesunato.

En 319 pacientes adultos en los cuales se observaron gametocitos, la mediana del tiempo para el clearance de gametocitos con Riamet® fue de 96 hs. Riamet® estuvo asociado con un clearance de gametocitos más rápido que cualquiera otra droga comparativa, salvo mefloquina/artesunato.

Riamet® es activo frente a los estadios en sangre de *Plasmodium vivax*, pero no es activo frente a los hipnozoitos.

Los perfiles de eficacia y seguridad han sido similares en adultos no inmunes residentes en regiones donde no hay malaria, pero que han contraído la enfermedad durante viajes a regiones endémicas. En un estudio no enmascarado (n = 165) en adultos, la tasa de curación obtenida a los 28 días con el régimen de 6 dosis de Riamet® fue del 96% (119/124) en la población evaluable, y del 74,1% (120/162) en la población ITT. La diferencia entre las tasas de curación de ambas poblaciones se debió a los 38 pacientes que fueron excluidos de la población evaluable por los siguientes motivos: 33 porque no completaron el seguimiento (en 19 no se llegó a realizar ninguna evaluación, mientras que los otros 14 no tenían parásitos al cabo de 7 días, pero no se pudo comprobar la eficacia a los 28 días) y 5 porque tomaron otros medicamentos que no estaban permitidos en el protocolo. En el análisis ITT se consideró que el tratamiento había fracasado en todos estos casos.

#### Datos sobre la eficacia en lactantes y niños

En un estudio clínico multicéntrico no enmascarado realizado en África en 310 niños de peso  $\geq 5$  Kg y  $\leq 25$  Kg tratados con seis dosis de Riamet® ajustadas en función del peso corporal, la tasa media de curación parasitológica (corregida mediante PCR) a los 28 días fue del 93,9% en la población ITT y del 96,7% en la población evaluable.

En un ensayo clínico aleatorizado, enmascarado para los investigadores, se comparó la eficacia de los comprimidos dispersables de Riamet® y de los comprimidos de Riamet® triturados (régimen de 6 dosis ajustadas en función del peso corporal) en niños de peso entre 5 Kg y 35 Kg y de edad  $\leq 12$  años. Las tasas de curación parasitológica (corregida mediante PCR) a los 28 días fueron del 97,8% y 98,5%, respectivamente, en la población del análisis principal, y del 95% y 96,2%, respectivamente, en la población ITT.

En los ensayos clínicos no participaron niños de países no endémicos.

#### Prolongación del intervalo QT/QTc:

En un estudio de grupos paralelos en adultos sanos en el que hubo un grupo de control tratado con placebo y con moxifloxacino (n = 42 por grupo), la administración de Riamet® en un régimen de 6 dosis se asoció a la prolongación del intervalo QTcF. Las variaciones medias comparadas con placebo respecto al valor basal registradas 68, 72, 96 y 108 h después de la administración de la primera dosis fueron de 7,45-, 7,29-, 6,12 y 6,84 ms, respectivamente. Pasadas 156 y 168 h desde la administración de la primera dosis, las variaciones del intervalo QTcF con respecto al valor inicial fueron nulas. Ningún sujeto presentó aumentos  $> 30$  ms con respecto al valor inicial, ni valores absolutos  $> 500$  ms. En



el grupo de control, el tratamiento con moxifloxacino se asoció a un aumento del intervalo QTcF durante las 12 h siguientes a la administración de una dosis única, en comparación con el placebo; la variación máxima (14,1 ms) se registró 1 h después de la administración.

En los ensayos clínicos realizados en niños con el régimen de 6 dosis, ningún paciente exhibió un intervalo QTcF >500 ms en algún momento después el inicio del ensayo, mientras que el 29,4% presentaron un aumento del QTcF >30 ms y el 5,1%, un aumento >60 ms con respecto al inicio. En los ensayos clínicos realizados en adultos y adolescentes con el régimen de 6 dosis, se registró, después del inicio, una prolongación del intervalo QTcF >500 ms en el 0,2% de los pacientes, y una prolongación del intervalo QTcF >30 ms en el 33,9% de los pacientes y >60 ms en el 6,2% de los pacientes.

### Farmacocinética

La caracterización farmacocinética de Riamet® es limitada debido a la falta de una formulación intravenosa y la gran variabilidad inter e intraindividual de las concentraciones plasmáticas de artemetero y lumefantrina y de los parámetros farmacocinéticos derivados (ABC; C<sub>máx</sub>).

### Absorción

Artemetero se absorbe bastante rápido, alcanzando su máxima concentración en plasma aproximadamente dos horas después de administrada la dosis. La absorción de lumefantrina, sustancia muy lipofílica, comienza después de una fase de retardo de hasta dos horas, y la concentración máxima en plasma se alcanza unas 6 a 8 horas después de administrada la dosis. Los alimentos mejoran la absorción de artemetero y lumefantrina: en voluntarios sanos, la biodisponibilidad relativa de artemetero aumentó más del doble, y la de lumefantrina unas dieciséis veces con respecto a la biodisponibilidad en ayuno cuando Riamet® se administró después de una comida rica en grasas. 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 ingeridos por los pacientes gravemente enfermos. Los datos sobre interacción con alimentos indican que la absorción de la lumefantrina en condiciones de ayuno es muy baja (si se asume 100% de absorción después de una comida rica en grasas, la cantidad absorbida en condiciones de ayuno sería <10% de la dosis). Por esta razón se debe aconsejar a los pacientes a que tomen la medicación con su dieta habitual, tan pronto vuelvan a tolerar la comida.

### Distribución

Artemetero y lumefantrina se unen en gran medida a las proteínas séricas humanas *in vitro* (95,4 y 99,7%, respectivamente).

Dihidroartemisinina también se une a las proteínas séricas humanas (47%-76%). La unión de proteínas de la proteína plasmática humana es lineal.

### ***Biotransformación y Metabolismo***

Artemetero se metaboliza rápida y exhaustivamente (metabolismo del primer paso), tanto *in vitro* como en humanos. Los microsomas hepáticos humanos metabolizan artemetero transformándolo (por demetilación) en el principal metabolito biológicamente activo dihidroartemisinina, predominantemente mediante la enzima CYP3A4/5. La farmacocinética de este metabolito también ha sido descrita *in vivo* en humanos. La relación del ABC de artemetero/dihidroartemisinina es de 1,2 después de una sola dosis y de 0,3 después de 6 dosis administradas durante 3 días. Se ha descrito un ligero efecto inductor de la actividad de la CYP3A4 tanto con el artemetero como con la dihidroartemisinina, aunque no es de esperar que esto plantee problemas en la población general de pacientes (ver "Advertencias").

Durante la administración repetida de Riamet®, las concentraciones plasmáticas de artemetero disminuyeron significativamente, mientras que las del metabolito activo (dihidroartemisinina) aumentaron, aunque no de forma significativa. Esto confirma que se produjo una inducción de la enzima responsable del metabolismo del artemetero. Esta inducción clínica concuerda con los datos obtenidos *in vitro*, que se han descrito en el apartado "Interacciones".

Lumefantrina es N-desbutilada, principalmente por la CYP3A4, en los microsomas hepáticos humanos. *In vivo*, en animales como los perros y las ratas, la glucuronación de lumefantrina ocurre directamente después de la biotransformación oxidativa.

En el ser humano, la exposición sistémica al metabolito desbutil-lumefantrina, cuyo efecto antiparasitario *in vitro* es 5 a 8 veces mayor que el de la lumefantrina, fue inferior al 1% de la exposición al compuesto original.

*In vitro*, lumefantrina inhibe significativamente la actividad de CYP2D6 a las concentraciones plasmáticas terapéuticas (ver "Contraindicaciones", e "Interacciones").

### ***Eliminación***

Artemetero y dihidroartemisinina se eliminan rápidamente del plasma con una vida media de eliminación de unas 2 horas. Lumefantrina se elimina muy lentamente con una vida media 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®.

En voluntarios sanos, ni lumefantrina ni artemetero fueron encontrados en orina luego de la administración de Riamet®, y la excreción urinaria de dihidroartemisinina aumentó menos de 0,01% de la dosis de artemetero. En animales (ratas y perros), artemetero inalterado no se detectó en las heces ni en la orina debido a su rápida y exhaustiva metabolización durante el primer paso. Lumefantrina fue excretada inalteradamente en materia fecal y en trazas solo en orina. Los metabolitos de ambos componentes fueron eliminados en bilis, materia fecal y orina.

### **Proporcionalidad con respecto a la dosis**

No se han realizado estudios específicos de proporcionalidad con respecto a la dosis. Los escasos datos disponibles indican que la exposición sistémica a

lumefantrina aumenta de forma directamente proporcional a la dosis cuando se duplica la dosis de Riamet®. No se dispone de datos concluyentes sobre artemetero.

#### **Estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia**

La exposición sistémica a lumefantrina, artemetero y dihidroartemisinina fue similar después de la administración de Riamet® como comprimidos dispersables y como comprimidos triturados en adultos sanos.

La exposición sistémica a lumefantrina fue similar después de la administración de Riamet® como comprimidos dispersables y como comprimidos intactos en adultos sanos, si bien la exposición a artemetero y dihidroartemisinina fue significativamente menor (un 20-35% menor) con el comprimido dispersable que con el comprimido intacto. No se considera que esto tenga importancia clínica en lo que atañe al uso de los comprimidos dispersables en la población pediátrica, dado que se demostró que la eficacia de los comprimidos dispersables de Riamet® era adecuada en esta población. No se recomienda utilizar el comprimido dispersable en los adultos.]

#### **Poblaciones especiales**

##### ***Pacientes geriátricos***

No se han realizado estudios farmacocinéticos específicos en esta población. No obstante, no hay información alguna que señale que la posología en los pacientes mayores de 65 años deba ser diferente a la de los adultos de menor edad.

##### ***Pacientes pediátricos***

Si se ajusta la dosis en función del peso del paciente pediátrico con paludismo (entre 5 Kg y 35 Kg), la exposición sistémica a artemetero, a dihidroartemisinina y lumefantrina es comparable a la obtenida con la posología recomendada en los adultos afectados de paludismo.

##### ***Pacientes con disfunción renal***

No se han realizado estudios farmacocinéticos específicos en esta población. No obstante, teniendo en cuenta los datos farmacocinéticos obtenidos en sujetos sanos, según los cuales la eliminación renal de lumefantrina es insignificante o nula, no se recomienda ajustar la dosis cuando se utilice Riamet® en pacientes con disfunción renal.

##### ***Pacientes con disfunción hepática***

No se han realizado estudios farmacocinéticos específicos en esta población. El metabolismo es el principal mecanismo de eliminación de artemetero y lumefantrina y puede verse afectado en los pacientes con disfunción hepática. En aquellos que padecen una disfunción hepática grave, no puede descartarse un aumento clínicamente importante de la exposición a artemetero y lumefantrina o

a sus metabolitos. Así pues, debe administrarse con cautela a los pacientes con disfunción hepática grave (Ver "ADVERTENCIAS").

### Estudios Clínicos

#### Tratamiento del paludismo por *Plasmodium falciparum* agudo y no complicado

Se evaluó la eficacia de Riamet® (en comprimidos) como tratamiento del paludismo por *P. falciparum* agudo y no complicado. El paludismo no complicado se definió como el paludismo sintomático por *P. falciparum* sin signos ni síntomas de paludismo grave o sin signos de disfunción de órganos vitales. La densidad inicial de parásitos fue de 500-200 000/μl (parasitemia del 0,01% al 4%) en la mayoría de los pacientes. En Tailandia, África subsahariana, Europa y América del Sur se realizaron estudios en adultos y niños (≥5 kg de peso corporal) parcialmente inmunes y no inmunes con paludismo no complicado. Se excluyó a los pacientes con características clínicas de paludismo grave o de insuficiencia cardíaca, renal o hepática graves.

Se trata de cinco estudios del régimen terapéutico de 6 dosis y un estudio en el que se comparó el régimen de 6 dosis con el de 4 dosis.

Riamet® (comprimidos) se administró a las 0, 8, 24, 36, 48 y 60 horas en el régimen de 6 dosis y a las 0, 8, 24 y 48 horas en el régimen de 4 dosis. Éstas fueron las variables de valoración de la eficacia:

- Tasa de curación a los 28 días, definida como la proporción de pacientes con eliminación de los parásitos asexuados (fase eritrocítica) en un plazo de 7 días, sin recrudescimiento en el día 28;
- Período de eliminación de los parásitos (PEP), definido como el tiempo transcurrido desde la primera dosis hasta la primera desaparición total y permanente del parásito asexuado que se mantiene durante 48 horas más;
- Período hasta la desaparición de la fiebre (PDF), definido como el tiempo transcurrido desde la administración de la primera dosis hasta la primera vez en que la temperatura corporal fue inferior a 37,5 °C y se mantuvo por debajo de 37,5 °C durante al menos 48 horas más (sólo en el caso de pacientes cuya temperatura al inicio del estudio fuera >37,5 °C).

La población por intención de tratar modificada (ITTm) incluyó a todos los pacientes con diagnóstico de paludismo confirmado que recibieron al menos una dosis del fármaco de estudio. Los pacientes evaluables fueron generalmente todos los pacientes que se sometieron a una evaluación parasitológica los días 7 y 28 o que no mostraban respuesta al tratamiento el día 28.

Tabla 1 Resumen de los estudios de la eficacia clínica

N.º de estudio	Diseño y objetivo del estudio	N.º de pacientes		Población	Año y lugar de realización del estudio
		Riamet®	Tratamiento de comparación		
A025	Estudio doble ciego,	6 dosis durante	-	Adultos	1996-1997

N.º de estudio	Diseño y objetivo del estudio	N.º de pacientes		Población	Año y lugar de realización del estudio
		Riamet®	Tratamiento de comparación		
	aleatorizado (1:1:1), con grupos paralelos, comparativo de la eficacia y la seguridad de dos regimenes de 6 dosis con un régimen de 4 dosis	60 h: 118 6 dosis durante 96 h: 121 4 dosis durante 48 h: 120		Niños (≤12 años, n = 43)	Tailandia
A026	Estudio abierto, aleatorizado (3:1), con grupos paralelos, de confirmación de la eficacia y la seguridad de un régimen de 6 dosis en comparación con mefloquina-artesunato (MAS)	150	Mefloquina-artesunato: 50	Adultos Niños (2-12 años, n = 34)	1997-1998 Tailandia
A028	Estudio abierto, aleatorizado (3:1), con grupos paralelos, de confirmación de la eficacia y la seguridad de un régimen de 6 dosis en comparación con MAS	164	Mefloquina-artesunato: 55	Adultos	1998-1999 Tailandia
A2401	Estudio abierto, no comparativo, de la eficacia y la seguridad de un régimen de 6 dosis en pacientes no inmunes	165	-	Adultos	2001-2005 Europa, Colombia
A2403	Estudio abierto, no comparativo, de la eficacia y la seguridad de un régimen de 6 dosis	310	-	Lactantes y niños (5-25 kg)	2002-2003 3 países africanos
B2303	Estudio aleatorizado (1:1), sin conocimiento del investigador de la asignación del tratamiento, con grupos paralelos, de la eficacia y la seguridad de un régimen de 6 dosis	Riamet®, comprimido triturado: 452 Riamet®, comprimido dispersable: 447	-	Lactantes y niños (5-35 kg)	2006-2007 5 países africanos

Tabla 2 Resultados relativos a la eficacia clínica

N.º de estudio	Edad	Tasa de curación <sup>1</sup> n/N (%) corregida mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en pacientes evaluables	Mediana del PDF <sup>2</sup> [percentil 25, 75]	Mediana del PEP <sup>2</sup> [percentil 25, 75]

**Novartis Argentina S.A.**  
 Farm. Sergio Imitzian  
 Gle. de Asuntos Regulatorios  
 Codirector Técnico M.N. 11521

N.º de estudio	Edad	Tasa de curación <sup>1</sup> n/N (%) corregida mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en pacientes evaluables	Mediana del PDF <sup>2</sup> [percentil 25, 75]	Mediana del PEP <sup>2</sup> [percentil 25, 75]
A025 <sup>4</sup>	3-62 años	93/96 (96,9)	n <sup>3</sup> =59 35 horas [20, 46]	n=118 44 horas [22, 47]
A026	2-63 años	130/133 (97,7)	n <sup>3</sup> =87 22 horas [19, 44]	No disponible
A028	12-71 años	148/154 (96,1)	n <sup>3</sup> =76 29 horas [8, 51]	n=164 29 horas [18, 40]
A2401	16-66 años	119/124 (96,0)	n <sup>3</sup> =100 37 horas [18, 44]	n=162 42 horas [34, 63]
A2403	2 meses-9 años	289/299 (96,7)	n <sup>3</sup> =309 8 horas [8, 24]	n=310 24 horas [24, 36]
B2303 <sup>CT</sup>	3 meses-12 años	403/419 (96,2)	n <sup>3</sup> =323 8 horas [8, 23]	n=452 35 horas [24, 36]
B2303 <sup>CD</sup>	3 meses-12 años	394/416 (94,7)	n <sup>3</sup> =311 8 horas [8, 24]	n=446 34 horas [24, 36]

<sup>1</sup> Tasa de curación basada en el estudio microscópico del frotis sanguíneo.

<sup>2</sup> Población ITTm.

<sup>3</sup> Sólo en pacientes cuya temperatura inicial fuera >37,5 °C.

<sup>4</sup> Sólo se presentan los datos del grupo del régimen de 6 dosis durante 60 horas.

<sup>CT</sup> Riamet®, comprimidos, administrado como comprimidos triturados.

<sup>CD</sup> Riamet®, comprimidos dispersables.

Tabla 3 Eficacia clínica por peso en los estudios pediátricos

N.º de estudio Categoría de peso	Mediana del PEP <sup>1</sup> [percentil 25, 75]	Tasa de curación <sup>2</sup> n/N (%) corregida mediante PCR en pacientes evaluables
Estudio A2403		
5 - <10 kg	24 [24, 36]	145/149 (97,3)
10 - <15 kg	35 [24, 36]	103/107 (96,3)
15 -25 kg	24 [24, 36]	41/43 (95,3)
Estudio B2303 <sup>CT</sup>		
5 - <10 kg	36 [24, 36]	65/69 (94,2)
10 - <15 kg	35 [24, 36]	174/179 (97,2)
15 -<25 kg	35 [24, 36]	134/140 (95,7)
25-35 kg	26 [24, 36]	30/31 (96,8)
Estudio B2303 <sup>CD</sup>		
5 - <10 kg	36 [24, 43]	74/78 (94,9)
10 - <15 kg	35 [24, 36]	156/168 (92,9)
15 -<25 kg	25 [24, 36]	137/142 (96,5)
25-35 kg	26 [24, 36]	27/28 (96,4)

<sup>1</sup> Población ITTm.

<sup>2</sup> Tasa de curación basada en el estudio microscópico del frotis sanguíneo.

<sup>CT</sup> Riamet®, comprimidos, administrado como comprimidos triturados.

<sup>CD</sup> Riamet®, comprimidos dispersables.

El estudio A025 fue un estudio aleatorizado, doble ciego, realizado en dos centros de Tailandia en adultos y niños ( $\geq 2$  años de edad), en el que se comparó el régimen de 4 dosis (administradas en un plazo de 48 horas) de Riamet® (comprimidos) con un régimen de 6 dosis (administradas en un plazo de 60 horas). La tasa de curación a los 28 días (corregida mediante PCR) en los pacientes evaluables fue del 96,9% (93/96) en el grupo de tratamiento con 6 dosis de Riamet® (comprimidos) en comparación con el 83,3% (85/102) en el grupo de 4 dosis.

Estudios A026, A028, A2401, A2403 y B2303: En estos estudios, se administró Riamet® (comprimidos) como tratamiento de 6 dosis.

En el estudio A026, un total de 150 adultos y niños  $\geq 2$  años recibieron comprimidos de Riamet®; en el estudio A028, un total de 164 adultos y niños  $\geq 12$  años recibieron comprimidos de Riamet®. Ambos estudios se llevaron a cabo en Tailandia.

A2401 fue un estudio de 165 adultos no inmunes que residían en regiones donde el paludismo no es endémico (Europa y Colombia) y contrajeron paludismo por *P. falciparum* agudo no complicado cuando viajaron a regiones de paludismo endémico.

El estudio A2403 se realizó en África, en 310 lactantes y niños de 2 meses a 9 años, de 5-25 Kg de peso, con una temperatura axilar  $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ .

El estudio B2303 se llevó a cabo en África, en 452 lactantes y niños, de 3 meses a 12 años, con un peso de 5 Kg a  $< 35$  Kg, con fiebre (temperatura axilar  $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$  o temperatura rectal  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ) o antecedentes de fiebre en las 24 horas previas, con el objetivo principal de demostrar la ausencia de inferioridad del comprimido dispersable en comparación con el comprimido (que se administró triturado) en lo que se refiere a la tasa de curación parasitológica a los 28 días corregida mediante PCR.

En la tabla 2 se presentan los resultados de la tasa de curación a los 28 días corregida mediante PCR, la mediana el período de eliminación del parásito (PEP) y el período transcurrido hasta la desaparición de la fiebre (PDF) de todos los estudios.

Riamet presenta actividad contra los estadios hemáticos de *Plasmodium vivax*, pero no es activo contra los hipnozoítos (Ver "ADVERTENCIAS").

#### Datos de seguridad preclínica

Los estudios convencionales de toxicidad con dosis repetidas y genotoxicidad en animales no revelaron ningún riesgo especial para los seres humanos (adultos y niños  $\geq 5$  Kg de peso) que reciban artemetero y lumefantrina como tratamiento del paludismo, mientras el medicamento se administre como se describe en el prospecto.

Las reacciones adversas no observadas en los estudios clínicos, pero observadas en animales expuestos a cantidades similares a las que se administran a los seres humanos, y de posible interés clínico, fueron las siguientes: pérdida del producto de la concepción tras la implantación y teratogenia de los derivados de artemisinina.

ORIGINAL

7001

### *Toxicidad general*

Los principales cambios observados en los estudios de toxicidad con dosis repetidas estuvieron asociados con la acción farmacológica esperada sobre los eritrocitos, acompañada de hematopoyesis secundaria como respuesta.

### *Neurotoxicidad*

Los estudios realizados en perros y ratas indican que la inyección intramuscular de artemetero causa lesiones cerebrales. Los cambios observados principalmente en los núcleos del tronco encefálico fueron: cromatólisis, granulación citoplásmica eosinófila, esferoides, apoptosis y neuronas hiper cromáticas. Se hallaron lesiones en las ratas que recibieron artemetero en dosis de 25 mg/Kg durante 7 ó 14 días y en los perros que recibieron dosis de 20 mg/Kg durante por lo menos 8 días, aunque no se encontraron lesiones después de administraciones breves de fármaco o tras la administración oral. El ABC 24 h estimada del artemetero tras 7 días de administración de la dosis sin efectos adversos observados (10 mg/Kg/día por vía intramuscular) es unas 7 veces mayor que el ABC 24 h estimada del artemetero en el ser humano el día 1 del régimen habitual de tratamiento oral de 3 días; la exposición oral en el ser humano disminuye en los días posteriores, por lo que el margen de exposición aumenta. En los perros a los que se administró artemetero por vía oral en dosis de 143 mg/Kg, se observó un efecto estadísticamente mensurable sobre el umbral auditivo a 20 dB. Esta dosis es unas 29 veces mayor que la dosis clínica más elevada de artemetero (160 mg/d) teniendo en cuenta las comparaciones de la superficie corporal. La mayoría de las reacciones adversas relacionadas con el sistema nervioso que se registraron en los estudios del régimen de 6 dosis fueron de intensidad leve y se habían resuelto al finalizar el estudio.

### *Mutagenicidad*

No se detectó mutagenicidad por la administración de Riamet® en las pruebas *in vitro* ni *in vivo*. En la prueba del micronúcleo se observó mielotoxicidad con todos los niveles de dosis (500, 1000 y 2000 mg/Kg), pero la recuperación fue casi completa 48 horas después de la administración.

### *Carcinogenicidad*

Debido al corto tiempo del tratamiento, no se llevaron a cabo estudios de carcinogenicidad con Riamet®.

### *Estudios de toxicidad reproductiva*

Los estudios efectuados en ratas sobre la toxicidad reproductiva tras la administración oral de la combinación de artemetero y lumefantrina mostraron signos de toxicidad materna y un aumento de las pérdidas tras la implantación con dosis  $\geq 60$  mg/Kg (que corresponden aproximadamente a 7 mg/Kg de artemetero). La combinación de artemetero y lumefantrina en dosis de 25 mg/Kg (equivalente a 3,6 mg/Kg de artemetero) no ejerció efectos embriotóxicos en ratas. En conejos tratados con la combinación de artemetero y lumefantrina por



vía oral se observó toxicidad materna y un aumento de las pérdidas tras la implantación con una dosis de 175 mg/Kg (correspondiente a 25 mg/Kg de artemetero), pero la dosis inmediatamente inferior, de 105 mg/Kg (correspondiente a 15 mg/Kg de artemetero), no produjo ningún efecto.

Las dosis de lumefantrina de hasta 1000 mg/Kg no han evidenciado indicios de toxicidad materna, embriotoxicidad, fetotoxicidad ni teratogenia en ratas ni en conejos.

Se sabe que las artemisininas son embriotóxicas en animales. Los estudios sobre la toxicidad reproductiva con derivados de la artemisinina revelaron un aumento de las pérdidas tras la implantación y signos de teratogenia (baja incidencia de malformaciones cardiovasculares y óseas) en ratas que habían recibido dosis de 6 mg/Kg de artesunato y 19,4 mg/Kg de artemetero. En la rata, la dosis no tóxica de artemetero fue de 3 mg/Kg. En el conejo, el artemetero produjo toxicidad materna y un aumento de las pérdidas tras la implantación con la dosis de 30 mg/Kg, pero no produjo toxicidad materna, embriotoxicidad ni fetotoxicidad con dosis  $\leq 25$  mg/Kg. En el conejo, la menor dosis (5 mg/Kg) de artesunato, un derivado de la artemisinina, produjo una baja incidencia de malformaciones cardiovasculares y óseas.

La dosis embriotóxica de artemetero (20 mg/Kg/día en la rata) produce exposiciones al artemetero y a la dihidroartemisinina similares a las alcanzadas en el ser humano.

### *Fecundidad*

La fecundidad disminuyó con dosis de 1000 mg/Kg/día, con alteración de la motilidad de los espermatozoides, reducción del número de espermatozoides en el epidídimo, aumento del peso de los testículos, así como embriotoxicidad y otros efectos para la función reproductora (disminución de las implantaciones y de los embriones viables, pérdidas elevadas del producto de la concepción tras la implantación). Se observó toxicidad general en machos y hembras con dosis  $\geq 300$  mg/Kg/día. La dosis sin efectos adversos en la fecundidad fue de 300 mg/Kg/día. No se sabe qué importancia puede tener esto en el ser humano.

### *Estudios de toxicidad en animales jóvenes*

Para investigar la neurotoxicidad del artemetero en ratas jóvenes, se llevó a cabo un estudio específico de artemetero administrado por vía oral durante cuatro diferentes intervalos de administración, en dosis de 30 mg/Kg/día u 80 mg/Kg/día en los días 7 a 13 después del parto, y en dosis de 30 mg/Kg/día o 120 mg/Kg/día en los días 14 a 21, 22 a 28 ó 29 a 36 después del parto. La mortalidad, los signos clínicos y las disminuciones de los parámetros de peso corporal se registraron fundamentalmente en los dos primeros intervalos de administración. Pese a la toxicidad sistémica observada, no se registraron efectos del artemetero en ninguna de las pruebas funcionales realizadas, ni tampoco se descubrieron signos de un efecto neurotóxico directo de artemetero administrado por vía oral en el cerebro de ratas jóvenes.

Los estudios en ratas indican que las ratas muy jóvenes (7-21 días de edad) son más sensibles al artemetero que las adultas. No existen diferencias de sensibilidad en los animales algo mayores (3-5 semanas de edad) después de 13 semanas de

administración de artemetero y lumefantrina. La última información disponible concuerda con los estudios clínicos que han establecido la seguridad de la administración de artemetero y lumefantrina en pacientes de por lo menos 5 Kg de peso.

### *Farmacología de seguridad cardiovascular*

En estudios de toxicidad realizados en perros, sólo con las dosis más altas que las utilizadas en el hombre (600 mg/Kg/día), se observó cierta evidencia de prolongación del intervalo QTc (margen de seguridad de 4,6 para el artemetero usando la  $C_{máx}$  libre calculada). En un ensayo *in vitro* de los canales HERG expresados de manera estable en las células HEK293, la lumefantrina y el principal metabolito desbutil-lumefantrina demostraron algún potencial inhibitorio sobre una de las corrientes responsables de la repolarización cardíaca. Esta potencia fue más baja que la de los demás agentes antimaláricos evaluados. A partir de los valores de  $IC_{50}$ , el orden de potencia del bloqueo de la corriente HERG fue halofantrina ( $IC_{50} = 0,04 \mu M$ ) > cloroquina (2,5  $\mu M$ ) > mefloquina (2,6  $\mu M$ ) > desbutil-lumefantrina (5,5  $\mu M$ ) > lumefantrina (8,1  $\mu M$ ).

Se realizaron otros estudios para evaluar los efectos *in vitro* de artemetero y su metabolito activo, dihidroartemisinina, en la corriente de HERG. En concentraciones que produjeron una inhibición significativa, los márgenes de seguridad de artemetero y de dihidroartemisinina son mayores que 100, si se calculan usando la concentración terapéutica total al alcanzar la  $C_{máx}$ , o mayores que 1000 si se estiman utilizando la  $C_{máx}$  libre calculada. Teniendo en cuenta los datos preclínicos disponibles, no puede descartarse la posibilidad de prolongación del intervalo QTc en el ser humano. Para obtener información sobre los efectos en el ser humano, ver "Contraindicaciones", "Advertencias" y "Farmacología Clínica - Farmacodinamia").

### POSOLOGIA /DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION

#### Riamet® comprimidos

Posología en adultos y niños que pesen 35 Kg o más, o tengan más de 12 años

Se recomienda un esquema de tratamiento de 3 días con un total de 6 dosis de la siguiente manera:

Comenzando con 4 comprimidos a modo de dosis única cuando aparezcan los primeros síntomas, de nuevo 4 comprimidos a las 8 horas, y posteriormente 4 comprimidos dos veces al día durante los dos días siguientes (el tratamiento completo comprenderá 24 comprimidos).

Posología en adultos y niños que pesen entre 5 Kg y menos de 35 Kg, o tengan 12 años o menos

Se recomienda un régimen de 6 dosis con 1 a 3 comprimidos por dosis, dependiendo del peso corporal.

De 5 Kg a <15 Kg de peso corporal:

 - 13 -

  
Novartis Argentina S.A.  
Farm. Sergio Imirtzian  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico M.N. 11521

Un comprimido cuando se efectúe el diagnóstico, y luego a las 8 horas continuando con un comprimido dos veces por día (mañana y tarde) durante las 24 y 48 horas siguientes (el tratamiento completo comprenderá 6 comprimidos).

*De 15 Kg a <25 Kg de peso corporal:*

2 comprimidos en una sola toma en el momento del diagnóstico inicial, otros 2 comprimidos al cabo de 8 horas, y luego 2 comprimidos dos veces al día (mañana y noche) durante los dos días siguientes (el ciclo completo consta de 12 comprimidos).

*De 25 Kg a <35 Kg de peso corporal:*

3 comprimidos en una sola toma en el momento del diagnóstico inicial, otros 3 comprimidos al cabo de 8 horas, y luego 3 comprimidos dos veces al día (mañana y noche) durante los dos días siguientes (el ciclo completo consta de 18 comprimidos).

Los comprimidos pueden triturarse antes de administrarlos a los niños. En algunos países endémicos existen comprimidos dispersables (Riamet® dispersable) para los pacientes pediátricos.

**Riamet® comprimidos dispersables**

Los comprimidos dispersables están indicados únicamente para lactantes y niños. Los adolescentes y adultos disponen de una formulación de comprimidos.

**Posología para lactantes y niños que pesan entre 5 y 35 Kg y hasta 12 años de edad**

Se recomienda un tratamiento consistente en 6 dosis de 1 a 3 comprimidos dispersables cada una, en función del peso corporal.

*De 5 Kg a <15 Kg de peso corporal:*

1 comprimido dispersable en el momento del diagnóstico inicial, 1 comprimido dispersable después de 8 horas y luego 1 comprimido dispersable dos veces al día (por la mañana y la noche) durante los 2 días siguientes (el ciclo completo comprende 6 comprimidos dispersables).

*De 15 Kg a <25 Kg de peso corporal:*

2 comprimidos dispersables en una sola toma en el momento del diagnóstico inicial, 2 comprimidos dispersables después de 8 horas y luego 2 comprimidos dispersables dos veces al día (por la mañana y la noche) durante los dos días siguientes (el ciclo completo comprende 12 comprimidos dispersables).

*De 25 Kg a <35 Kg de peso corporal:*

3 comprimidos dispersables en una sola toma en el momento del diagnóstico inicial, 3 comprimidos dispersables después de 8 horas y luego 3 comprimidos dispersables dos veces al día (por la mañana y la noche) durante los dos días siguientes (el ciclo completo comprende 18 comprimidos dispersables).

dispersables dos veces al día (por la mañana y la noche) durante los dos días siguientes (el ciclo completo comprende 18 comprimidos dispersables).

#### **Tratamiento usual y tratamiento de reserva en casos de urgencia**

El tratamiento debe administrarse en el momento del diagnóstico inicial o cuando aparezcan los síntomas.

#### **Infecciones nuevas y reagudizaciones en adultos y niños:**

Los datos obtenidos con un número limitado de pacientes tratados con Riamet® demuestran que las infecciones nuevas y las reagudizaciones pueden ser tratados con un segundo curso de tratamiento con el medicamento.

#### **Poblaciones especiales**

##### **Pacientes de edad avanzada:**

No hay información alguna que señale que la posología en los pacientes mayores de 65 años deba ser diferente a la de los adultos de menor edad.

##### **Pacientes con insuficiencia renal**

No se han llevado a cabo estudios específicos en este grupo de pacientes. En los estudios realizados en voluntarios sanos no se ha observado ninguna eliminación renal significativa de lumefantrina, artemetero o dihidroartemisinina y se tiene escasa experiencia clínica. No se recomienda ajustar la dosis para el uso de Riamet® en pacientes con disfunción renal.

##### **Posología en pacientes con disfunción hepática**

No se han realizado estudios especiales en este grupo de pacientes. No se recomienda ajustar la dosis en los pacientes con disfunción hepática leve a moderada. Se ha de tener cautela a la hora de administrar este medicamento a pacientes con disfunción hepática grave (Ver "Advertencias"). La mayoría de los pacientes con paludismo agudo presentan un cierto grado de disfunción hepática conexas. El perfil toxicológico es el mismo en los pacientes con o sin disfunción hepática. Además, las anomalías iniciales en las pruebas de la función hepática mejoran en casi todos los pacientes después del tratamiento con Riamet®.

#### **Modo de administración**

##### **Riamet® Comprimidos**

La dosis debe tomarse con alimentos o líquidos ricos en grasas, tal como la leche. Los pacientes con malaria aguda son frecuentemente reacios a ingerir alimentos. Se debe alentar a los pacientes a que vuelvan a comer normalmente tan pronto como puedan tolerar la comida, pues esto mejora la absorción de artemetero y lumefantrina.

Si se llegasen a producir vómitos en el plazo de 1 hora tras la administración, habrá que tomar otra dosis.

**Riamet® Comprimidos dispersables**

El o los comprimidos dispersables correspondientes a una dosis deben disgregarse por completo en un volumen pequeño de agua (unos 10 mL por comprimido). Agite con suavidad y administre la solución al paciente sin demora. Enjuague el vaso con otro volumen pequeño de agua (unos 10 mL) y administre la solución al paciente enseguida.

Luego de tomar la dosis, se deben ingerir alimentos o bebidas de alto contenido graso (por ejemplo, leche). Con frecuencia, los pacientes que padecen de malaria aguda son reacios a ingerir alimentos. Es necesario animar a los pacientes a que reanuden su dieta habitual tan pronto como puedan tolerar la comida, pues ello mejora la absorción de artemetero y lumefantrina.

Si el paciente padece vómitos en el plazo de 1 hora tras la administración, se debe repetir la dosis.

**CONTRAINDICACIONES**

Riamet® está contraindicado en:

- Hipersensibilidad conocida a los principios activos o a cualquiera de los excipientes.
- Pacientes con malaria severa de acuerdo con la definición de la OMS\*.
- Pacientes cursando su primer trimestre de embarazo, siempre que se disponga de otros antimaláricos adecuados y eficaces (Ver "Embarazo").
- Pacientes con antecedentes familiares de prolongación congénita del intervalo QTc o muerte súbita, o con cualquier otra condición conocida por prolongar el intervalo QTc como por ejemplo, pacientes con antecedentes de arritmias cardíacas sintomáticas, con bradicardia clínicamente relevante o con cardiopatía severa.
- Pacientes tratados con fármacos conocidos por prolongar el intervalo QTc tales como:
  - Antiarrítmicos pertenecientes a las clases IA y III,
  - Neurolépticos y agentes antidepresivos
  - Ciertos antibióticos que incluyen algunos agentes de las siguientes clases: macrólidos, fluoroquinolonas, imidazol, y agentes antimicóticos triazólicos.
  - Ciertos antihistamínicos no sedantes (terfenadina, astemizol)
  - Cisaprida.
- Pacientes con alteraciones conocidas del balance de electrolitos, por ej. hipocalcemia o hipomagnesemia.
- Pacientes que toman alguna medicación que sea metabolizada por la enzima CYP2D6 del citocromo (por ej. Flecainida, metoprolol, imipramina, amitriptilina, clomipramina).
- Pacientes tratados con fármacos que son inductores potentes del CYP3A4, como rifampicina, carbamazepina, fenitoína y el hipérico o hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).

\* Presencia de una o más de las siguientes características clínicas o analíticas:

Manifestaciones clínicas: Postración; vigilia insuficiente o coma no superficial; incapacidad de alimentarse; respiración profunda, disnea (respiración acidótica); convulsiones múltiples; colapso o shock circulatorio; edema pulmonar (radiológico); hemorragia anormal; ictericia clínica; hemoglobinuria.

Pruebas analíticas: Anemia normocítica intensa; hemoglobinuria; hipoglucemia; acidosis metabólica; disfunción renal; hiperlactacidemia; hiperparasitemia.

## ADVERTENCIAS

Riamet® no ha sido estudiado para profilaxis y, por lo tanto, no está indicado para profilaxis.

Riamet® no ha sido evaluado en los tratamientos de la malaria cerebral u otras manifestaciones graves de la malaria complicada con, por ejemplo, edema pulmonar o insuficiencia renal.

Riamet® no está indicado ni ha sido evaluado para el tratamiento de la malaria causada por *P. vivax*, *P. malariae* o *P. ovale*, aunque algunos pacientes de estudios clínicos tuvieron infección concomitante con *P. falciparum* y *P. vivax* al inicio. Riamet® es activo frente a las etapas sanguíneas de *Plasmodium vivax*, pero no es activo frente a los hipnozoitos.

Al igual que otros antimaláricos (por ejemplo, halofantrina, quinina y quinidina), Riamet® puede prolongar el intervalo QTc (Ver "Acción Farmacológica" - "Prolongación del intervalo QT/QTc").

Aquellos pacientes que durante el tratamiento sigan sin tolerar la comida deben vigilarse de cerca pues el riesgo de recrudescencia podría ser mayor.

Si la condición del paciente se deteriorara durante el tratamiento, se deberá comenzar con un tratamiento alternativo sin demora. En tales casos, se recomienda el monitoreo con ECG y tomar las medidas adecuadas para corregir las alteraciones electrolíticas. Se deberá tomar en cuenta la larga vida media de eliminación de lumefantrina cuando se administre quinina en pacientes previamente tratados con Riamet®.

## Interacciones

### Precauciones en caso de administración simultánea de otros medicamentos

*Interacción con otros antimaláricos:* los datos disponibles sobre seguridad y eficacia son limitados, por lo que no se administrará Riamet® concomitantemente con otros antimaláricos a menos que no exista otra opción de tratamiento. Se deberá tener en cuenta la larga vida media de eliminación de lumefantrina cuando se administre quinina a pacientes que hayan sido tratados previamente con Riamet®.

*Pacientes tratados anteriormente con otros antimaláricos:* Si se administra Riamet® luego de la administración de mefloquina o quinina, se recomienda una vigilancia estrecha sobre la ingesta de comida (para mefloquina) o del ECG (para la quinina). En pacientes con tratamiento previo con halofantrina, no se

debe administrar Riamet® antes del mes de la última dosis de halofantrina.

*Otros medicamentos:* Se recomienda tener precaución cuando se combine Riamet® con sustratos, inhibidores o inductores débiles o moderados del CYP3A4, ya que los efectos terapéuticos de algunos fármacos pueden verse alterados (ver "Interacciones" y "Farmacocinética").

Los fármacos que ejercen un efecto mixto (inhibidor e inductor) sobre el CYP3A4 —especialmente los antirretrovíricos, como los inhibidores de la proteasa del VIH y los inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa— deben usarse con precaución en los pacientes que tomen Riamet® (Ver "Interacciones" y "Farmacocinética").

*Con anticonceptivos hormonales:* Riamet® puede reducir la eficacia de los anticonceptivos hormonales. Así pues, se debe aconsejar a las pacientes tratadas con anticonceptivos orales, parches transdérmicos u otros anticonceptivos hormonales sistémicos que usen adicionalmente un método anticonceptivo no hormonal (Ver "Interacciones" y "Mujeres en edad fértil y medidas anticonceptivas").

### **Poblaciones especiales**

No se ha estudiado la eficacia ni la seguridad de Riamet® en pacientes con disfunción hepática o renal grave, por lo que no puede hacerse recomendación alguna respecto a estos grupos de pacientes. En pacientes con disfunción hepática grave, no puede descartarse un aumento clínicamente importante de la exposición a artemetero y lumefantrina o sus metabolitos, por lo que es necesario tener cautela a la hora de administrar el medicamento a estos pacientes (Ver "Farmacocinética").

## **PRECAUCIONES**

### **Interacciones**

#### **Interacciones que justifican la contraindicación**

##### ***Interacción con fármacos que prolongan el intervalo QTc***

Está contraindicado el uso simultáneo de Riamet® con fármacos que pueden prolongar el intervalo QTc y provocar taquicardia ventricular en entorchado (torsade de pointes), tales como: antiarrítmicos de las clases IA y III, neurolépticos y antidepresivos, ciertos antibióticos, entre ellos algunos de las siguientes clases: macrólidos, fluoroquinolonas, imidazol y antimicóticos de la familia de los triazoles, ciertos antihistamínicos sin efecto sedante (terfenadina, astemizol), cisaprida (Ver "CONTRAINDICACIONES").

##### ***Interacción con fármacos metabolizados por el CYP2D6***

Se ha observado que lumefantrina inhibe el CYP2D6 *in vitro*. Esto puede revestir particular interés clínico si el compuesto posee un bajo índice terapéutico. Está contraindicada la administración conjunta de Riamet® con fármacos

metabolizados por esta isoforma (como pueden ser los neurolépticos, flecainida, metoprolol y antidepresivos tricíclicos como imipramina, amitriptilina y clomipramina), Ver "CONTRAINDICACIONES" y "Farmacocinética".

#### *Interacción con inductores potentes del CYP3A4, como rifampicina*

La administración oral de rifampicina (600 mg/día), un inductor potente del CYP3A4, simultáneamente con comprimidos de Riamet® (régimen de 6 dosis durante 3 días) en 6 adultos coinfectados por el HIV-1 y el bacilo tuberculoso que no padecían paludismo redujo significativamente la exposición a artemetero (89%), a dihidroartemisinina (85%) y a lumefantrina (68%) en comparación con la exposición obtenida después de administrar sólo Riamet®. Está contraindicado el uso simultáneo de Riamet® con inductores potentes del CYP3A4, como rifampicina, carbamazepina, fenitoína e hipérico.

(Ver "CONTRAINDICACIONES").

#### *Interacciones con antimaláricos*

Se dispone de escasos datos de seguridad y eficacia, por lo que Riamet® no debe administrarse con otros antipalúdicos, a menos que no se disponga de otra opción terapéutica (Ver "ADVERTENCIAS").

Si se administra Riamet® tras la administración de mefloquina o quinina, será necesario vigilar atentamente la ingestión de alimentos (en el caso de mefloquina) o el electrocardiograma (en el caso de quinina). A la hora de administrar quinina a pacientes previamente tratados con Riamet® se tendrá presente la larga semivida de eliminación de lumefantrina. En los pacientes que hayan recibido tratamiento previo con halofantrina, Riamet® no debe administrarse antes de que haya transcurrido un mes desde la última dosis de halofantrina (Ver "ADVERTENCIAS").

Como los pacientes que serán tratados con Riamet® quizás hayan recibido recientemente tratamiento con otros antimaláricos, se estudiaron las interacciones con mefloquina y quinina en voluntarios sanos. La administración oral secuencial de mefloquina antes de Riamet® no tuvo efecto sobre las concentraciones plasmáticas del artemetero ni sobre la relación artemetero/dihidroartemisinina, pero se observó una reducción significativa (alrededor del 30% al 40%) en los niveles plasmáticos ( $C_{máx}$  y ABC) de lumefantrina, debida posiblemente a una menor absorción secundaria a la disminución en la producción de bilis inducida por mefloquina. Se deberá alentar a los pacientes a ingerir alimentos al administrar la dosis para compensar esta reducción en la biodisponibilidad.

La administración concomitante de quinina por vía I.V. (10 mg/Kg de peso corporal) y Riamet® no incidió en las concentraciones plasmáticas de lumefantrina o quinina. Las concentraciones plasmáticas de artemetero y de dihidroartemisinina (DHA) parecieron ser más bajas. En este estudio, la administración de Riamet® a 14 individuos no tuvo efecto sobre el intervalo QTc. La infusión de quinina sola en otros 14 individuos causó una prolongación transitoria del intervalo QTc, la cual fue considerada consistente con la cardiotoxicidad conocida de la quinina. Este efecto fue ligero, aunque significativamente mayor cuando se infundió quinina después de la administración de Riamet® en otros 14 individuos. Por ende, parecería ser que la



7001

administración previa de Riamet® aumentó el riesgo inherente de prolongación del QTc asociado con la quinina I.V.

En un estudio clínico realizado en Tailandia algunos pacientes adultos recibieron Riamet® luego de fracasos terapéuticos con mefloquina o quinina. Ciento veintiún pacientes recibieron Riamet® sin ningún antimalárico previo mientras que 34 y 9 pacientes tenían niveles mensurables de quinina o mefloquina, respectivamente, al momento de la inclusión en el estudio. Estos pacientes presentaron perfiles de seguridad y farmacocinéticos de Riamet® similares a los de los pacientes que no tenían niveles detectables de otros antimaláricos.

### Interacciones que se deben tomar en consideración

#### Interacciones que afectan el uso de Riamet®

##### *Interacción con inhibidores del CYP3A4*

Tanto artemetero como lumefantrina son metabolizados principalmente por la CYP3A4, y sus concentraciones terapéuticas no inhiben esta enzima. La administración oral simultánea de ketoconazol con Riamet® produjo un pequeño aumento ( $\leq 2$  veces) en la exposición de pacientes adultos sanos a artemetero, dihidroartemisinina y lumefantrina. Este aumento en la exposición a la combinación antimalárica no estuvo asociado con aumento de los efectos colaterales ni cambios en los parámetros electrocardiográficos. Sobre la base de este estudio, se considera innecesario el ajuste posológico de Riamet® en pacientes con malaria por *P. falciparum* cuando se lo administra asociado con ketoconazol u otros inhibidores potentes de la CYP3A4.

No obstante, Riamet® debe usarse con cautela con fármacos que inhiban el CYP3A4, pues cabe la posibilidad de que aumente la concentración de lumefantrina, lo cual podría prolongar el intervalo QT. La administración de artemetero con jugo de pomelo doblemente concentrado en sujetos adultos sanos hizo que la exposición sistémica al fármaco original aumentara aproximadamente el doble. Debe evitarse el jugo de pomelo durante el tratamiento con Riamet® (Ver "ADVERTENCIAS" y "PRECAUCIONES").

##### *Interacción con antirretrovíricos*

Tanto artemetero como lumefantrina son metabolizados por el CYP3A4. Es sabido que los fármacos antirretrovíricos, como los inhibidores de la proteasa y los inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa, tienen diferentes patrones de inhibición, inducción o competición por el CYP3A4. En un estudio clínico en voluntarios sanos, la administración de lopinavir/ritonavir redujo la exposición sistémica a artemetero y dihidroartemisinina aproximadamente en un 40%, pero aumentó la exposición a lumefantrina cerca de 2,3 veces; el efavirenz disminuyó la exposición a artemetero, dihidroartemisinina y lumefantrina aproximadamente un 50%, 45% y 20%, respectivamente. La exposición a lopinavir/ritonavir y a efavirenz no se vio afectada significativamente al administrar simultáneamente Riamet®. Riamet® debe usarse con cautela en pacientes bajo tratamiento antirretrovírico, ya que la disminución de las concentraciones de artemetero, dihidroartemisinina o lumefantrina puede reducir la eficacia antipalúdica de Riamet® y que las concentraciones elevadas de

lumefantrina pueden prolongar el intervalo QT (Ver "ADVERTENCIAS" y "PRECAUCIONES").

#### ***Interacción con inductores débiles o moderados del CYP3A4***

Cuando Riamet® se administra simultáneamente con inductores débiles o moderados del CYP3A4, puede producirse una disminución de la concentración de artemetero o de lumefantrina, así como una pérdida de la eficacia antipalúdica (Ver "ADVERTENCIAS" y "PRECAUCIONES").

#### **Interacciones que afectan el uso de otros fármacos por parte de Riamet®**

##### **Interacción con fármacos metabolizados por formas del CYP450**

##### ***Interacción con las enzimas del CYP450***

Cuando Riamet® se administra simultáneamente con sustratos del CYP3A4, puede reducir la concentración del sustrato y hacer que disminuya la eficacia de éste.

Mientras que los estudios *in vitro* realizados con artemetero en concentraciones terapéuticas no revelaron una inhibición significativa de las enzimas del citocromo CYP450 (2C19, 2B6 y 3A4), se ha descrito un ligero efecto inductor de la actividad de la CYP3A4 tanto con artemetero como con dihidroartemisinina. Aunque la magnitud del efecto fue generalmente baja y no es de esperar que plantee problemas en la población general de pacientes, es posible que la inducción de la CYP3A4 modifique los efectos terapéuticos de fármacos cuyo metabolismo dependa fundamentalmente de esta enzima. (Ver "ADVERTENCIAS" y "PRECAUCIONES" y "Farmacocinética")

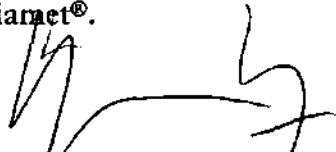
##### ***Interacción con anticonceptivos hormonales***

Artemetero, dihidroartemisinina o lumefantrina no inducen el metabolismo del etinilestradiol ni del levonorgestrel *in vitro*. No obstante, se ha señalado que artemetero induce débilmente la actividad de los citocromos CYP2C19, CYP2B6 y CYP3A en el ser humano. Así pues, Riamet® puede reducir la eficacia de los anticonceptivos hormonales. Se advertirá a las pacientes que utilicen anticonceptivos orales, parches transdérmicos u otros anticonceptivos hormonales sistémicos que han de usar además un método anticonceptivo no hormonal (Ver "ADVERTENCIAS" y "PRECAUCIONES" y "Mujeres en edad fértil y medidas anticonceptivas").

##### **Interacciones con alimentos y bebidas**

Riamet® debe tomarse con alimentos o bebidas de gran contenido graso, como la leche, ya que así aumenta la absorción de artemetero y lumefantrina (Ver "POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN").

Deberá evitarse el jugo de pomelo durante el tratamiento con Riamet®.

  
**Novartis Argentina S.A.**  
Firm: Sergio Imirtzian  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico M.N. 11521

## Embarazo

En base a los datos obtenidos en estudios con animales, se sospecha que Riamet® puede causar serios defectos de nacimiento cuando se administra durante el primer trimestre del embarazo.

Los estudios de toxicidad reproductiva con artemetero han mostrado evidencia de pérdidas post-implante y teratogenicidad en ratas. Además, otros derivados artemisininos han mostrado un potencial teratogénico con un aumento del riesgo durante las primeras etapas de la gestación.

Los datos de seguridad obtenidos en un estudio de observación de aproximadamente 500 embarazadas expuestas a Riamet® (una tercera parte de las pacientes estuvieron expuestas durante el primer trimestre) y los datos publicados de otro estudio realizado en más de 500 embarazadas expuestas a la asociación de artemetero y lumefantrina (incluidas más de 50 pacientes expuestas durante el primer trimestre), así como los datos publicados de más de 1000 embarazadas expuestas a derivados de artemisinina, no evidenciaron un aumento de desenlaces adversos del embarazo ni de efectos teratogénicos en comparación con la incidencia general.

El tratamiento con Riamet® está contraindicado durante el primer trimestre del embarazo en situaciones en las que se disponga de otros antimaláricos. Sin embargo, no se debe privar a los pacientes de este tratamiento en situaciones potencialmente mortales en las que no se disponga de otros antipalúdicos eficaces (ver "Contraindicaciones"). Durante el segundo y tercer trimestre del embarazo se deberá administrar Riamet®, solo si los beneficios esperables para la madre superan los riesgos para el feto.

## Mujeres en edad fértil y medidas anticonceptivas

Dado que Riamet® está contraindicado durante el primer trimestre de embarazo, las mujeres deberán evitar quedar embarazadas mientras reciban tratamiento para la malaria con Riamet®. Esto incluye a las mujeres a quienes se les prescribe Riamet® para un tratamiento de urgencia durante un viaje, en caso que requieran tratamiento antimalárico.

Se deberá aconsejar a las mujeres fértiles que empleen algún método anticonceptivo durante su viaje y mientras esté en tratamiento de reserva de emergencia, mientras esté tomando Riamet® y hasta su próxima menstruación luego del tratamiento.

Las mujeres que utilicen anticonceptivos hormonales por vía oral, en parches transdérmicos u otro tipo de anticonceptivos hormonales sistémicos han de ser advertidas de que deben utilizar además algún método anticonceptivo no hormonal (Ver "ADVERTENCIAS" y "PRECAUCIONES").

## Lactancia

Los datos en animales sugieren excreción de la droga en la leche materna; sin embargo, no hay datos disponibles en humanos. Por lo tanto, las mujeres que amamantan no deberán tomar Riamet®. Debido a la vida media de eliminación prolongada de lumefantrina (4 a 6 días), se recomienda no reanudar el amamantamiento antes de los 28 días a menos que el posible beneficio para la madre y el niño justifique los riesgos del tratamiento con Riamet®.

7001

**Fecundidad**

No existe información acerca de los efectos de Riamet® en la fecundidad humana. (Ver "Datos de seguridad preclínica").

**Efecto sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar máquinas**

Se advertirá a los pacientes que reciben Riamet® de la posibilidad de vértigo o fatiga/astenia, en cuyo caso deberán abstenerse de conducir o utilizar máquinas.

**REACCIONES ADVERSAS**

Es probable que muchos de los eventos relacionados con la malaria subyacente y/o con una respuesta poco satisfactoria al tratamiento más que a Riamet®, no obstante, en algunos casos no se ha podido descartar una relación causal con el medicamento. En otros informes, se identificaron factores alternativos como la causa más probable de los eventos (por ej. medicaciones concomitantes, infecciones concomitantes) o la información suministrada fue demasiado escasa para sacar alguna conclusión.

Las reacciones adversas se enumeran por orden decreciente de frecuencia y han sido clasificadas del modo siguiente: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  y  $< 1/10$ ); infrecuentes ( $\geq 1/1000$  y  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10000$  y  $< 1/1000$ ); muy raras ( $< 1/10000$ ), incluidas las notificaciones de casos aislados. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se enumeran por orden decreciente de gravedad.


**Tabla 4 Reacciones adversas compiladas de un análisis conjunto de la seguridad de los ensayos clínicos realizados en adultos y adolescentes mayores de 12 años que recibieron el régimen recomendado de 6 dosis.**

<b>Trastornos metabólicos y nutricionales</b>	
Muy frecuentes:	Disminución del apetito
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	
Muy frecuentes:	Trastornos del sueño
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Muy frecuentes:	Cefaleas, mareos
Frecuentes:	Clono
Poco frecuentes:	Somnolencia, Hipoestesis, ataxia
<b>Trastornos cardiacos</b>	
Muy frecuentes:	Palpitaciones
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
Frecuentes:	Tos
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Muy frecuentes:	Vómitos, dolor abdominal, náuseas

Frecuentes:	Diarrea
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Frecuentes:	Exantema, prurito
Poco frecuentes:	Urticaria
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	
Muy frecuentes:	Artralgias, mialgias
<b>Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración</b>	
Muy frecuentes:	Astenia, fatiga
Infrecuentes:	Alteraciones de la marcha
<b>Exploraciones complementarias</b>	
Poco frecuentes:	Prolongación del intervalo QT , aumento de los valores en las pruebas de la función hepática

**Tabla 5 Reacciones adversas compiladas de un análisis conjunto de la seguridad de los 4 estudios realizados en lactantes y niños  $\leq 12$  años de edad que recibieron el régimen de 6 dosis de Riamet® comprimidos o comprimidos dispersables.**

<b>Trastornos del sistema inmunitario</b>	
Raros:	Hipersensibilidad
<b>Trastornos metabólicos y nutricionales</b>	
Muy frecuentes:	Disminución del apetito
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	
Poco frecuentes:	Trastornos del sueño
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Frecuentes:	Cefaleas, mareos
Poco frecuentes:	Clono, somnolencia
<b>Trastornos cardiacos</b>	
Poco frecuentes:	Palpitaciones
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
Muy frecuentes:	Tos
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Muy frecuentes:	Vómitos
Frecuentes:	Dolor abdominal, diarrea, náuseas
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Frecuentes:	Exantema
Poco frecuentes:	Prurito, urticaria.
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	
Frecuentes:	Artralgias, mialgias
<b>Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración</b>	
Frecuentes:	Astenia, fatiga

  
**Novartis Argentina S.A.**  
 Farm. Sergio Imirtzian  
 Gle. de Asuntos Regulatorios  
 Codirector Técnico M.N. 11521

**Exploraciones complementarias**

Frecuentes:	Alteraciones de las pruebas funcionales hepáticas
Raros:	Prolongación del intervalo QT .

Acontecimientos adversos observados con regímenes no recomendados que no se incluyeron en este análisis combinado de la seguridad: parestesias (3,3% de los adolescentes y adultos; ningún caso en niños).

Las siguientes reacciones adversas se notificaron en los adultos (fueron poco frecuentes), pero no en los lactantes ni en los niños: hipoestesia, ataxia y trastornos de la marcha.

**Reacciones adversas (de frecuencia desconocida) procedentes de comunicaciones espontáneas de casos y de casos publicados**

Desde la comercialización de Riamet®, se han registrado las siguientes reacciones adversas a través de comunicaciones espontáneas de casos y de casos publicados en la literatura específica. Al tratarse de reacciones notificadas espontáneamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible calcular de forma fiable su frecuencia, por lo que se las clasifica como reacciones adversas de frecuencia desconocida. Las reacciones adversas se enumeran según la clase de órgano, aparato y sistema del MedDRA. En cada clase de órgano, aparato y sistema, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad:

Se han reportado raramente reacciones de hipersensibilidad incluyendo urticaria y angioedema.

**SOBREDOSIFICACION**

En los casos en que se sospeche intoxicación, se deberá administrar un tratamiento sintomático y de apoyo según se considere apropiado. Se deberán monitorear el ECG y los electrolitos (por ej.: niveles de potasio sanguíneo).

*Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:*

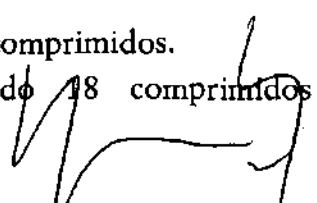
*Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247*

*Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777*

**PRESENTACIONES**

Riamet® comprimidos: Envases conteniendo 16, 24 y 400 comprimidos.

Riamet® comprimidos dispersables: Envases conteniendo 18 comprimidos dispersables.

  
**Novartis Argentina S.A.**  
Farm. Sergio Imirtzian  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico M.N. 11521

**7001**  
**ORIGINAL**

000213

### CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Riamet® comprimidos: Proteger del calor. Conservar a menos de 30 °C.

Riamet® comprimidos dispersables: No conservar a temperatura superior a 30°C.

### Instrucciones de uso, manipulación y eliminación

Puede prescribirse el envase de 24 comprimidos para el tratamiento de lactantes y niños, pero el médico y el farmacéutico deben informar a los padres o cuidadores de la posología indicada y señalarles que el número de comprimidos necesarios para un tratamiento completo varía en función del peso del niño. Por consiguiente, es posible que no sea necesario utilizar todos los comprimidos del envase. Una vez completado el tratamiento hay que desechar los comprimidos restantes o devolverlos al farmacéutico.

**Mantener fuera del alcance y la vista de los niños**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 49.480

### Elaborado en:

Riamet® comprimidos:

Yongan Road No. 31; Nanguan; Chengguan Township; Changping Kejiyuanqu; Changping County; CHI Beijing; China (P.R.)

Riamet® comprimidos dispersables:

Novartis Pharmaceuticals Corporation, Suffern - Estados Unidos de América

### NOVARTIS ARGENTINA S.A.

Ramallo 1851 – C.P. C1429DUC

Buenos Aires - Argentina

Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic – Químico, Farmacéutico

CDS: 20/04/2012