

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Eurartesim 160 mg/20 mg Filmtabletten.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 160 mg Piperaquintetrakisphosphat (als Piperaquintetrakisphosphat 4 H₂O; PQP) und 20 mg Artesimol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

Weißer längliche bikonvexe Filmtablette (Größe: 11,5 x 5,5 mm / Dicke: 4,4 mm) mit einer Bruchkerbe und einer aus den Buchstaben „S“ und „T“ bestehenden Prägung auf einer Seite.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Eurartesim wird angewendet zur Behandlung der unkomplizierten *Plasmodium falciparum*-Malaria bei Erwachsenen, Jugendlichen, Kindern und Säuglingen ab 6 Monaten und ab einem Körpergewicht von 5 kg.

Die allgemein anerkannten Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von Arzneimitteln zur Behandlung der Malaria sind zu beachten, ebenso die Hinweise bezüglich der Prävalenz von Resistenzen gegenüber Artesimol/Piperaquin in der geographischen Region, in der die Infektion erworben wurde (siehe Abschnitt 4.4).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Eurartesim sollte einmal täglich an drei aufeinander folgenden Tagen (insgesamt drei Dosen) zur selben Uhrzeit eingenommen werden.

Die empfohlene Dosierung sollte anhand des Körpergewichts ermittelt werden, wie in nachfolgender Tabelle dargestellt:

Körpergewicht (kg)	Tagesdosis (mg)		Wirkstärke der Tablette und Anzahl Tabletten pro Dosis
	PQP	Artemimol	
5 bis < 7	80	10	1/2 x 160 mg / 20 mg Tablette
7 bis < 13	160	20	1 x 160 mg / 20 mg Tablette
13 bis < 24	320	40	1 x 320 mg / 40 mg Tablette
24 bis < 36	640	80	2 x 320 mg / 40 mg Tabletten
36 bis < 75	960	120	3 x 320 mg / 40 mg Tabletten
> 75*	1.280	160	4 x 320 mg / 40 mg Tabletten

* siehe Abschnitt 5.1

Wenn ein Patient innerhalb von 30 Minuten nach Einnahme von Eurartesim erbricht, sollte die gesamte Dosis nochmals eingenommen werden; wenn ein Patient innerhalb von 30-60 Minuten erbricht, sollte die Hälfte der Dosis nochmals eingenommen werden. Eurartesim sollte nicht mehr als einmal redosiert werden. Wird die zweite Dosis erbrochen, ist mit einer anderen Malariatherapie zu beginnen.

Wenn eine Dosis vergessen wurde, sollte sie eingenommen werden, sobald dies bemerkt wird; anschließend sollte das empfohlene Schema fortgeführt werden, bis die gesamte Behandlung zu Ende geführt ist.

Zu einem zweiten Behandlungszyklus liegen keine Daten vor.

Innerhalb eines Zeitraums von 12 Monaten dürfen nicht mehr als zwei Eurartesim-Behandlungen durchgeführt werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.3).

Wegen der langen Eliminationshalbwertszeit von Piperaquin sollte innerhalb von 2 Monaten nach der ersten Behandlungskur keine zweite Behandlung mit Eurartesim erfolgen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten

Patienten im Alter von 65 Jahren oder älter wurden nicht in die klinischen Studien mit Eurartesim Tabletten eingeschlossen; daher können keine Dosierungsempfehlungen gegeben werden. Angesichts der Möglichkeit einer altersbedingten Abnahme der Leber- und Nierenfunktion sowie angesichts möglicher Herzerkrankungen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4) ist bei der Anwendung des Arzneimittels bei älteren Patienten Vorsicht geboten.

Einschränkung der Leber- und Nierenfunktion

Eurartesim wurde bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Nieren- oder Leberfunktionsstörung nicht untersucht. Daher ist bei der Anwendung von Eurartesim bei diesen Patienten Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Eurartesim bei Säuglingen unter 6 Monaten und bei Kindern mit einem Gewicht von weniger als 5 kg ist nicht erwiesen. Für diese Gruppen von Kindern liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Eurartesim soll mit Wasser ohne Nahrung eingenommen werden.
 Jede Dosis sollte frühestens 3 Stunden nach der letzten Nahrungsaufnahme eingenommen werden.
 Innerhalb von 3 Stunden nach jeder Dosis sollte keine Nahrungsaufnahme erfolgen.

Für Patienten, die die Tabletten nicht schlucken können, zum Beispiel Säuglinge und Kleinkinder, kann Eurartesim zerstoßen und mit Wasser verrührt werden. Die Mischung sollte sofort nach der Herstellung verwendet werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile.
- Schwere Malaria nach WHO-Definition.
- Plötzliche Todesfälle oder eine angeborene Verlängerung des QTc-Intervalls in der Familienanamnese.
- Bekannte angeborene Verlängerung des QTc-Intervalls oder jeglicher klinischer Umstand, der zu einer Verlängerung des QTc-Intervalls führt.
- Symptomatische Herzrhythmusstörungen oder klinisch relevante Bradykardie in der Anamnese.
- Jegliche Herzerkrankungen, die für Arrhythmien prädisponieren, wie schwere Hypertonie, linksventrikuläre Hypertrophie (einschließlich hypertropher Kardiomyopathie) oder dekompensierte Herzinsuffizienz, die mit einer verminderten linksventrikulären Auswurfraction einhergeht.
- Elektrolytstörungen, insbesondere Hypokaliämie, Hypokalzämie oder Hypomagnesiämie.
- Einnahme von Arzneimitteln, von denen bekannt ist, dass sie das QTc-Intervall verlängern. Zu diesen gehören unter anderem:
 - Antiarrhythmika (z. B. Amiodaron, Disopyramid, Dofetilid, Ibutilid, Procainamid, Chinidin, Hydrochinidin, Sotalol).
 - Neuroleptika (z. B. Phenothiazine, Sertindol, Sultoprid, Chlorpromazin, Haloperidol, Mesoridazin, Pimozid oder Thioridazin), Antidepressiva.
 - Bestimmte Antibiotika, darunter Arzneimittel der folgenden Klassen:
 - Makrolide (z. B. Erythromycin, Clarithromycin),
 - Fluorchinolone (z. B. Moxifloxacin, Sparfloxacin),
 - Imidazol- und Triazol-Antimykotika
 - sowie ebenfalls Pentamidin und Saquinavir.
 - Bestimmte nicht-sedierende Antihistaminika (z. B. Terfenadin, Astemizol, Mizolastin).
 - Cisaprid, Droperidol, Domperidon, Bepriidil, Diphemanil, Probuco, Levomethadyl, Methadon, Vinca-Alkaloide, Arsentrioxid.
- Vor kurzem erfolgte Behandlung mit Arzneimitteln, von denen bekannt ist, dass sie das QTc-Intervall verlängern und die zum Zeitpunkt des Beginns der Behandlung mit Eurartesim immer noch im Blutkreislauf vorhanden sein können (z. B. Mefloquin, Halofantrin, Lumefantrin, Chloroquin, Chinin und sonstige Malariamittel), unter Berücksichtigung ihrer Eliminationshalbwertszeit.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eurartesim darf nicht zur Behandlung der schweren *Falciparum*-Malaria eingesetzt werden (siehe Abschnitt 4.3) und sollte wegen unzureichender Daten nicht zur Behandlung von Malariaerkrankungen, die durch *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae* oder *Plasmodium ovale* hervorgerufen wurden, angewendet werden.

Die lange Halbwertszeit von Piperaquin (etwa 22 Tage) sollte für den Fall berücksichtigt werden, dass wegen Therapieversagens oder einer erneuten Malariainfektion die Behandlung mit einem anderen Malariamittel begonnen wird (siehe unten und Abschnitte 4.3 und 4.5).

Piperaquin ist ein schwacher CYP3A4-Inhibitor. Bei der gleichzeitigen Anwendung von Eurartesim mit Arzneimitteln, die auf unterschiedliche Weise, wie Inhibition, Induktion oder Konkurrenz um CYP3A4, dieses Enzym beeinflussen, wird Vorsicht angeraten, da die therapeutischen und/oder toxischen Wirkungen mancher gleichzeitig angewendeter Arzneimittel verändert werden könnten.

Piperaquin ist auch ein Substrat von CYP3A4. Bei gleichzeitiger Anwendung mit starken CYP3A4-Inhibitoren wurde ein moderater Anstieg der Piperaquin-Plasmakonzentrationen (um weniger als das 2-Fache) beobachtet, was zu einer potenziellen Verstärkung der QTc-Intervall verlängernden Wirkung führen kann (siehe Abschnitt 4.5).

Die Exposition gegenüber Piperaquin kann auch dann erhöht sein, wenn es gleichzeitig mit schwachen oder moderaten CYP3A4-Inhibitoren (z. B. oralen Kontrazeptiva) angewendet wird. Daher ist Vorsicht geboten, wenn Eurartesim zusammen mit einem CYP3A4-Inhibitor angewendet wird und es sollte eine EKG-Überwachung in Betracht gezogen werden.

Da keine pharmakokinetischen Daten zur mehrmaligen Anwendung von Piperaquin vorliegen, sollte nach Einleitung der Eurartesim-Therapie (d. h. nach der ersten Dosis) von der Anwendung von starken CYP3A4-Inhibitoren abgeraten werden (siehe Abschnitt 4.5 und 5.2).

Eurartesim sollte im ersten Trimenon der Schwangerschaft dann nicht angewendet werden, wenn andere geeignete und wirksame Malariamittel zur Verfügung stehen (siehe Abschnitt 4.6).

Da keine Daten aus Kanzerogenitätsstudien vorliegen und klinische Erfahrungen mit wiederholten Behandlungen beim Menschen fehlen, sollten nicht mehr als zwei Eurartesim-Therapien innerhalb eines 12-Monats-Zeitraums durchgeführt werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.3).

Wirkungen auf die kardiale Repolarisierung

In klinischen Studien mit Eurartesim wurden unter der Behandlung eine begrenzte Anzahl von EKGs geschrieben. Diese zeigten, dass QTc-Verlängerungen unter der Eurartesim-Therapie häufiger auftraten und dass diese ausgeprägter waren als unter den Vergleichssubstanzen (Einzelheiten zu den Vergleichssubstanzen siehe Abschnitt 5.1). Die Analyse unerwünschter kardialer Ereignisse in klinischen Studien zeigte, dass diese bei mit Eurartesim behandelten Patienten häufiger berichtet wurden, als bei denen, die mit als Vergleichssubstanzen eingesetzten Malariamitteln behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.8). Vor der dritten Eurartesim-Dosis wurden in einer von den beiden Phase-III-Studien bei 3/767 Patienten (0,4%) QTcF-Werte von > 500 ms gemeldet, gegenüber keinem Patienten in der Vergleichsgruppe.

Das Potenzial für eine Verlängerung des QTc-Intervalls durch Eurartesim wurde in parallel geführten Gruppen gesunder Freiwilliger untersucht, die jede Dosis entweder zusammen mit Mahlzeiten mit hohem (~ 1.000 kcal) beziehungsweise geringem (~ 400 kcal) Fett-/Kaloriengehalt oder unter Nüchternbedingungen einnahmen. Im Vergleich zu Placebo betrug die an Tag 3 der Anwendung erhobene maximale mittlere QTcF-Verlängerungen nach Eurartesim-Gabe unter den jeweiligen Einnahmebedingungen 45,2, 35,5 bzw. 21,0 msec. Die unter Nüchternbedingungen beobachtete QTcF-Verlängerung hielt zwischen 4 und 11 Stunden nach der letzten Einnahme an Tag 3 an. Die mittlere

QTcF-Verlängerung ging im Vergleich zu Placebo nach 24 Stunden auf 11,8 msec und nach 48 Stunden auf 7,5 msec zurück. Keiner der unter Nüchternbedingungen behandelten gesunden Probanden wies ein QTcF-Intervall von mehr als 480 msec oder eine Zunahme um mehr als 60 msec gegenüber dem Ausgangswert auf. Die Anzahl der Probanden mit einem QTcF-Intervall von mehr als 480 msec betrug 3/64 nach Gabe zusammen mit Mahlzeiten mit geringem Fettgehalt, während nach Einnahme zusammen mit Mahlzeiten mit hohem Fettgehalt 10/64 Probanden ein QTcF-Intervall oberhalb dieser Schwelle aufwiesen. Unter keiner Einnahmebedingung wurde bei einem der Probanden ein QTcF-Wert über 500 msec festgestellt.

So früh wie möglich während der Behandlung mit Eurartesim sollte ein EKG geschrieben werden und bei Patienten mit möglicherweise erhöhtem Risiko für die Entwicklung einer Arrhythmie im Zusammenhang mit einer QTc-Verlängerung sollte eine EKG-Überwachung durchgeführt werden (siehe unten).

Wenn klinisch angemessen, sollte erwogen werden, bei allen Patienten vor Einnahme der letzten der drei täglichen Dosen und etwa 4 – 6 Stunden nach der letzten Dosis ein EKG zu schreiben, da das Risiko einer Verlängerung des QTc-Intervalls während dieses Zeitraums am größten sein kann (siehe Abschnitt 5.2). QTc-Intervalle von mehr als 500 ms sind mit einem erheblichen Risiko potentiell lebensbedrohlicher ventrikulärer Tachyarrhythmien verbunden. Daher sollte die EKG-Überwachung während der nächsten 24 – 48 Stunden bei Patienten erfolgen, bei denen eine QTc-Verlängerung dieses Ausmaßes aufgetreten sind. Diese Patienten dürfen keine weitere Dosis Eurartesim bekommen und es sollte eine andere Malariatherapie begonnen werden.

Im Vergleich zu männlichen Erwachsenen weisen weibliche und ältere Patienten längere QTc-Intervalle auf. Daher können sie gegenüber den Wirkungen QTc-verlängernder Arzneimittel wie Eurartesim empfindlicher sein, so dass besondere Vorsicht geboten ist.

Verzögerte hämolytische Anämie

Eine verzögerte hämolytische Anämie wurde bis zu einem Monat nach Anwendung von intravenösem Artesunat und oraler Artemisinin-basierter Kombinationstherapie (ACT), einschließlich Eurartesim, beobachtet. Sie war in manchen Fällen so schwer, dass eine Transfusion erforderlich war. Zu den Risikofaktoren können junges Alter (Kinder unter 5 Jahren) und die vorherige Behandlung mit intravenösem Artesunat gehören.

Die Patienten und die sie betreuenden Personen müssen darauf hingewiesen werden, nach der Behandlung auf Anzeichen und Symptome einer Hämolyse wie Blässe, Gelbsucht, dunkler Urin, Fieber, Müdigkeit, Kurzatmigkeit, Schwindel und Verwirrtheit zu achten.

Da eine Untergruppe von Patienten mit verzögerter hämolytischer Anämie nach der Anwendung von Eurartesim Anzeichen einer autoimmunen hämolytischen Anämie zeigt, ist darüber hinaus ein direkter Antiglobulin-Test in Erwägung zu ziehen, um festzustellen, ob eine Behandlung, z. B. mit Corticosteroiden, erforderlich ist.

Kinder

Besondere Vorsicht ist geboten, wenn es bei kleinen Kindern zum Erbrechen kommt, da sie wahrscheinlich Elektrolytstörungen entwickeln. Diese können die QT-verlängernde Wirkung von Eurartesim verstärken (siehe Abschnitt 4.3).

Einschränkung der Leber- und Nierenfunktion

Bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Nieren- oder Leberinsuffizienz wurde Eurartesim nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.2). Da höhere Plasmakonzentrationen von Piperaquin auftreten können, wird zur Vorsicht geraten, wenn Patienten mit Ikterus und/oder mäßiger oder schwerer Nieren- oder Leberinsuffizienz Eurartesim einnehmen. Die Überwachung des EKGs und des Blut-Kaliumspiegels wird empfohlen.

Geographische Arzneimittelresistenz

Die Arzneimittelresistenzmuster von *P. falciparum* können geografisch variieren. Es liegen Berichte über vermehrte Resistenzen von *P. falciparum* gegen Artemisinin und -derivate und/oder Piperaquin vorwiegend in Südostasien vor. Bei nachgewiesenen oder vermuteten rezidivierenden Malariainfektionen nach der Behandlung mit Arteminol/Piperaquin sollten die Patienten mit einem anderen Malariamittel behandelt werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wegen des Risikos einer pharmakodynamischen Wechselwirkung, die zu einem additiven Effekt auf das QTc-Intervall führt, ist Eurartesim bei Patienten, die bereits andere Arzneimittel einnehmen, von denen bekannt ist, dass sie das QTc-Intervall verlängern, kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Es wurde bisher nur eine begrenzte Zahl von pharmakokinetischen Studien zur Erfassung von Arzneimittelwechselwirkungen mit Eurartesim an gesunden erwachsenen Probanden durchgeführt. Die Beurteilung des Potentials für das Auftreten von Arzneimittelwechselwirkungen basiert daher entweder auf *In-vivo*- oder *In-vitro*- Untersuchungen.

Einfluss von Eurartesim auf gleichzeitig angewendete Arzneimittel

Piperaquin wird durch CYP3A4 metabolisiert und ist ein Inhibitor dieses Enzyms. Die gleichzeitige Anwendung von oralem Eurartesim mit 7,5 mg oralem Midazolam, einem CYP3A4-Substrat, führte bei gesunden erwachsenen Probanden zu einem moderaten Anstieg (\leq das 2-Fache) der Exposition von Midazolam und seinen Metaboliten. Diese Hemmwirkung war eine Woche nach der letzten Anwendung von Eurartesim nicht mehr nachweisbar. Daher ist besondere Vorsicht geboten, wenn Arzneimittel mit enger therapeutischer Breite (z. B. antiretrovirale Substanzen und Ciclosporin) zusammen mit Eurartesim angewendet werden.

In-vitro-Daten zeigen, dass Piperaquin in geringem Umfang der Metabolisierung durch CYP2C19 unterliegt und auch ein Inhibitor dieses Enzyms ist. Möglicherweise vermindert es die Metabolisierungsrate anderer Substrate dieses Enzyms, wie zum Beispiel von Omeprazol, mit der Folge eines Anstiegs von deren Plasmakonzentration und daher einer Zunahme von deren Toxizität.

Piperaquin erhöht möglicherweise die Metabolisierungsrate von CYP2E1-Substraten und kann so zu einer Abnahme der Plasmakonzentrationen von Substraten wie Paracetamol oder Theophyllin und den Narkosegasen Enfluran, Halothan und Isofluran führen. Hauptfolge dieser Wechselwirkung könnte eine Verminderung der Wirksamkeit der gleichzeitig angewendeten Arzneimittel sein.

Die Arteminol-Anwendung kann zu einer geringfügigen Abnahme der CYP1A2-Aktivität führen. Bei gleichzeitiger Anwendung von Eurartesim mit Arzneistoffen, die von diesem Enzym metabolisiert werden und eine enge therapeutische Breite aufweisen, wie zum Beispiel Theophyllin, ist daher Vorsicht geboten. Es ist unwahrscheinlich, dass solche Wirkungen länger als 24 Stunden nach der letzten Einnahme von Arteminol anhalten.

Einfluss von gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln auf Eurartesim

Piperaquin wird *in vitro* von CYP3A4 metabolisiert. Die gleichzeitige Anwendung einer oral eingenommenen Einzeldosis Clarithromycin (ein starker CYP3A4-Inhibitor) mit einer Einzeldosis Eurartesim (oral eingenommen) führte zu einem moderaten Anstieg (\leq das 2-Fache) der Piperaquin-Exposition bei gesunden erwachsenen Probanden. Dieser Anstieg der Exposition der Antimalaria-Kombination kann zu einer Verstärkung der QTc-Intervall verlängernden Wirkungen (siehe Abschnitt 4.4) führen. Daher ist besondere Vorsicht geboten, wenn Eurartesim Patienten gegeben wird, die starke CYP3A4-Inhibitoren (z. B. einige HIV-Proteasehemmer [Atazanavir, Darunavir, Indinavir, Lopinavir, Ritonavir] oder Verapamil) einnehmen. Aufgrund des Risikos höherer Plasmakonzentrationen von Piperaquin ist eine EKG-Überwachung zu erwägen (siehe Abschnitt 4.4).

Enzyminduzierende Arzneimittel wie Rifampicin, Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital, Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) bewirken wahrscheinlich eine Abnahme der Piperaquin-Plasmakonzentrationen. Die Artemimol-Konzentration nimmt möglicherweise ebenfalls ab.

Bei gleichzeitiger Anwendung mit Efavirenz nahm die Plasmakonzentration von Piperaquin um 43 % ab. Die verminderten Plasmakonzentrationen von Piperaquin und/oder Artemimol können zu Therapieversagen führen. Daher wird eine gleichzeitige Behandlung mit solchen Arzneimitteln nicht empfohlen.

Kinder und Jugendliche

Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen wurden bisher nur bei Erwachsenen durchgeführt. Das Ausmaß der Wechselwirkungen bei Kindern und Jugendlichen ist nicht bekannt. Die oben genannten Wechselwirkungen bei Erwachsenen und die Warnhinweise in Abschnitt 4.4 sind auch bei der Behandlung von Kindern und Jugendlichen zu beachten.

Orale Kontrazeptiva

Als Begleitmedikation bei gesunden Frauen hatte Eurartesim nur einen geringen Einfluss auf eine Behandlung mit oralen Estrogen/Progestin enthaltenden Kombinations-Kontrazeptiva und führte zu einer Erhöhung der Ethynilestradiol-Resorptionsrate (als geometrisches Mittel von C_{max}) von etwa 28 %, veränderte aber weder die Exposition von Ethynilestradiol und Levonorgestrel maßgeblich, noch hatte es einen Einfluss auf die kontrazeptive Wirkung, wie sich an den vergleichbaren Plasmakonzentrationen von follikelstimulierendem Hormon (FSH), luteinisierendem Hormon (LH) und Progesteron zeigte, die nach einer Behandlung mit oralen Kontrazeptiva mit oder ohne begleitende Eurartesim-Gabe beobachtet wurden.

Wechselwirkung mit Nahrungsmitteln

Die Resorption von Piperaquin ist in Gegenwart fettreicher Nahrung erhöht (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2); dadurch kann seine Wirkung auf das QTc-Intervall verstärkt werden. Daher sollte Eurartesim wie in Abschnitt 4.2 beschrieben ausschließlich mit Wasser eingenommen werden. Eurartesim sollte nicht mit Grapefruitsaft eingenommen werden, da dieser wahrscheinlich zu einem Anstieg der Piperaquin-Plasmakonzentrationen führt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen (n=3) mit der Anwendung von Artemimol und Piperaquin im ersten Trimenon der Schwangerschaft vor.

Aufgrund von tierexperimentellen Studien steht Eurartesim im Verdacht, bei Anwendung im ersten Trimenon der Schwangerschaft schwerwiegende Geburtsfehler zu verursachen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.3). Studien zur Reproduktionstoxizität mit Artemisininderivaten haben ein teratogenes Potential mit einem erhöhten Risiko in der Frühträchtigkeit gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Piperaquin war bei der Ratte und beim Kaninchen nicht teratogen.

Eurartesim sollte daher im ersten Trimenon der Schwangerschaft nicht angewendet werden, wenn andere geeignete und wirksame Malariamittel zur Verfügung stehen (siehe Abschnitt 4.4).

Weitreichende Erfahrungen (mehr als 3000 exponierte Schwangerschaftsausgänge) aus der Anwendung von Artemimol/Piperaquin während des zweiten und dritten Trimenons deuten nicht auf eine Fetotoxizität hin. In perinatalen und postnatalen Studien an Ratten mit Piperaquin zeigten sich Geburtskomplikationen. Nach Exposition *in utero* oder über die Milch war die neonatale Entwicklung jedoch nicht verzögert (siehe Abschnitt 5.3).

Falls Eurartesim daher für eine Schwangere besser geeignet ist als andere Artemisinin-basierte Kombinationstherapien mit einem größeren Erfahrungsspektrum (oder Sulfadoxin-Pyrimethamin), kann Eurartesim im zweiten und dritten Trimenon eingesetzt werden.

Stillzeit

Tierexperimentelle Daten deuten darauf hin, dass Piperaquin in die Muttermilch ausgeschieden wird. Für den Übergang in die Muttermilch beim Menschen liegen jedoch keine Daten vor. Frauen, die Eurartesim einnehmen, sollten während ihrer Behandlung nicht stillen.

Fertilität

Zu den Wirkungen von Piperaquin auf die Fertilität liegen keine speziellen Daten vor; allerdings wurden im Rahmen der klinischen Anwendung bislang keine unerwünschten Wirkungen berichtet. Darüber hinaus belegen Daten aus tierexperimentellen Studien, dass die Fertilität weder bei weiblichen noch bei männlichen Tieren durch Artemimol beeinträchtigt wird.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Die in klinischen Studien erhobenen Daten zu unerwünschten Ereignissen weisen darauf hin, dass Eurartesim keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen hat, sobald sich der Patient von der akuten Infektion erholt hat.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Unbedenklichkeit von Eurartesim wurde in zwei offenen Phase-III-Studien mit 1.239 Kindern und Jugendlichen bis 18 Jahren und 566 erwachsenen Patienten über 18 Jahren, die mit Eurartesim behandelt wurden, untersucht.

In einer randomisierten Studie, in der 767 Erwachsene und Kinder mit unkomplizierter *P. falciparum*-Malaria mit Eurartesim behandelt wurden, kam es bei 25 % der Patienten zu einer unerwünschten Arzneimittelwirkung (UAW). Kein einzelner UAW-Typ trat mit einer Inzidenz von ≥ 5 % auf. Die häufigsten mit einer Inzidenz von $\geq 1,0$ % beobachteten UAWs waren: Kopfschmerzen (3,9 %), QTc-Verlängerung im Elektrokardiogramm (3,4 %), *P. falciparum*-Infektion (3,0 %), Anämie (2,8 %), Eosinophilie (1,7 %), Hämoglobin vermindert (1,7 %), Sinustachykardie (1,7 %), Asthenie (1,6 %), Hämatokrit [vermindert] (1,6 %), Fieber (1,5 %), Erythrozytenzahl vermindert (1,4 %). Bei insgesamt 6 (0,8 %) der Patienten kam es in dieser Studie zu schwerwiegenden UAWs.

In einer zweiten randomisierten Studie wurden 1.038 Kinder im Alter zwischen 6 Monaten und 5 Jahren mit Eurartesim behandelt. Bei 71 % kam es zu einer UAW. Die folgenden UAWs wurden mit einer Inzidenz von $\geq 5,0$ % beobachtet: Husten (32 %), Fieber (22,4 %), Grippe (16,0 %), *P. falciparum*-Infektion (14,1 %), Durchfall (9,4 %), Erbrechen (5,5 %) und Anorexie (5,2 %). Bei insgesamt 15 (1,5 %) der Patienten kam es in dieser Studie zu schwerwiegenden UAWs.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In der nachfolgenden Tabelle sind die UAWs nach Systemorganklassen (SOC) und Häufigkeitskategorien aufgelistet. Innerhalb jeder Häufigkeitskategorie sind die Nebenwirkungen mit abnehmendem Schweregrad dargestellt, unter Verwendung der folgenden Konvention: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Die Tabelle in diesem Abschnitt bezieht sich ausschließlich auf erwachsene Patienten. Eine entsprechende Tabelle für Kinder und Jugendliche findet sich in einem eigenen Abschnitt weiter unten.

Häufigkeit von UAW bei erwachsenen Patienten, die an klinischen Studien mit Eurartesim teilnahmen, und nach der Markteinführung erhobene Daten:

Systemorganklassen	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		<i>P. falciparum</i> -Infektion	Atemwegsinfektion Grippe	

Systemorganklassen	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Anämie		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Anorexie	Autoimmune hämolytische Anämie Verzögerte hämolytische Anämie
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen	Krampfanfall Schwindel	
Herzerkrankungen		QTc verlängert Tachykardie	Kardiale Reizleitungsstörungen Sinusarrhythmien Bradykardie	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Husten	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			Erbrechen Durchfall Übelkeit Bauchschmerzen	
Leber- und Gallenerkrankungen			Hepatitis Hepatozelluläre Schädigung Hepatomegalie anomale Leberfunktionstests	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			Pruritus	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			Arthralgie Myalgie	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Asthenie Fieber		

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Die unter Eurartesim festgestellten UAW waren im Allgemeinen leicht ausgeprägt und die meisten waren nicht schwerwiegend. Reaktionen wie Husten, Fieber, Kopfschmerzen, *P. falciparum*-Infektion, Anämie, Asthenie, Anorexie und die beobachteten Blutbildveränderungen entsprechen den bei Patienten mit akuter Malaria erwarteten. Die Wirkung auf die Verlängerung des QTc-Intervalls wurde an Tag 2 beobachtet und hatte sich bis Tag 7 (der nächste Zeitpunkt, zu dem EKGs durchgeführt wurden) zurückgebildet.

Kinder und Jugendliche

Eine tabellarische Übersicht über die Häufigkeit der UAWs bei Kindern und Jugendlichen wird nachfolgend gegeben. Die meisten Erfahrungen bei Kindern und Jugendlichen stammen von afrikanischen Kindern zwischen 6 Monaten und 5 Jahren.

Häufigkeit von UAWs bei Kindern und Jugendlichen, die an klinischen Studien mit Eurartesim teilnahmen, und nach der Markteinführung erhobene Daten:

Systemorganklassen	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Grippe <i>P. falciparum</i> -Infektion	Atemwegsinfektion Ohreninfektion		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Thrombozytopenie Leukopenie/ Neutropenie Leukozytosen nicht anderweitig klassifiziert Anämie	Thrombozythämie Splenomegalie Lymphadenopathie Hypochromasie	Autoimmune hämolytische Anämie Verzögerte hämolytische Anämie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Anorexie		
Erkrankungen des Nervensystems			Krampfanfall, Kopfschmerzen	
Augenerkrankungen		Konjunktivitis		
Herzkrankungen		QT/QTc verlängert Herzfrequenz unregelmäßig	Kardiale Reizleitungsstörungen Herzgeräusch	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Husten		Rhinorrhoe Epistaxis	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Erbrechen Durchfall Bauchschmerzen	Stomatitis Übelkeit	
Leber- und Gallenerkrankungen			Hepatitis Hepatomegalie anomale Leberfunktionstests Ikterus	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Dermatitis Rash	Akanthose Pruritus	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			Arthralgie	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber	Asthenie		

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

In klinischen Studien erhielten neun Patienten das Doppelte der beabsichtigten kumulativen Dosis von Eurartesim. Das bei diesen Patienten erhobene Sicherheitsprofil unterschied sich nicht von demjenigen der Patienten, welche die empfohlene Dosis erhielten, wobei kein Patient über schwerwiegende unerwünschte Ereignisse berichtete.

Bei Verdacht auf eine Überdosierung ist entsprechend symptomatisch und supportiv zu behandeln, einschließlich EKG-Überwachung wegen der Möglichkeit einer Verlängerung des QTc-Intervalls (siehe Abschnitt 4.4).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiprotozoika, Malariamittel, Artemisinin und Derivate, Kombinationen, ATC-Code: P01BF05.

Pharmakodynamische Wirkungen

Artemimol ist in der Lage, innerhalb der von den Parasiten befallenen Erythrozyten hohe Konzentrationen zu erreichen. Es wird angenommen, dass seine Endoperoxidbrücke von entscheidender Bedeutung für seine Antimalaria-Aktivität ist, indem sie in den parasitären Membransystemen eine durch freie Radikale hervorgerufene Schädigung verursacht, einschließlich:

- Hemmung der Calcium-ATPase des sarkoplasmatischen-endoplasmatischen Retikulums von *P. falciparum*.
- Störung des mitochondrialen Elektronentransports.
- Störung parasitärer Transportproteine.
- Störung der parasitären Mitochondrienfunktion.

Der genaue Wirkmechanismus von Piperaquin ist nicht bekannt, entspricht aber wahrscheinlich dem von Chloroquin, eines eng verwandten Strukturanalogons. Chloroquin bindet an toxisches Häm (das aus dem Hämoglobin des Patienten stammt) innerhalb des Malariaparasiten und verhindert dessen Entgiftung über einen Polymerisationsschritt.

Piperaquin ist ein Bis-Chinolin, und diese Klasse besitzt *in vitro* nachweislich eine gute Antimalaria-Aktivität gegen Chloroquin-resistente *Plasmodium*-Stämme. Die sperrige Bis-Chinolon-Struktur ist möglicherweise für die Aktivität gegen Chloroquin-resistente Stämme wichtig und wirkt unter Umständen über folgende Mechanismen:

- Hemmung der Transporter, die Chloroquin aus der parasitären Nahrungsvakuole ausschleusen.
- Hemmung des Hämverdauungsweges in der parasitären Nahrungsvakuole.

Über Resistenzen gegenüber Piperaquin (bei Anwendung als Monotherapie) wurde berichtet.

Die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Eurartesim wurden in zwei großen randomisierten offenen klinischen Studien untersucht:

Die Studie DM040010 wurde bei asiatischen Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen mit unkomplizierter *P. falciparum*-Malaria durchgeführt. Die Eurartesim-Therapie wurde mit Artesunat + Mefloquin (AS + MQ) verglichen. Primärer Endpunkt war die PCR-korrigierte Heilungsrate an Tag 63.

Die Studie DM040011 wurde bei afrikanischen Kindern mit unkomplizierter *P. falciparum*-Malaria durchgeführt. Die Eurartesim-Therapie wurde mit Artemether + Lumefantrin (A + L) verglichen. Primärer Endpunkt war die PCR-korrigierte Heilungsrate an Tag 28.

Die Ergebnisse für den primären Endpunkt in den modifizierten Intent-to-treat (m-ITT)-Kollektiven (definiert als alle randomisierten Patienten, die zumindest eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben, unter Ausschluss derjenigen Patienten, die aus nicht bekannten Gründen nicht mehr zur Nachkontrolle erschienen waren) waren wie folgt:

Studie	PCR-korrigierte Heilungsrate (m-ITT)			
	Eurartesim	AS + MQ	A + L	Zweiseitiges 95 %-KI der Differenz zwischen den Behandlungen (Eurartesim - Vergleichsschema); p-Wert
DM040010 (n=1.087)	97,0 %	95,3 %	-	(-0,84; 4,19) %; p=0,161
DM040011 (n=1.524)	92,7 %	-	94,8 %	(-4,59; 0,45) %; p=0,128

In beiden Fällen bestätigten die Ergebnisse, dass Eurartesim dem Vergleichs Arzneimittel nicht unterlegen war. In beiden Studien lag die echte Therapieversagerrate unterhalb der von der WHO festgelegten 5 %-Schwelle für die Wirksamkeit.

Die altersspezifischen PCR-korrigierten Heilungsraten in den m-ITT-Kollektiven sind nachfolgend für die asiatische bzw. afrikanische Studie tabellarisch dargestellt:

Studie	PCR-korrigierte Heilungsrate (m-ITT)			
	Eurartesim	AS + MQ	A + L	Zweiseitiges 95 %-KI der Differenz zwischen den Behandlungen (Eurartesim - Vergleichsschema); p-Wert
DM040010 (n=1.087)				
≤ 5 Jahre	100,0 %	100,0 %	-	-
> 5 bis ≤ 12 Jahre	98,2 %	96,5 %	-	(-3,67; 7,09) %; 0,605
> 12 bis ≤ 18 Jahre	97,3 %	100,0 %	-	(-6,40; 0,99) %; 1,000
> 18 bis ≤ 64 Jahre	96,6 %	94,4 %	-	(-0,98; 5,30) %; 0,146
DM040011 (n=1.524)				
≤ 1 Jahr	91,5 %	-	98,5 %	(-12,66; -1,32) % ⁽¹⁾ ; 0,064
> 1 bis ≤ 2 Jahre	92,6 %	-	94,6 %	(-6,76; 2,63) %; 0,413
> 2 bis ≤ 5 Jahre	93,0 %	-	94,0 %	(-4,41; 2,47) %; 0,590

⁽¹⁾ Dieses KI ist asymptotisch, da das exakte KI nicht berechnet werden konnte.

Im Europäischen Sicherheitsregister wurden 25 Patienten mit einem Gewicht von ≥ 100 kg (Bereich 100-121 kg) 3 Tage lang mit 4 Tabletten zu je 320/40 mg PQP/Artemimol behandelt. Bei der letzten mikroskopischen Analyse der Blutprobe erwiesen sich 22 dieser Patienten als frei von Parasiten. Bei drei Patienten wurde keine parasitologische Blutuntersuchung durchgeführt. Alle Patienten waren klinisch geheilt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakokinetischen Profile von Artemimol und Piperaquin wurden an Tiermodellen und in verschiedenen Populationen beim Menschen (gesunde Freiwillige, erwachsene Patienten und pädiatrische Patienten) untersucht.

Resorption

Artemimol wird sehr schnell resorbiert, wobei die T_{\max} nach einmaliger und wiederholter Einnahme etwa 1-2 h beträgt. Bei Patienten betragen die (nach der ersten Eurartesim-Dosis beobachtete) mittlere C_{\max} (% VK) und AUC_{∞} von Artemimol 752 (47 %) ng/ml bzw. 2.002 (45 %) ng/ml*h.

Die Bioverfügbarkeit von Artemimol scheint bei Malariapatienten höher zu sein als bei gesunden Freiwilligen, möglicherweise weil die Malaria selbst einen Einfluss auf die Verfügbarkeit von Artemimol hat. Dieser kann eine mit der Malaria verbundene Einschränkung der Leberfunktion widerspiegeln, welche einen Anstieg der Bioverfügbarkeit von Artemimol bedingt (Reduzierung des First-pass-Effekts in der Leber), ohne die scheinbare Eliminationshalbwertszeit zu beeinflussen, die von der Resorptionsrate begrenzt wird. Bei gesunden männlichen Probanden betragen die mittlere C_{\max} und AUC_{∞} von Artemimol unter Nüchternbedingungen 180-252 ng/ml bzw. 516-684 ng/ml*h.

Die systemische Exposition gegenüber Artemimol war nach der letzten Eurartesim-Dosis etwas geringer (um bis zu 15 % geringer als nach der ersten Dosis). Die pharmakokinetischen Parameter von Artemimol erwiesen sich bei gesunden Freiwilligen asiatischer und kaukasischer Herkunft als vergleichbar. Die systemische Exposition gegenüber Artemimol war am letzten Behandlungstag bei weiblichen Probanden höher als bei männlichen, wobei der Unterschied 30 % nicht überschritt.

Bei gesunden Freiwilligen war die Artemimol-Exposition bei Gabe mit einer fett-/kalorienreichen Mahlzeit um 43 % erhöht.

Piperaquin, eine hochlipophile Verbindung, wird langsam resorbiert. Beim Menschen hat Piperaquin nach einmaliger und wiederholter Einnahme eine T_{\max} von etwa 5 Stunden. Bei Patienten betragen die (nach der ersten Eurartesim-Dosis beobachtete) mittlere (% VK) C_{\max} und AUC_{0-24} 179 (62 %) ng/ml bzw. 1.679 (47 %) ng/ml*h. Aufgrund seiner langsamen Elimination kumuliert Piperaquin nach wiederholter Anwendung im Plasma mit einem Kumulationsfaktor von etwa 3. Die pharmakokinetischen Parameter von Piperaquin erwiesen sich bei gesunden Freiwilligen asiatischer und kaukasischer Herkunft als vergleichbar. Andererseits war die maximale Plasmakonzentration von Piperaquin am letzten Tag der Behandlung mit Eurartesim bei weiblichen gesunden Freiwilligen höher als bei männlichen, wobei der Unterschied zwischen 30 und 50 % betrug.

Bei gesunden Freiwilligen ist die Piperaquin-Exposition bei Gabe mit einer fett-/kalorienreichen Mahlzeit etwa 3-fach erhöht. Dieser pharmakokinetische Effekt geht einher mit einer verstärkten Wirkung auf die Verlängerung des QT-Intervalls. Dementsprechend sollte Eurartesim frühestens 3 Stunden nach der letzten Mahlzeit mit Wasser eingenommen werden, und es sollte innerhalb von 3 Stunden nach jeder Dosis keine Nahrung zu sich genommen werden (siehe 4.2).

Verteilung

Sowohl Piperaquin als auch Artemimol werden in hohem Maß an humane Plasmaproteine gebunden: Die in Untersuchungen *in vitro* beobachtete Proteinbindung betrug 44-93 % für Artemimol und > 99 % für Piperaquin. Darüber hinaus neigen Piperaquin und Artemimol nach *in vitro* und *in vivo* bei Tieren erhobenen Daten zur Kumulation in Erythrozyten.

Es wurde beobachtet, dass Artemimol beim Menschen ein geringes Verteilungsvolumen aufweist (0,8 l/kg; VK 35,5 %).

Für Piperaquin beim Menschen beobachtete pharmakokinetische Parameter weisen darauf hin, dass dieser Wirkstoff ein großes Verteilungsvolumen aufweist (730 l/kg; % VK 37,5 %).

Biotransformation

Artemimol wird in erster Linie in das α -Artemimol- β -Glucuronid (α -Artemimol-G) umgewandelt. Untersuchungen an Lebermikrosomen vom Menschen zeigten, dass Artemimol durch die UDP-Glucuronosyltransferase (UGT1A9 und UGT2B7) zu α -Artemimol-G ohne Cytochrom P450-vermittelten Metabolismus verstoffwechselt wurde. *In vitro* durchgeführte Arzneimittelwechselwirkungsstudien

ergaben, dass Artemimol ein CYP1A2-Inhibitor ist; daher besteht die Möglichkeit, dass Artemimol die Plasmakonzentrationen von CYP1A2-Substraten erhöht (siehe Abschnitt 4.5).

In vitro durchgeführte Untersuchungen zur Metabolisierung belegten, dass Piperaquin von humanen Hepatozyten metabolisiert wird (nach 2-stündiger Inkubation bei 37 °C verblieben etwa 85 % des Piperaquins). Piperaquin wurde hauptsächlich durch CYP3A4 und in geringerem Umfang durch CYP2C9 und CYP2C19 verstoffwechselt. Piperaquin erwies sich als Inhibitor von CYP3A4 (auch zeitabhängig) und in geringerem Umfang von CYP2C19, während es die Aktivität von CYP2E1 stimulierte.

In Hepatozyten vom Menschen wurde kein Effekt auf das Metabolitenprofil von Piperaquin beobachtet, wenn Piperaquin zusammen mit Artemimol inkubiert wurde. Die Hauptmetaboliten von Piperaquin waren ein Carboxylsäure-Spaltprodukt und ein mono-N-oxidiertes Produkt.

In Studien am Menschen erwies sich Piperaquin als schwacher Inhibitor des Enzyms CYP3A4, während starke Inhibitoren der CYP3A4-Aktivität eine schwache Hemmung des Piperaquin-Metabolismus bewirkten (siehe Abschnitt 4.5).

Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit von Artemimol beträgt etwa 1 Stunde. Die mittlere orale Clearance beträgt bei erwachsenen Malariapatienten 1,34 l/h/kg. Die mittlere orale Clearance war bei pädiatrischen Patienten geringfügig höher, jedoch waren die Unterschiede von der Größenordnung her gering (< 20 %). Artemimol wird durch Metabolisierung (hauptsächlich Glucuronidierung) eliminiert. Seine Clearance war bei weiblichen gesunden Freiwilligen geringfügig niedriger als bei männlichen. Beim Menschen liegen nur spärliche Daten zur Ausscheidung von Artemimol vor. In der Literatur wurde allerdings berichtet, dass die Ausscheidung von unverändertem Wirkstoff im Urin und in den Fäzes des Menschen bei Artemisininderivaten vernachlässigbar ist.

Die Eliminationshalbwertszeit von Piperaquin beträgt bei erwachsenen Patienten ungefähr 22 Tage und bei pädiatrischen Patienten ungefähr 20 Tage. Die mittlere orale Clearance betrug bei erwachsenen Malariapatienten 2,09 l/h/kg, während sie bei pädiatrischen Patienten bei 2,43 l/h/kg lag. Aufgrund seiner langen Eliminationshalbwertszeit kumuliert Piperaquin nach wiederholter Einnahme.

Tierexperimentelle Studien zeigten, dass radioaktiv markiertes Piperaquin biliär ausgeschieden wird, während die Ausscheidung mit dem Urin vernachlässigbar ist.

Pharmakokinetik bei speziellen Patientengruppen

Bei Patienten mit Leber- oder Niereninsuffizienz oder bei älteren Menschen wurden keine speziellen pharmakokinetischen Studien durchgeführt.

In einer bei pädiatrischen Patienten durchgeführten pharmakokinetischen Studie wurden basierend auf einer sehr geringen Anzahl von Blutentnahmen für die Artemimol-Pharmakokinetik zwischen den Kollektiven pädiatrischer und erwachsener Patienten geringfügige Unterschiede beobachtet. Die mittlere Clearance (1,45 l/h/kg) war bei den pädiatrischen Patienten geringfügig schneller als bei den erwachsenen Patienten (1,34 l/h/kg), während das mittlere Verteilungsvolumen bei pädiatrischen Patienten (0,705 l/kg) geringer als bei den Erwachsenen (0,801 l/kg) war.

Derselbe Vergleich zeigte, dass die Resorptionskonstante und die terminale Halbwertszeit von Piperaquin bei Kindern mit den bei Erwachsenen erhobenen Werten überwiegend vergleichbar waren. Allerdings war die scheinbare Clearance im pädiatrischen Kollektiv schneller (1,30 versus 1,14 l/h/kg) und das scheinbare Gesamtverteilungsvolumen geringer (623 versus 730 l/kg).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Allgemeine Toxizität

Literaturdaten zur chronischen Toxizität von Piperaquin bei Hunden und Affen weisen auf eine gewisse Hepatotoxizität und eine leichte reversible Depression der Gesamtleukozytenzahl und der Neutrophilenzahl hin.

Die wichtigsten präklinischen Befunde nach wiederholter Verabreichung waren die Infiltration von Makrophagen durch intrazytoplasmatisches basophiles granuläres Material entsprechend einer Phospholipidose und damit verbunden degenerative Läsionen in zahlreichen Organen und Geweben. Diese Nebenwirkungen traten bei Tieren nach Expositionen im humantherapeutischen Bereich auf und sind als möglicherweise relevant für die klinische Anwendung zu bewerten. Es ist nicht bekannt, ob diese toxischen Wirkungen reversibel sind.

Artemimol und Piperaquin waren in *In vitro*- und *In vivo*-Untersuchungen nicht genotoxisch oder klastogen.

Kanzerogenitätsstudien wurden nicht durchgeführt.

Artemimol verursacht bei Ratten und Kaninchen Embryoletalität und Teratogenität.

Piperaquin induzierte bei Ratten und Kaninchen keine Missbildungen. In einer Studie zur perinatalen und postnatalen Entwicklung (Segment III) bei weiblichen Ratten, die mit 80 mg/kg behandelt wurden, kam es bei einigen Tieren zu einer Verzögerung der Geburt mit konsekutiver neonataler Mortalität. Bei Muttertieren mit normalem Geburtsverlauf verliefen Entwicklung, Verhalten und Wachstum der überlebenden Nachkommen nach Exposition *in utero* oder über die Milch normal.

Mit der Kombination aus Artemimol und Piperaquin wurden keine reproduktionstoxikologischen Untersuchungen durchgeführt.

Toxikologische Wirkungen auf das Zentralnervensystem (ZNS)

Artemisinin-derivate können beim Menschen und bei Tieren neurotoxische Wirkungen haben; diese sind abhängig von der Dosis, der Art der Anwendung und den Formulierungen der verschiedenen Artemimol-Vorstufen. Beim Menschen kann die potentielle Neurotoxizität von oral angewendetem Artemimol angesichts der raschen Clearance von Artemimol und seiner kurzen Exposition (3-tägige Behandlung bei Malariapatienten) als höchst unwahrscheinlich angesehen werden. Selbst bei letaler Dosis gab es bei Ratten oder Hunden keine Anhaltspunkte für Artemimol-induzierte Läsionen in den spezifischen Nuclei.

Kardiovaskuläre toxikologische Wirkungen

Wirkungen auf den Blutdruck und die PR- und QRS-Dauer wurden bei hohen Piperaquindosen beobachtet. Die wichtigste potentielle kardiale Wirkung bezog sich auf die kardiale Reizleitung.

Im hERG-Test betrug die IC₅₀ für Piperaquin 0,15 µmol und für Artemimol 7,7 µmol. Die Kombination von Artemimol und Piperaquin bewirkt keine stärkere hERG-Hemmung als die Einzelsubstanzen.

Phototoxizität

Bei Artemimol bestehen keine Bedenken hinsichtlich einer Phototoxizität, da es im Bereich von 290-700 nm keine Absorption aufweist.

Piperaquin hat ein Absorptionsmaximum bei 352 nm. Da Piperaquin in die Haut verteilt wird (etwa 9% bei der pigmentlosen Ratte und lediglich 3% bei der pigmentierten Ratte), wurden 24 Stunden nach oraler Behandlung bei Mäusen, die gegenüber UV-Strahlung exponiert wurden, leichte phototoxische Reaktionen (Schwellung und Erythem) beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Vorverkleisterte Stärke,
Dextrin,
Hypromellose (E 464),
Croscarmellose-Natrium,
Magnesiumstearat (E 572).

Filmüberzug:

Hypromellose (E 464),
Titandioxid (E 171),
Macrogol 400.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Eurartesim Tabletten werden in PVC/PVDC/Aluminium-Blisterpackungen mit 3 Tabletten konfektioniert.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Alfasigma S.p.A
Via Ragazzi del '99, n. 5
40133 Bologna
Italien

Tel.: +39 051 6489602
Fax: +39 051 388689
E-Mail: regulatorycorporate@alfasigma.com

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/716/005

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 27. Oktober 2011

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 09. September 2016

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Eurartesim 320 mg/40 mg Filmtabletten.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 320 mg Piperaquintetrakisphosphat (als Piperaquintetrakisphosphat 4 H₂O; PQP) und 40 mg Artesimol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

Weißer längliche bikonvexe Filmtablette (Größe: 16 x 8 mm / Dicke: 5,5 mm) mit einer Bruchkerbe und einer aus zwei Buchstaben „σ“ bestehenden Prägung auf einer Seite.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Eurartesim wird angewendet zur Behandlung der unkomplizierten *Plasmodium falciparum*-Malaria bei Erwachsenen, Jugendlichen, Kindern und Säuglingen ab 6 Monaten und ab einem Körpergewicht von 5 kg.

Die allgemein anerkannten Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von Arzneimitteln zur Behandlung der Malaria sind zu beachten, ebenso die Hinweise bezüglich der Prävalenz von Resistenzen gegenüber Artesimol/Piperaquin in der geographischen Region, in der die Infektion erworben wurde (siehe Abschnitt 4.4).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Eurartesim sollte einmal täglich an drei aufeinander folgenden Tagen (insgesamt drei Dosen) zur selben Uhrzeit eingenommen werden.

Die empfohlene Dosierung sollte anhand des Körpergewichts ermittelt werden, wie in nachfolgender Tabelle dargestellt:

Körpergewicht (kg)	Tagesdosis (mg)		Wirkstärke der Tablette und Anzahl Tabletten pro Dosis
	PQP	Artemimol	
5 bis < 7	80	10	1/2 x 160 mg / 20 mg Tablette
7 bis < 13	160	20	1 x 160 mg / 20 mg Tablette
13 bis < 24	320	40	1 x 320 mg / 40 mg Tablette
24 bis < 36	640	80	2 x 320 mg / 40 mg Tabletten
36 bis < 75	960	120	3 x 320 mg / 40 mg Tabletten
> 75*	1.280	160	4 x 320 mg / 40 mg Tabletten

* siehe Abschnitt 5.1

Wenn ein Patient innerhalb von 30 Minuten nach Einnahme von Eurartesim erbricht, sollte die gesamte Dosis nochmals eingenommen werden; wenn ein Patient innerhalb von 30-60 Minuten erbricht, sollte die Hälfte der Dosis nochmals eingenommen werden. Eurartesim sollte nicht mehr als einmal redosiert werden. Wird die zweite Dosis erbrochen, ist mit einer anderen Malariatherapie zu beginnen.

Wenn eine Dosis vergessen wurde, sollte sie eingenommen werden, sobald dies bemerkt wird; anschließend sollte das empfohlene Schema fortgeführt werden, bis die gesamte Behandlung zu Ende geführt ist.

Zu einem zweiten Behandlungszyklus liegen keine Daten vor.

Innerhalb eines Zeitraums von 12 Monaten dürfen nicht mehr als zwei Eurartesim-Behandlungen durchgeführt werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.3).

Wegen der langen Eliminationshalbwertszeit von Piperaquin sollte innerhalb von 2 Monaten nach der ersten Behandlungskur keine zweite Behandlung mit Eurartesim erfolgen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten

Patienten im Alter von 65 Jahren oder älter wurden nicht in die klinischen Studien mit Eurartesim Tabletten eingeschlossen; daher können keine Dosierungsempfehlungen gegeben werden. Angesichts der Möglichkeit einer altersbedingten Abnahme der Leber- und Nierenfunktion sowie angesichts möglicher Herzerkrankungen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4) ist bei der Anwendung des Arzneimittels bei älteren Patienten Vorsicht geboten.

Einschränkung der Leber- und Nierenfunktion

Eurartesim wurde bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Nieren- oder Leberfunktionsstörung nicht untersucht. Daher ist bei der Anwendung von Eurartesim bei diesen Patienten Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Eurartesim bei Säuglingen unter 6 Monaten und bei Kindern mit einem Gewicht von weniger als 5 kg ist nicht erwiesen. Für diese Gruppen von Kindern liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Eurartesim soll mit Wasser ohne Nahrung eingenommen werden.
Jede Dosis sollte frühestens 3 Stunden nach der letzten Nahrungsaufnahme eingenommen werden.
Innerhalb von 3 Stunden nach jeder Dosis sollte keine Nahrungsaufnahme erfolgen.

Für Patienten, die die Tabletten nicht schlucken können, zum Beispiel Säuglinge und Kleinkinder, kann Eurartesim zerstoßen und mit Wasser verrührt werden. Die Mischung sollte sofort nach der Herstellung verwendet werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1. genannten sonstigen Bestandteile.
- Schwere Malaria nach WHO-Definition.
- Plötzliche Todesfälle oder eine angeborene Verlängerung des QTc-Intervalls in der Familienanamnese.
- Bekannte angeborene Verlängerung des QTc-Intervalls oder jeglicher klinischer Umstand, der zu einer Verlängerung des QTc-Intervalls führt.
- Symptomatische Herzrhythmusstörungen oder klinisch relevante Bradykardie in der Anamnese.
- Jegliche Herzerkrankungen, die für Arrhythmien prädisponieren, wie schwere Hypertonie, linksventrikuläre Hypertrophie (einschließlich hypertropher Kardiomyopathie) oder dekompensierte Herzinsuffizienz, die mit einer verminderten linksventrikulären Auswurfraction einhergeht.
- Elektrolytstörungen, insbesondere Hypokaliämie, Hypokalzämie oder Hypomagnesiämie.
- Einnahme von Arzneimitteln, von denen bekannt ist, dass sie das QTc-Intervall verlängern. Zu diesen gehören unter anderem:
 - Antiarrhythmika (z. B. Amiodaron, Disopyramid, Dofetilid, Ibutilid, Procainamid, Chinidin, Hydrochinidin, Sotalol).
 - Neuroleptika (z. B. Phenothiazine, Sertindol, Sultoprid, Chlorpromazin, Haloperidol, Mesoridazin, Pimozid oder Thioridazin), Antidepressiva.
 - Bestimmte Antibiotika, darunter Arzneimittel der folgenden Klassen:
 - Makrolide (z. B. Erythromycin, Clarithromycin),
 - Fluorchinolone (z. B. Moxifloxacin, Sparfloxacin),
 - Imidazol- und Triazol-Antimykotika
 - sowie ebenfalls Pentamidin und Saquinavir.
 - Bestimmte nicht-sedierende Antihistaminika (z. B. Terfenadin, Astemizol, Mizolastin).
 - Cisaprid, Droperidol, Domperidon, Bepridil, Diphemanil, Probuco, Levomethadyl, Methadon, Vinca-Alkaloide, Arsentrioxid.
- Vor kurzem erfolgte Behandlung mit Arzneimitteln, von denen bekannt ist, dass sie das QTc-Intervall verlängern und die zum Zeitpunkt des Beginns der Behandlung mit Eurartesim immer noch im Blutkreislauf vorhanden sein können (z. B. Mefloquin, Halofantrin, Lumefantrin,

Chloroquin, Chinin und sonstige Malariamittel), unter Berücksichtigung ihrer Eliminationshalbwertszeit.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eurartesim darf nicht zur Behandlung der schweren *Falciparum*-Malaria eingesetzt werden (siehe Abschnitt 4.3) und sollte wegen unzureichender Daten nicht zur Behandlung von Malariaerkrankungen, die durch *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae* oder *Plasmodium ovale* hervorgerufen wurden, angewendet werden.

Die lange Halbwertszeit von Piperaquin (etwa 22 Tage) sollte für den Fall berücksichtigt werden, dass wegen Therapieversagens oder einer erneuten Malariainfektion die Behandlung mit einem anderen Malariamittel begonnen wird (siehe unten und Abschnitte 4.3 und 4.5).

Piperaquin ist ein schwacher CYP3A4-Inhibitor. Bei der gleichzeitigen Anwendung von Eurartesim mit Arzneimitteln, die auf unterschiedliche Weise, wie Inhibition, Induktion oder Konkurrenz um CYP3A4, dieses Enzym beeinflussen, wird Vorsicht angeraten, da die therapeutischen und/oder toxischen Wirkungen mancher gleichzeitig angewendeter Arzneimittel verändert werden könnten.

Piperaquin ist auch ein Substrat von CYP3A4. Bei gleichzeitiger Anwendung mit starken CYP3A4-Inhibitoren wurde ein moderater Anstieg der Piperaquin-Plasmakonzentrationen (um weniger als das 2-Fache) beobachtet, was zu einer potenziellen Verstärkung der QTc-Intervall verlängernden Wirkung führen kann (siehe Abschnitt 4.5).

Die Exposition gegenüber Piperaquin kann auch dann erhöht sein, wenn es gleichzeitig mit schwachen oder moderaten CYP3A4-Inhibitoren (z. B. oralen Kontrazeptiva) angewendet wird. Daher ist Vorsicht geboten, wenn Eurartesim zusammen mit einem CYP3A4-Inhibitor angewendet wird und es sollte eine EKG-Überwachung in Betracht gezogen werden.

Da keine pharmakokinetischen Daten zur mehrmaligen Anwendung von Piperaquin vorliegen, sollte nach Einleitung der Eurartesim-Therapie (d. h. nach der ersten Dosis) von der Anwendung von starken CYP3A4-Inhibitoren abgeraten werden (siehe Abschnitt 4.5 und 5.2).

Eurartesim sollte im ersten Trimenon der Schwangerschaft dann nicht angewendet werden, wenn andere geeignete und wirksame Malariamittel zur Verfügung stehen (siehe Abschnitt 4.6).

Da keine Daten aus Kanzerogenitätsstudien vorliegen und klinische Erfahrungen mit wiederholten Behandlungen beim Menschen fehlen, sollten nicht mehr als zwei Eurartesim-Therapien innerhalb eines 12-Monats-Zeitraums durchgeführt werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.3).

Wirkungen auf die kardiale Repolarisierung

In klinischen Studien mit Eurartesim wurden unter der Behandlung eine begrenzte Anzahl von EKGs geschrieben. Diese zeigten, dass QTc-Verlängerungen unter der Eurartesim-Therapie häufiger auftraten und dass diese ausgeprägter waren als unter den Vergleichssubstanzen (Einzelheiten zu den Vergleichssubstanzen siehe Abschnitt 5.1). Die Analyse unerwünschter kardialer Ereignisse in klinischen Studien zeigte, dass diese bei mit Eurartesim behandelten Patienten häufiger berichtet wurden, als bei denen, die mit als Vergleichssubstanzen eingesetzten Malariamitteln behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.8). Vor der dritten Eurartesim-Dosis wurden in einer von den beiden Phase-III-Studien bei 3/767 Patienten (0,4%) QTcF-Werte von > 500 ms gemeldet, gegenüber keinem Patienten in der Vergleichsgruppe.

Das Potenzial für eine Verlängerung des QTc-Intervalls durch Eurartesim wurde in parallel geführten Gruppen gesunder Freiwilliger untersucht, die jede Dosis entweder zusammen mit Mahlzeiten mit hohem (~ 1.000 kcal) beziehungsweise geringem (~ 400 kcal) Fett-/Kaloriengehalt oder unter Nüchternbedingungen einnahmen. Im Vergleich zu Placebo betrug die an Tag 3 der Anwendung

erhobenen maximalen mittleren QTcF-Verlängerungen nach Eurartesim-Gabe unter den jeweiligen Einnahmebedingungen 45,2, 35,5 bzw. 21,0 msec. Die unter Nüchternbedingungen beobachtete QTcF-Verlängerung hielt zwischen 4 und 11 Stunden nach der letzten Einnahme an Tag 3 an. Die mittlere QTcF-Verlängerung ging im Vergleich zu Placebo nach 24 Stunden auf 11,8 msec und nach 48 Stunden auf 7,5 msec zurück. Keiner der unter Nüchternbedingungen behandelten gesunden Probanden wies ein QTcF-Intervall von mehr als 480 msec oder eine Zunahme um mehr als 60 msec gegenüber dem Ausgangswert auf. Die Anzahl der Probanden mit einem QTcF-Intervall von mehr als 480 msec betrug 3/64 nach Gabe zusammen mit Mahlzeiten mit geringem Fettgehalt, während nach Einnahme zusammen mit Mahlzeiten mit hohem Fettgehalt 10/64 Probanden ein QTcF-Intervall oberhalb dieser Schwelle aufwiesen. Unter keiner Einnahmebedingung wurde bei einem der Probanden ein QTcF-Wert über 500 msec festgestellt.

So früh wie möglich während der Behandlung mit Eurartesim sollte ein EKG geschrieben werden und bei Patienten mit möglicherweise erhöhtem Risiko für die Entwicklung einer Arrhythmie im Zusammenhang mit einer QTc-Verlängerung sollte eine EKG-Überwachung durchgeführt werden (siehe unten).

Wenn klinisch angemessen, sollte erwogen werden, bei allen Patienten vor Einnahme der letzten der drei täglichen Dosen und etwa 4 – 6 Stunden nach der letzten Dosis ein EKG zu schreiben, da das Risiko einer Verlängerung des QTc-Intervalls während dieses Zeitraums am größten sein kann (siehe Abschnitt 5.2). QTc-Intervalle von mehr als 500 ms sind mit einem erheblichen Risiko potentiell lebensbedrohlicher ventrikulärer Tachyarrhythmien verbunden. Daher sollte die EKG-Überwachung während der nächsten 24 – 48 Stunden bei Patienten erfolgen, bei denen eine QTc-Verlängerung dieses Ausmaßes aufgetreten sind. Diese Patienten dürfen keine weitere Dosis Eurartesim bekommen und es sollte eine andere Malariatherapie begonnen werden.

Im Vergleich zu männlichen Erwachsenen weisen weibliche und ältere Patienten längere QTc-Intervalle auf. Daher können sie gegenüber den Wirkungen QTc-verlängernder Arzneimittel wie Eurartesim empfindlicher sein, so dass besondere Vorsicht geboten ist.

Verzögerte hämolytische Anämie

Eine verzögerte hämolytische Anämie wurde bis zu einem Monat nach Anwendung von intravenösem Artesunat und oraler Artemisinin-basierter Kombinationstherapie (ACT), einschließlich Eurartesim, beobachtet. Sie war in manchen Fällen so schwer, dass eine Transfusion erforderlich war. Zu den Risikofaktoren können junges Alter (Kinder unter 5 Jahren) und die vorherige Behandlung mit intravenösem Artesunat gehören.

Die Patienten und die sie betreuenden Personen müssen darauf hingewiesen werden, nach der Behandlung auf Anzeichen und Symptome einer Hämolyse wie Blässe, Gelbsucht, dunkler Urin, Fieber, Müdigkeit, Kurzatmigkeit, Schwindel und Verwirrtheit zu achten.

Da eine Untergruppe von Patienten mit verzögerter hämolytischer Anämie nach der Anwendung von Eurartesim Anzeichen einer autoimmunen hämolytischen Anämie zeigt, ist darüber hinaus ein direkter Antiglobulin-Test in Erwägung zu ziehen, um festzustellen, ob eine Behandlung, z. B. mit Corticosteroiden, erforderlich ist.

Kinder

Besondere Vorsicht ist geboten, wenn es bei kleinen Kindern zum Erbrechen kommt, da sie wahrscheinlich Elektrolytstörungen entwickeln. Diese können die QT-verlängernde Wirkung von Eurartesim verstärken (siehe Abschnitt 4.3).

Einschränkung der Leber- und Nierenfunktion

Bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Nieren- oder Leberinsuffizienz wurde Eurartesim nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.2). Da höhere Plasmakonzentrationen von Piperaquin auftreten können, wird zur Vorsicht geraten, wenn Patienten mit Ikterus und/oder mäßiger oder schwerer Nieren- oder

Leberinsuffizienz Eurartesim einnehmen. Die Überwachung des EKGs und des Blut-Kaliumspiegels wird empfohlen.

Geographische Arzneimittelresistenz

Die Arzneimittelresistenzmuster von *P. falciparum* können geografisch variieren. Es liegen Berichte über vermehrte Resistenzen von *P. falciparum* gegen Artemisinin und -derivate und/oder Piperaquin vorwiegend in Südostasien vor. Bei nachgewiesenen oder vermuteten rezidivierenden Malariainfektionen nach der Behandlung mit Arteminol/Piperaquin sollten die Patienten mit einem anderen Malariamittel behandelt werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wegen des Risikos einer pharmakodynamischen Wechselwirkung, die zu einem additiven Effekt auf das QTc-Intervall führt, ist Eurartesim bei Patienten, die bereits andere Arzneimittel einnehmen, von denen bekannt ist, dass sie das QTc-Intervall verlängern, kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Es wurde bisher nur eine begrenzte Zahl von pharmakokinetischen Studien zur Erfassung von Arzneimittelwechselwirkungen mit Eurartesim an gesunden erwachsenen Probanden durchgeführt. Die Beurteilung des Potentials für das Auftreten von Arzneimittelwechselwirkungen basiert daher entweder auf *In-vivo*- oder *In-vitro*- Untersuchungen.

Einfluss von Eurartesim auf gleichzeitig angewendete Arzneimittel

Piperaquin wird durch CYP3A4 metabolisiert und ist ein Inhibitor dieses Enzyms. Die gleichzeitige Anwendung von oralem Eurartesim mit 7,5 mg oralem Midazolam, einem CYP3A4-Substrat, führte bei gesunden erwachsenen Probanden zu einem moderaten Anstieg (\leq das 2-Fache) der Exposition von Midazolam und seinen Metaboliten. Diese Hemmwirkung war eine Woche nach der letzten Anwendung von Eurartesim nicht mehr nachweisbar. Daher ist besondere Vorsicht geboten, wenn Arzneimittel mit enger therapeutischer Breite (z. B. antiretrovirale Substanzen und Ciclosporin) zusammen mit Eurartesim angewendet werden.

In-vitro-Daten zeigen, dass Piperaquin in geringem Umfang der Metabolisierung durch CYP2C19 unterliegt und auch ein Inhibitor dieses Enzyms ist. Möglicherweise vermindert es die Metabolisierungsrate anderer Substrate dieses Enzyms, wie zum Beispiel von Omeprazol, mit der Folge eines Anstiegs von deren Plasmakonzentration und daher einer Zunahme von deren Toxizität.

Piperaquin erhöht möglicherweise die Metabolisierungsrate von CYP2E1-Substraten und kann so zu einer Abnahme der Plasmakonzentrationen von Substraten wie Paracetamol oder Theophyllin und den Narkosegasen Enfluran, Halothan und Isofluran führen. Hauptfolge dieser Wechselwirkung könnte eine Verminderung der Wirksamkeit der gleichzeitig angewendeten Arzneimittel sein.

Die Arteminol-Anwendung kann zu einer geringfügigen Abnahme der CYP1A2-Aktivität führen. Bei gleichzeitiger Anwendung von Eurartesim mit Arzneistoffen, die von diesem Enzym metabolisiert werden und eine enge therapeutische Breite aufweisen, wie zum Beispiel Theophyllin, ist daher Vorsicht geboten. Es ist unwahrscheinlich, dass solche Wirkungen länger als 24 Stunden nach der letzten Einnahme von Arteminol anhalten.

Einfluss von gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln auf Eurartesim

Piperaquin wird *in vitro* von CYP3A4 metabolisiert. Die gleichzeitige Anwendung einer oral eingenommenen Einzeldosis Clarithromycin (ein starker CYP3A4-Inhibitor) mit einer Einzeldosis Eurartesim (oral eingenommen) führte zu einem moderaten Anstieg (\leq das 2-Fache) der Piperaquin-Exposition bei gesunden erwachsenen Probanden. Dieser Anstieg der Exposition der Antimalaria-Kombination kann zu einer Verstärkung der QTc-Intervall verlängernden Wirkungen (siehe Abschnitt 4.4) führen. Daher ist besondere Vorsicht geboten, wenn Eurartesim Patienten gegeben wird, die starke CYP3A4-Inhibitoren (z. B. einige HIV-Proteasehemmer [Atazanavir, Darunavir, Indinavir, Lopinavir,

Ritonavir] oder Verapamil) einnehmen. Aufgrund des Risikos höherer Plasmakonzentrationen von Piperaquin ist eine EKG-Überwachung zu erwägen (siehe Abschnitt 4.4).

Enzyminduzierende Arzneimittel wie Rifampicin, Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital, Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) bewirken wahrscheinlich eine Abnahme der Piperaquin-Plasmakonzentrationen. Die Arteminol-Konzentration nimmt möglicherweise ebenfalls ab.

Bei gleichzeitiger Anwendung mit Efavirenz nahm die Plasmakonzentration von Piperaquin um 43 % ab. Die verminderten Plasmakonzentrationen von Piperaquin und/oder Arteminol können zu Therapieversagen führen. Daher wird eine gleichzeitige Behandlung mit solchen Arzneimitteln nicht empfohlen.

Kinder und Jugendliche

Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen wurden bisher nur bei Erwachsenen durchgeführt. Das Ausmaß der Wechselwirkungen bei Kindern und Jugendlichen ist nicht bekannt. Die oben genannten Wechselwirkungen bei Erwachsenen und die Warnhinweise in Abschnitt 4.4 sind auch bei der Behandlung von Kindern und Jugendlichen zu beachten.

Orale Kontrazeptiva

Als Begleitmedikation bei gesunden Frauen hatte Eurartesim nur einen geringen Einfluss auf eine Behandlung mit oralen Estrogen/Progestin enthaltenden Kombinations-Kontrazeptiva und führte zu einer Erhöhung der Ethynilestradiol-Resorptionsrate (als geometrisches Mittel von C_{max}) von etwa 28 %, veränderte aber weder die Exposition von Ethynilestradiol und Levonorgestrel maßgeblich, noch hatte es einen Einfluss auf die kontrazeptive Wirkung, wie sich an den vergleichbaren Plasmakonzentrationen von follikelstimulierendem Hormon (FSH), luteinisierendem Hormon (LH) und Progesteron zeigte, die nach einer Behandlung mit oralen Kontrazeptiva mit oder ohne begleitende Eurartesim-Gabe beobachtet wurden.

Wechselwirkung mit Nahrungsmitteln

Die Resorption von Piperaquin ist in Gegenwart fettreicher Nahrung erhöht (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2); dadurch kann seine Wirkung auf das QTc-Intervall verstärkt werden. Daher sollte Eurartesim wie in Abschnitt 4.2 beschrieben ausschließlich mit Wasser eingenommen werden. Eurartesim sollte nicht mit Grapefruitsaft eingenommen werden, da dieser wahrscheinlich zu einem Anstieg der Piperaquin-Plasmakonzentrationen führt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen (n=3) mit der Anwendung von Arteminol und Piperaquin im ersten Trimenon der Schwangerschaft vor.

Aufgrund von tierexperimentellen Studien steht Eurartesim im Verdacht, bei Anwendung im ersten Trimenon der Schwangerschaft schwerwiegende Geburtsfehler zu verursachen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.3). Studien zur Reproduktionstoxizität mit Artemisininderivaten haben ein teratogenes Potential mit einem erhöhten Risiko in der Frühträchtigkeit gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Piperaquin war bei der Ratte und beim Kaninchen nicht teratogen.

Eurartesim sollte daher im ersten Trimenon der Schwangerschaft nicht angewendet werden, wenn andere geeignete und wirksame Malariamittel zur Verfügung stehen (siehe Abschnitt 4.4).

Weitreichende Erfahrungen (mehr als 3000 exponierte Schwangerschaftsausgänge) aus der Anwendung von Arteminol/Piperaquin während des zweiten und dritten Trimenons deuten nicht auf eine Fetotoxizität hin. In perinatalen und postnatalen Studien an Ratten mit Piperaquin zeigten sich Geburtskomplikationen. Nach Exposition *in utero* oder über die Milch war die neonatale Entwicklung jedoch nicht verzögert (siehe Abschnitt 5.3).

Falls Eurartesim daher für eine Schwangere besser geeignet ist als andere Artemisinin-basierte Kombinationstherapien mit einem größeren Erfahrungsspektrum (oder Sulfadoxin-Pyrimethamin), kann Eurartesim im zweiten und dritten Trimenon eingesetzt werden.

Stillzeit

Tierexperimentelle Daten deuten darauf hin, dass Piperaquin in die Muttermilch ausgeschieden wird. Für den Übergang in die Muttermilch beim Menschen liegen jedoch keine Daten vor. Frauen, die Eurartesim einnehmen, sollten während ihrer Behandlung nicht stillen.

Fertilität

Zu den Wirkungen von Piperaquin auf die Fertilität liegen keine speziellen Daten vor; allerdings wurden im Rahmen der klinischen Anwendung bislang keine unerwünschten Wirkungen berichtet. Darüber hinaus belegen Daten aus tierexperimentellen Studien, dass die Fertilität weder bei weiblichen noch bei männlichen Tieren durch Artesimol beeinträchtigt wird.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Die in klinischen Studien erhobenen Daten zu unerwünschten Ereignissen weisen darauf hin, dass Eurartesim keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen hat, sobald sich der Patient von der akuten Infektion erholt hat.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Unbedenklichkeit von Eurartesim wurde in zwei offenen Phase-III-Studien mit 1.239 Kindern und Jugendlichen bis 18 Jahren und 566 erwachsenen Patienten über 18 Jahren, die mit Eurartesim behandelt wurden, untersucht.

In einer randomisierten Studie, in der 767 Erwachsene und Kinder mit unkomplizierter *P. falciparum*-Malaria mit Eurartesim behandelt wurden, kam es bei 25 % der Patienten zu einer unerwünschten Arzneimittelwirkung (UAW). Kein einzelner UAW-Typ trat mit einer Inzidenz von ≥ 5 % auf. Die häufigsten mit einer Inzidenz von $\geq 1,0$ % beobachteten UAWs waren: Kopfschmerzen (3,9 %), QTc-Verlängerung im Elektrokardiogramm (3,4 %), *P. falciparum*-Infektion (3,0 %), Anämie (2,8 %), Eosinophilie (1,7 %), Hämoglobin vermindert (1,7 %), Sinustachykardie (1,7 %), Asthenie (1,6 %), Hämatokrit [vermindert] (1,6 %), Fieber (1,5 %), Erythrozytenzahl vermindert (1,4 %). Bei insgesamt 6 (0,8 %) der Patienten kam es in dieser Studie zu schwerwiegenden UAWs.

In einer zweiten randomisierten Studie wurden 1.038 Kinder im Alter zwischen 6 Monaten und 5 Jahren mit Eurartesim behandelt. Bei 71 % kam es zu einer UAW. Die folgenden UAWs wurden mit einer Inzidenz von $\geq 5,0$ % beobachtet: Husten (32 %), Fieber (22,4 %), Grippe (16,0 %), *P. falciparum*-Infektion (14,1 %), Durchfall (9,4 %), Erbrechen (5,5 %) und Anorexie (5,2 %). Bei insgesamt 15 (1,5 %) der Patienten kam es in dieser Studie zu schwerwiegenden UAWs.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In der nachfolgenden Tabelle sind die UAWs nach Systemorganklassen (SOC) und Häufigkeitskategorien aufgelistet. Innerhalb jeder Häufigkeitskategorie sind die Nebenwirkungen mit abnehmendem Schweregrad dargestellt, unter Verwendung der folgenden Konvention: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Die Tabelle in diesem Abschnitt bezieht sich ausschließlich auf erwachsene Patienten. Eine entsprechende Tabelle für Kinder und Jugendliche findet sich in einem eigenen Abschnitt weiter unten.

Häufigkeit von UAW bei erwachsenen Patienten, die an klinischen Studien mit Eurartesim teilnahmen, und nach der Markteinführung erhobene Daten:

Systemorganklassen	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		<i>P. falciparum</i> -Infektion	Atemwegsinfektion Grippe	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Anämie		Autoimmune hämolytische Anämie Verzögerte hämolytische Anämie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Anorexie	
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen	Krampfanfall Schwindel	
Herzerkrankungen		QTc verlängert Tachykardie	Kardiale Reizleitungsstörungen Sinusarrhythmien Bradykardie	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Husten	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			Erbrechen Durchfall Übelkeit Bauchschmerzen	
Leber- und Gallenerkrankungen			Hepatitis Hepatozelluläre Schädigung Hepatomegalie anomale Leberfunktionstests	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			Pruritus	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen			Arthralgie Myalgie	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Asthenie Fieber		

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Die unter Eurartesim festgestellten UAW waren im Allgemeinen leicht ausgeprägt und die meisten waren nicht schwerwiegend. Reaktionen wie Husten, Fieber, Kopfschmerzen, *P. falciparum*-Infektion, Anämie, Asthenie, Anorexie und die beobachteten Blutbildveränderungen entsprechen den bei Patienten mit akuter Malaria erwarteten. Die Wirkung auf die Verlängerung des QTc-Intervalls wurde an Tag 2 beobachtet und hatte sich bis Tag 7 (der nächste Zeitpunkt, zu dem EKGs durchgeführt wurden) zurückgebildet.

Kinder und Jugendliche

Eine tabellarische Übersicht über die Häufigkeit der UAWs bei Kindern und Jugendlichen wird nachfolgend gegeben. Die meisten Erfahrungen bei Kindern und Jugendlichen stammen von afrikanischen Kindern zwischen 6 Monaten und 5 Jahren.

Häufigkeit von UAWs bei Kindern und Jugendlichen, die an klinischen Studien mit Eurartesim teilnahmen, und nach der Markteinführung erhobene Daten:

Systemorganklassen	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Grippe <i>P. falciparum</i> -Infektion	Atemwegsinfektion Ohreninfektion		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Thrombozytopenie Leukopenie/ Neutropenie Leukozytosen nicht anderweitig klassifiziert Anämie	Thrombozythämie Splenomegalie Lymphadenopathie Hypochromasie	Autoimmune hämolytische Anämie Verzögerte hämolytische Anämie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Anorexie		
Erkrankungen des Nervensystems			Krampfanfall, Kopfschmerzen	
Augenerkrankungen		Konjunktivitis		
Herzkrankungen		QT/QTc verlängert Herzfrequenz unregelmäßig	Kardiale Reizleitungsstörungen Herzgeräusch	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Husten		Rhinorrhoe Epistaxis	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Erbrechen Durchfall Bauchschmerzen	Stomatitis Übelkeit	
Leber- und Gallenerkrankungen			Hepatitis Hepatomegalie anomale Leberfunktionstests Ikterus	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Dermatitis Rash	Akanthose Pruritus	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			Arthralgie	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber	Asthenie		

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

In klinischen Studien erhielten neun Patienten das Doppelte der beabsichtigten kumulativen Dosis von Eurartesim. Das bei diesen Patienten erhobene Sicherheitsprofil unterschied sich nicht von demjenigen der Patienten, welche die empfohlene Dosis erhielten, wobei kein Patient über schwerwiegende unerwünschte Ereignisse berichtete.

Bei Verdacht auf eine Überdosierung ist entsprechend symptomatisch und supportiv zu behandeln, einschließlich EKG-Überwachung wegen der Möglichkeit einer Verlängerung des QTc-Intervalls (siehe Abschnitt 4.4).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiprotozoika, Malariamittel, Artemisinin und Derivate, Kombinationen, ATC-Code: P01BF05.

Pharmakodynamische Wirkungen

Artemimol ist in der Lage, innerhalb der von den Parasiten befallenen Erythrozyten hohe Konzentrationen zu erreichen. Es wird angenommen, dass seine Endoperoxidbrücke von entscheidender Bedeutung für seine Antimalaria-Aktivität ist, indem sie in den parasitären Membransystemen eine durch freie Radikale hervorgerufene Schädigung verursacht, einschließlich:

- Hemmung der Calcium-ATPase des sarkoplasmatischen-endoplasmatischen Retikulums von *P. falciparum*.
- Störung des mitochondrialen Elektronentransports.
- Störung parasitärer Transportproteine.
- Störung der parasitären Mitochondrienfunktion.

Der genaue Wirkmechanismus von Piperaquin ist nicht bekannt, entspricht aber wahrscheinlich dem von Chloroquin, eines eng verwandten Strukturanalogons. Chloroquin bindet an toxisches Häm (das aus dem Hämoglobin des Patienten stammt) innerhalb des Malariaparasiten und verhindert dessen Entgiftung über einen Polymerisationsschritt.

Piperaquin ist ein Bis-Chinolin, und diese Klasse besitzt *in vitro* nachweislich eine gute Antimalaria-Aktivität gegen Chloroquin-resistente *Plasmodium*-Stämme. Die sperrige Bis-Chinolon-Struktur ist möglicherweise für die Aktivität gegen Chloroquin-resistente Stämme wichtig und wirkt unter Umständen über folgende Mechanismen:

- Hemmung der Transporter, die Chloroquin aus der parasitären Nahrungsvakuole ausschleusen.
- Hemmung des Hämverdauungsweges in der parasitären Nahrungsvakuole.

Über Resistenzen gegenüber Piperaquin (bei Anwendung als Monotherapie) wurde berichtet.

Die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Eurartesim wurden in zwei großen randomisierten offenen klinischen Studien untersucht:

Die Studie DM040010 wurde bei asiatischen Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen mit unkomplizierter *P. falciparum*-Malaria durchgeführt. Die Eurartesim-Therapie wurde mit Artesunat + Mefloquin (AS + MQ) verglichen. Primärer Endpunkt war die PCR-korrigierte Heilungsrate an Tag 63.

Die Studie DM040011 wurde bei afrikanischen Kindern mit unkomplizierter *P. falciparum*-Malaria durchgeführt. Die Eurartesim-Therapie wurde mit Artemether + Lumefantrin (A + L) verglichen. Primärer Endpunkt war die PCR-korrigierte Heilungsrate an Tag 28.

Die Ergebnisse für den primären Endpunkt in den modifizierten Intent-to-treat (m-ITT)-Kollektiven (definiert als alle randomisierten Patienten, die zumindest eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben, unter Ausschluss derjenigen Patienten, die aus nicht bekannten Gründen nicht mehr zur Nachkontrolle erschienen waren) waren wie folgt:

Studie	PCR-korrigierte Heilungsrate (m-ITT)			
	Eurartesim	AS + MQ	A + L	Zweiseitiges 95 %-KI der Differenz zwischen den Behandlungen (Eurartesim - Vergleichsschema); p-Wert
DM040010 (n=1.087)	97,0 %	95,3 %	-	(-0,84; 4,19) %; p=0,161
DM040011 (n=1.524)	92,7 %	-	94,8 %	(-4,59; 0,45) %; p=0,128

In beiden Fällen bestätigten die Ergebnisse, dass Eurartesim dem Vergleichs Arzneimittel nicht unterlegen war. In beiden Studien lag die echte Therapieversagerrate unterhalb der von der WHO festgelegten 5 %-Schwelle für die Wirksamkeit.

Die altersspezifischen PCR-korrigierten Heilungsraten in den m-ITT-Kollektiven sind nachfolgend für die asiatische bzw. afrikanische Studie tabellarisch dargestellt:

Studie	PCR-korrigierte Heilungsrate (m-ITT)			
	Eurartesim	AS + MQ	A + L	Zweiseitiges 95 %-KI der Differenz zwischen den Behandlungen (Eurartesim - Vergleichsschema); p-Wert
DM040010 (n=1.087)				
≤ 5 Jahre	100,0 %	100,0 %	-	-
> 5 bis ≤ 12 Jahre	98,2 %	96,5 %	-	(-3,67; 7,09) %; 0,605
> 12 bis ≤ 18 Jahre	97,3 %	100,0 %	-	(-6,40; 0,99) %; 1,000
> 18 bis ≤ 64 Jahre	96,6 %	94,4 %	-	(-0,98; 5,30) %; 0,146
DM040011 (n=1.524)				
≤ 1 Jahr	91,5 %	-	98,5 %	(-12,66; -1,32) % ⁽¹⁾ ; 0,064
> 1 bis ≤ 2 Jahre	92,6 %	-	94,6 %	(-6,76; 2,63) %; 0,413
> 2 bis ≤ 5 Jahre	93,0 %	-	94,0 %	(-4,41; 2,47) %; 0,590

⁽¹⁾ Dieses KI ist asymptotisch, da das exakte KI nicht berechnet werden konnte.

Im Europäischen Sicherheitsregister wurden 25 Patienten mit einem Gewicht von ≥ 100 kg (Bereich 100-121 kg) 3 Tage lang mit 4 Tabletten zu je 320/40 mg PQP/Artemimol behandelt. Bei der letzten mikroskopischen Analyse der Blutprobe erwiesen sich 22 dieser Patienten als frei von Parasiten. Bei drei Patienten wurde keine parasitologische Blutuntersuchung durchgeführt. Alle Patienten waren klinisch geheilt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakokinetischen Profile von Artemimol und Piperaquin wurden an Tiermodellen und in verschiedenen Populationen beim Menschen (gesunde Freiwillige, erwachsene Patienten und pädiatrische Patienten) untersucht.

Resorption

Artemimol wird sehr schnell resorbiert, wobei die T_{max} nach einmaliger und wiederholter Einnahme etwa 1-2 h beträgt. Bei Patienten betragen die (nach der ersten Eurartesim-Dosis beobachtete) mittlere C_{max} (% VK) und AUC_{∞} von Artemimol 752 (47 %) ng/ml bzw. 2.002 (45 %) ng/ml*h.

Die Bioverfügbarkeit von Artemimol scheint bei Malariapatienten höher zu sein als bei gesunden Freiwilligen, möglicherweise weil die Malaria selbst einen Einfluss auf die Verfügbarkeit von Artemimol hat. Dieser kann eine mit der Malaria verbundene Einschränkung der Leberfunktion widerspiegeln, welche einen Anstieg der Bioverfügbarkeit von Artemimol bedingt (Reduzierung des First-pass-Effekts in der Leber), ohne die scheinbare Eliminationshalbwertszeit zu beeinflussen, die von der Resorptionsrate begrenzt wird. Bei gesunden männlichen Probanden betragen die mittlere C_{max} und AUC_{∞} von Artemimol unter Nüchternbedingungen 180-252 ng/ml bzw. 516-684 ng/ml*h.

Die systemische Exposition gegenüber Artemimol war nach der letzten Eurartesim-Dosis etwas geringer (um bis zu 15 % geringer als nach der ersten Dosis). Die pharmakokinetischen Parameter von Artemimol erwiesen sich bei gesunden Freiwilligen asiatischer und kaukasischer Herkunft als vergleichbar. Die systemische Exposition gegenüber Artemimol war am letzten Behandlungstag bei weiblichen Probanden höher als bei männlichen, wobei der Unterschied 30 % nicht überschritt.

Bei gesunden Freiwilligen war die Artemimol-Exposition bei Gabe mit einer fett-/kalorienreichen Mahlzeit um 43 % erhöht.

Piperaquin, eine hochlipophile Verbindung, wird langsam resorbiert. Beim Menschen hat Piperaquin nach einmaliger und wiederholter Einnahme eine T_{max} von etwa 5 Stunden. Bei Patienten betragen die (nach der ersten Eurartesim-Dosis beobachtete) mittlere (% VK) C_{max} und AUC_{0-24} 179 (62 %) ng/ml bzw. 1.679 (47 %) ng/ml*h. Aufgrund seiner langsamen Elimination kumuliert Piperaquin nach wiederholter Anwendung im Plasma mit einem Kumulationsfaktor von etwa 3. Die pharmakokinetischen Parameter von Piperaquin erwiesen sich bei gesunden Freiwilligen asiatischer und kaukasischer Herkunft als vergleichbar. Andererseits war die maximale Plasmakonzentration von Piperaquin am letzten Tag der Behandlung mit Eurartesim bei weiblichen gesunden Freiwilligen höher als bei männlichen, wobei der Unterschied zwischen 30 und 50 % betrug.

Bei gesunden Freiwilligen ist die Piperaquin-Exposition bei Gabe mit einer fett-/kalorienreichen Mahlzeit etwa 3-fach erhöht. Dieser pharmakokinetische Effekt geht einher mit einer verstärkten Wirkung auf die Verlängerung des QT-Intervalls. Dementsprechend sollte Eurartesim frühestens 3 Stunden nach der letzten Mahlzeit mit Wasser eingenommen werden, und es sollte innerhalb von 3 Stunden nach jeder Dosis keine Nahrung zu sich genommen werden (siehe 4.2).

Verteilung

Sowohl Piperaquin als auch Artemimol werden in hohem Maß an humane Plasmaproteine gebunden: Die in Untersuchungen *in vitro* beobachtete Proteinbindung betrug 44-93 % für Artemimol und > 99 % für Piperaquin. Darüber hinaus neigen Piperaquin und Artemimol nach *in vitro* und *in vivo* bei Tieren erhobenen Daten zur Kumulation in Erythrozyten.

Es wurde beobachtet, dass Artemimol beim Menschen ein geringes Verteilungsvolumen aufweist (0,8 l/kg; VK 35,5 %).

Für Piperaquin beim Menschen beobachtete pharmakokinetische Parameter weisen darauf hin, dass dieser Wirkstoff ein großes Verteilungsvolumen aufweist (730 l/kg; % VK 37,5 %).

Biotransformation

Artemimol wird in erster Linie in das α -Artemimol- β -Glucuronid (α -Artemimol-G) umgewandelt. Untersuchungen an Lebermikrosomen vom Menschen zeigten, dass Artemimol durch die UDP-Glucuronosyltransferase (UGT1A9 und UGT2B7) zu α -Artemimol-G ohne Cytochrom P450-vermittelten Metabolismus verstoffwechselt wurde. *In vitro* durchgeführte Arzneimittelwechselwirkungsstudien

ergaben, dass Arteminol ein CYP1A2-Inhibitor ist; daher besteht die Möglichkeit, dass Arteminol die Plasmakonzentrationen von CYP1A2-Substraten erhöht (siehe Abschnitt 4.5).

In vitro durchgeführte Untersuchungen zur Metabolisierung belegten, dass Piperaquin von humanen Hepatozyten metabolisiert wird (nach 2-stündiger Inkubation bei 37 °C verblieben etwa 85 % des Piperaquins). Piperaquin wurde hauptsächlich durch CYP3A4 und in geringerem Umfang durch CYP2C9 und CYP2C19 verstoffwechselt. Piperaquin erwies sich als Inhibitor von CYP3A4 (auch zeitabhängig) und in geringerem Umfang von CYP2C19, während es die Aktivität von CYP2E1 stimulierte.

In Hepatozyten vom Menschen wurde kein Effekt auf das Metabolitenprofil von Piperaquin beobachtet, wenn Piperaquin zusammen mit Arteminol inkubiert wurde. Die Hauptmetaboliten von Piperaquin waren ein Carboxylsäure-Spaltprodukt und ein mono-N-oxidiertes Produkt.

In Studien am Menschen erwies sich Piperaquin als schwacher Inhibitor des Enzyms CYP3A4, während starke Inhibitoren der CYP3A4-Aktivität eine schwache Hemmung des Piperaquin-Metabolismus bewirkten (siehe Abschnitt 4.5).

Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit von Arteminol beträgt etwa 1 Stunde. Die mittlere orale Clearance beträgt bei erwachsenen Malariapatienten 1,34 l/h/kg. Die mittlere orale Clearance war bei pädiatrischen Patienten geringfügig höher, jedoch waren die Unterschiede von der Größenordnung her gering (< 20 %). Arteminol wird durch Metabolisierung (hauptsächlich Glucuronidierung) eliminiert. Seine Clearance war bei weiblichen gesunden Freiwilligen geringfügig niedriger als bei männlichen. Beim Menschen liegen nur spärliche Daten zur Ausscheidung von Arteminol vor. In der Literatur wurde allerdings berichtet, dass die Ausscheidung von unverändertem Wirkstoff im Urin und in den Fäzes des Menschen bei Artemisininderivaten vernachlässigbar ist.

Die Eliminationshalbwertszeit von Piperaquin beträgt bei erwachsenen Patienten ungefähr 22 Tage und bei pädiatrischen Patienten ungefähr 20 Tage. Die mittlere orale Clearance betrug bei erwachsenen Malariapatienten 2,09 l/h/kg, während sie bei pädiatrischen Patienten bei 2,43 l/h/kg lag. Aufgrund seiner langen Eliminationshalbwertszeit kumuliert Piperaquin nach wiederholter Einnahme.

Tierexperimentelle Studien zeigten, dass radioaktiv markiertes Piperaquin biliär ausgeschieden wird, während die Ausscheidung mit dem Urin vernachlässigbar ist.

Pharmakokinetik bei speziellen Patientengruppen

Bei Patienten mit Leber- oder Niereninsuffizienz oder bei älteren Menschen wurden keine speziellen pharmakokinetischen Studien durchgeführt.

In einer bei pädiatrischen Patienten durchgeführten pharmakokinetischen Studie wurden basierend auf einer sehr geringen Anzahl von Blutentnahmen für die Arteminol-Pharmakokinetik zwischen den Kollektiven pädiatrischer und erwachsener Patienten geringfügige Unterschiede beobachtet. Die mittlere Clearance (1,45 l/h/kg) war bei den pädiatrischen Patienten geringfügig schneller als bei den erwachsenen Patienten (1,34 l/h/kg), während das mittlere Verteilungsvolumen bei pädiatrischen Patienten (0,705 l/kg) geringer als bei den Erwachsenen (0,801 l/kg) war.

Derselbe Vergleich zeigte, dass die Resorptionskonstante und die terminale Halbwertszeit von Piperaquin bei Kindern mit den bei Erwachsenen erhobenen Werten überwiegend vergleichbar waren. Allerdings war die scheinbare Clearance im pädiatrischen Kollektiv schneller (1,30 versus 1,14 l/h/kg) und das scheinbare Gesamtverteilungsvolumen geringer (623 versus 730 l/kg).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Allgemeine Toxizität

Literaturdaten zur chronischen Toxizität von Piperaquin bei Hunden und Affen weisen auf eine gewisse Hepatotoxizität und eine leichte reversible Depression der Gesamtleukozytenzahl und der Neutrophilenzahl hin.

Die wichtigsten präklinischen Befunde nach wiederholter Verabreichung waren die Infiltration von Makrophagen durch intrazytoplasmatisches basophiles granuläres Material entsprechend einer Phospholipidose und damit verbunden degenerative Läsionen in zahlreichen Organen und Geweben. Diese Nebenwirkungen traten bei Tieren nach Expositionen im humantherapeutischen Bereich auf und sind als möglicherweise relevant für die klinische Anwendung zu bewerten. Es ist nicht bekannt, ob diese toxischen Wirkungen reversibel sind.

Artemimol und Piperaquin waren in *In vitro*- und *In vivo*-Untersuchungen nicht genotoxisch oder klastogen.

Kanzerogenitätsstudien wurden nicht durchgeführt.

Artemimol verursacht bei Ratten und Kaninchen Embryoletalität und Teratogenität.

Piperaquin induzierte bei Ratten und Kaninchen keine Missbildungen. In einer Studie zur perinatalen und postnatalen Entwicklung (Segment III) bei weiblichen Ratten, die mit 80 mg/kg behandelt wurden, kam es bei einigen Tieren zu einer Verzögerung der Geburt mit konsekutiver neonataler Mortalität. Bei Muttertieren mit normalem Geburtsverlauf verliefen Entwicklung, Verhalten und Wachstum der überlebenden Nachkommen nach Exposition *in utero* oder über die Milch normal.

Mit der Kombination aus Artemimol und Piperaquin wurden keine reproduktionstoxikologischen Untersuchungen durchgeführt.

Toxikologische Wirkungen auf das Zentralnervensystem (ZNS)

Artemisinin-derivate können beim Menschen und bei Tieren neurotoxische Wirkungen haben; diese sind abhängig von der Dosis, der Art der Anwendung und den Formulierungen der verschiedenen Artemimol-Vorstufen. Beim Menschen kann die potentielle Neurotoxizität von oral angewendetem Artemimol angesichts der raschen Clearance von Artemimol und seiner kurzen Exposition (3-tägige Behandlung bei Malariapatienten) als höchst unwahrscheinlich angesehen werden. Selbst bei letaler Dosis gab es bei Ratten oder Hunden keine Anhaltspunkte für Artemimol-induzierte Läsionen in den spezifischen Nuclei.

Kardiovaskuläre toxikologische Wirkungen

Wirkungen auf den Blutdruck und die PR- und QRS-Dauer wurden bei hohen Piperaquindosen beobachtet. Die wichtigste potentielle kardiale Wirkung bezog sich auf die kardiale Reizleitung.

Im hERG-Test betrug die IC₅₀ für Piperaquin 0,15 µmol und für Artemimol 7,7 µmol. Die Kombination von Artemimol und Piperaquin bewirkt keine stärkere hERG-Hemmung als die Einzelsubstanzen.

Phototoxizität

Bei Artemimol bestehen keine Bedenken hinsichtlich einer Phototoxizität, da es im Bereich von 290-700 nm keine Absorption aufweist.

Piperaquin hat ein Absorptionsmaximum bei 352 nm. Da Piperaquin in die Haut verteilt wird (etwa 9% bei der pigmentlosen Ratte und lediglich 3% bei der pigmentierten Ratte), wurden 24 Stunden nach oraler Behandlung bei Mäusen, die gegenüber UV-Strahlung exponiert wurden, leichte phototoxische Reaktionen (Schwellung und Erythem) beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Vorverkleisterte Stärke,
Dextrin,
Hypromellose (E 464),
Croscarmellose-Natrium,
Magnesiumstearat (E 572).

Filmüberzug:

Hypromellose (E 464),
Titandioxid (E 171),
Macrogol 400.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Eurartesim Tabletten werden in PVC/PVDC/Aluminium-Blisterpackungen mit 3, 6, 9, 12, 270 oder 300 Tabletten konfektioniert.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Alfasigma S.p.A
Via Ragazzi del '99, n. 5
40133 Bologna
Italien

Tel.: +39 051 6489602
Fax: +39 051 388689
E-Mail: regulatorycorporate@alfasigma.com

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/716/001
EU/1/11/716/002
EU/1/11/716/003
EU/1/11/716/004
EU/1/11/716/006
EU/1/11/716/007

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 27. Oktober 2011
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 09. September 2016

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Alfasigma S.p.A.
Via Pontina Km 30.400
IT-00071 Pomezia (RM)
Italien

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

• Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

• Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

• Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss sicherstellen, dass jedem Arzt, von dem angenommen wird, dass er Eurartesim verordnen oder verwenden wird, ein Schulungspaket für medizinisches Fachpersonal mit folgendem Inhalt zur Verfügung gestellt wird:

- Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SPC; Fachinformation)
- Patienteninformation (Gebrauchsinformation)

- Merkblatt für Ärzte mit einer Checkliste der Gegenanzeigen für die Anwendung und der kontraindizierten Begleitmedikation

Das Merkblatt für Ärzte soll folgende Kernaussagen enthalten:

- Dass Eurartesim ein Potenzial zur Verlängerung des QTc-Intervalls besitzt, was zum Auftreten von potenziell tödlichen Arrhythmien führen kann.
- Dass die Piperaquin-Resorption in Verbindung mit einer Mahlzeit erhöht ist und die Patienten zur Verringerung des Risikos für eine Verlängerung des QTc-Intervalls deshalb angewiesen werden müssen, die Tabletten mit Wasser zu schlucken und nichts dazu zu essen, und die Tabletten frühestens drei Stunden nach der letzten Mahlzeit einzunehmen. Innerhalb von 3 Stunden nach der Einnahme jeder Dosis darf keine Mahlzeit eingenommen werden.
- Dass Eurartesim kontraindiziert ist bei Patienten mit schwerer Malaria gemäß WHO-Definition, bei Patienten mit einer Vorgeschichte von klinischen Beschwerden, die zu einer Verlängerung des QTc-Intervalls führen können, sowie bei Patienten mit medikamentösen Behandlungen, die bekanntlich zu einer Verlängerung des QTc-Intervalls führen.
- Die Empfehlungen für die EKG-Überwachung.
- Umfang und Anwendung der Checkliste mit Gegenanzeigen und kontraindizierten Begleitmedikamenten.
- Dass ein potenzielles Teratogenitätsrisiko besteht und Eurartesim deshalb im ersten Trimenon der Schwangerschaft dann nicht angewendet werden soll, wenn andere geeignete und wirksame Malariamittel zur Verfügung stehen.
- Die Notwendigkeit zur Aufklärung der Patienten über die bedeutsamen Risiken, die bei einer Eurartesim-Therapie bestehen, und über die diesbezüglichen Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung des Arzneimittels.
- Dass Patienten darauf hinzuweisen sind, sich bezüglich unerwünschter Ereignisse an ihren Arzt zu wenden, und dass Ärzte/Apotheker aufgefordert sind, Verdachtsfälle von unerwünschten Arzneimittelwirkungen in Zusammenhang mit der Einnahme von Eurartesim, insbesondere solche, die mit einer QT-Verlängerung assoziiert sind, zu melden.

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Eurartesim 160 mg / 20 mg Filmtabletten
Piperaquintetrakisphosphat/Arteminol.

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 160 mg Piperaquintetrakisphosphat (als Piperaquintetrakisphosphat 4 H₂O) und 20 mg Arteminol.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette
3 Tabletten.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Einnahme in einem Abstand von mindestens 3 Stunden zu jeder Mahlzeit

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30 °C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Alfasigma S.p.A.
Via Ragazzi del '99, n. 5
40133 Bologna
Italien

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/716/005 3 Filmtabletten

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Eurartesim

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC: {Nummer} [Produktcode]

SN: {Nummer} [Seriennummer]

NN: {Nummer} [nationale Kostenerstattungsnummer oder eine andere nationale Nummer zur Identifizierung des Arzneimittels]

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Eurartesim 160 mg / 20 mg Tabletten
Piperaquintetrakisphosphat/Arteminol

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Alfasigma S.p.A

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Eurartesim 320 mg / 40 mg Filmtabletten
Piperaquintetrakisphosphat/Arteminol.

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 320 mg Piperaquintetrakisphosphat (als Piperaquintetrakisphosphat 4 H₂O) und 40 mg Arteminol.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtabletten – 3 Tabletten
Filmtabletten – 6 Tabletten
Filmtabletten – 9 Tabletten
Filmtabletten – 12 Tabletten
Filmtabletten – 270 Tabletten
Filmtabletten – 300 Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Einnahme in einem Abstand von mindestens 3 Stunden zu jeder Mahlzeit

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30 °C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Alfasigma S.p.A.
Via Ragazzi del '99, n. 5
40133 Bologna
Italien

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/716/001 3 Filmtabletten
EU/1/11/716/002 6 Filmtabletten
EU/1/11/716/003 9 Filmtabletten
EU/1/11/716/004 12 Filmtabletten
EU/1/11/716/006 270 Filmtabletten
EU/1/11/716/007 300 Filmtabletten

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Eurartesim

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC: {Nummer} [Produktcode]

SN: {Nummer} [Seriennummer]

NN: {Nummer} [nationale Kostenerstattungsnummer oder eine andere nationale Nummer zur Identifizierung des Arzneimittels]

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Eurartesim 320 mg / 40 mg Tabletten
Piperaquintetrakisphosphat/Arteminol

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Alfasigma S.p.A

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Eurartesim 160 mg/20 mg Filmtabletten Piperaquintetrakisphosphat/Artemimol

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht:

1. Was ist Eurartesim und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie bzw. Ihr Kind vor der Einnahme von Eurartesim beachten?
3. Wie ist Eurartesim einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Eurartesim aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Eurartesim und wofür wird es angewendet?

Eurartesim enthält die Wirkstoffe Piperaquintetrakisphosphat und Artemimol. Es wird zur Behandlung von unkomplizierter Malaria angewendet, wenn die Einnahme eines Medikaments über den Mund (orale Anwendung) angebracht ist.

Malaria wird durch eine Infektion mit einem als *Plasmodium* bezeichneten Parasiten hervorgerufen, welcher durch den Stich einer infizierten Stechmücke übertragen wird. Es gibt verschiedene Arten des Parasiten *Plasmodium*. Eurartesim tötet den Parasiten *Plasmodium falciparum* ab.

Das Arzneimittel kann von Erwachsenen, Jugendlichen, Kindern und Säuglingen über 6 Monaten mit einem Körpergewicht von mindestens 5 Kilogramm eingenommen werden.

2. Was sollten Sie bzw. Ihr Kind vor der Einnahme von Eurartesim beachten?

Eurartesim darf nicht eingenommen werden, wenn Sie bzw. Ihr Kind:

- allergisch gegen die Wirkstoffe, Piperaquintetrakisphosphat oder Artemimol, oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile von Eurartesim sind.
- an einer schweren Form der Malaria-Infektion leiden, bei der Organe wie das Gehirn, die Lungen oder die Nieren betroffen sind;
- an einer Störung der Herzfunktion, wie zum Beispiel Änderungen des Rhythmus oder der Frequenz des Herzschlages, oder an einer Herzkrankheit leiden;
- wissen, dass ein Verwandter (Eltern, Großeltern, Geschwister) wegen eines Herzproblems plötzlich verstorben ist oder mit Herzproblemen geboren wurde;
- an Veränderungen der Salzkonzentrationen im Körper (Elektrolytstörungen) leiden;
- weitere Arzneimittel einnehmen, die einen Einfluss auf den Herzrhythmus haben können, wie z. B.
 - Chinidin, Disopyramid, Procainamid, Amiodaron, Dofetilid, Ibutilid, Hydrochinidin oder Sotalol;

- zur Behandlung der Depression angewendete Arzneimittel wie Amitriptylin, Fluoxetin oder Sertralin;
- zur Behandlung geistig-seelischer Störungen angewendete Arzneimittel wie Phenothiazine, Sertindol, Sultoprid, Chlorpromazin, Haloperidol, Mesoridazin, Pimozid oder Thioridazin;
- zur Behandlung von Infektionen angewendete Arzneimittel. Dazu gehören bestimmte Arten von Arzneimitteln, die zur Behandlung von bakteriellen Infektionen (Makrolide [wie Erythromycin oder Clarithromycin] und Fluorchinolone [wie Moxifloxacin und Sparfloxacin]) oder von Pilzinfektionen (darunter Fluconazol und Imidazol) angewendet werden, sowie Pentamidin (wird zur Behandlung einer speziellen Form der Lungenentzündung angewendet) und Saquinavir (zur Behandlung von HIV-Infektionen);
- zur Behandlung von Allergien oder Entzündungen angewendete Antihistaminika wie Terfenadin, Astemizol oder Mizolastin;
- bestimmte zur Behandlung von Magenproblemen angewendete Arzneimittel, wie z. B. Cisaprid, Domperidon oder Droperidol;
- weitere Arzneimittel wie Vinca-Alkaloide und Arsentrioxid (werden zur Behandlung bestimmter Krebserkrankungen eingesetzt), Bepridil (wird zur Behandlung der Angina pectoris angewendet), Diphemanil (wird zur Behandlung von Magen-Störungen angewendet), Levomethadyl und Methadon (werden zur Behandlung der Drogenabhängigkeit eingesetzt) und Probucol (wird zur Behandlung erhöhter Cholesterinspiegel im Blut angewendet).
- kürzlich (zum Beispiel innerhalb von ungefähr einem Monat) mit bestimmten Arzneimitteln zur Behandlung der Malaria behandelt wurden oder bestimmte Arzneimittel zur Vorbeugung der Malaria eingenommen haben. Zu diesen Arzneimitteln gehören: Mefloquin, Halofantrin, Lumefantrin, Chloroquin oder Chinin.

Bitte wenden Sie Eurartesim erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker an, wenn einer der oben genannten Umstände auf Sie bzw. Ihr Kind zutrifft oder Sie sich nicht sicher sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie bzw. Ihr Kind Eurartesim einnehmen, wenn Sie bzw. Ihr Kind:

- Leber- oder Nierenprobleme haben;
- an einer Malaria-Infektion leiden, die von einem anderen Parasiten als *Plasmodium falciparum* verursacht wird;
- zur Behandlung der Malaria andere Arzneimittel einnehmen oder eingenommen haben (mit Ausnahme der oben erwähnten);
- im ersten Drittel der Schwangerschaft sind oder stillen (siehe unten);
- weiblich oder älter (über 65 Jahre) sind oder sich erbrechen;
- bestimmte andere Arzneimittel einnehmen, mit denen es zu stoffwechselbedingten Wechselwirkungen kommen könnte. Beispiele sind im Abschnitt „Einnahme von Eurartesim zusammen mit anderen Arzneimitteln“ aufgeführt;
- wenn die Malaria-Infektion nach der Behandlung mit Eurartesim mehrmals wieder auftritt oder nicht ausgeheilt ist; Ihr Arzt kann Ihnen dann ein anderes Arzneimittel verordnen.

Bitte fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie sich bei einem der genannten Punkte nicht ganz sicher sind.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn folgende behandlungsspezifische Symptome von schweren Nebenwirkungen auftreten: blasse Haut, allgemeine Schwäche, Kopfschmerzen, Kurzatmigkeit und schneller Herzschlag, insbesondere bei körperlicher Betätigung, Verwirrtheit, Schwindel oder dunkler Urin (Einzelheiten siehe Abschnitt 4).

Kinder

Geben Sie dieses Arzneimittel nicht Säuglingen unter 6 Monaten bzw. Säuglingen mit einem Körpergewicht unter 5 kg.

Einnahme von Eurartesim zusammen mit anderen Arzneimitteln

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie bzw. Ihr Kind andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen. Manche Arzneimittel können die Wirkung von Eurartesim beeinflussen und Ihr Arzt entscheidet unter Umständen, dass Eurartesim für Sie bzw. Ihr Kind nicht geeignet ist oder dass zusätzliche Kontrollen erforderlich sind, während Sie bzw. Ihr Kind Arzneimittel einnehmen, mit denen es zu möglichen stoffwechselbedingten Wechselwirkungen kommen könnte. Beispiele sind unten aufgeführt (es gibt aber noch etliche weitere):

- bestimmte Arzneimittel zur Behandlung erhöhter Cholesterinspiegel im Blut (wie z. B. Atorvastatin, Cerivastatin, Lovastatin, Simvastatin)
- Arzneimittel zur Behandlung von Bluthochdruck und Herzproblemen (wie z. B. Diltiazem, Nifedipin, Nitrendipin, Verapamil, Felodipin, Amlodipin)
- bestimmte Arzneimittel zur Behandlung von HIV-Infektionen (antiretrovirale Arzneimittel): HIV-Proteasehemmer (wie z. B. Atazanavir, Darunavir, Indinavir, Lopinavir, Ritonavir), nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (wie z. B. Efavirenz, Nevirapin)
- bestimmte Arzneimittel zur Behandlung mikrobieller Infektionen (wie z. B. Telithromycin, Rifampicin, Dapson)
- bei (Ein)schlafstörungen angewendete Arzneimittel: Benzodiazepine (wie z. B. Midazolam, Triazolam, Diazepam, Alprazolam), Zaleplon, Zolpidem
- Arzneimittel zur Vorbeugung/Behandlung epileptischer Anfälle: Barbiturate (wie z. B. Phenobarbital), Carbamazepin oder Phenytoin
- nach einer Organtransplantation und bei Autoimmunerkrankungen angewendete Arzneimittel (wie z. B. Ciclosporin, Tacrolimus)
- Geschlechtshormone, auch die in hormonellen Verhütungsmitteln enthaltenen (wie z. B. Gestoden, Progesteron, Östradiol), Testosteron
- Glukokortikoide (Hydrocortison, Dexamethason)
- Omeprazol (zur Behandlung von Erkrankungen, die durch Magensäure bedingt sind)
- Paracetamol (zur Behandlung von Schmerzen und Fieber)
- Theophyllin (zur Verbesserung der Belüftung der Bronchien)
- Nefazodon (zur Behandlung der Depression)
- Aprepitant (zur Behandlung von Übelkeit)
- bestimmte im Rahmen einer Vollnarkose eingesetzte Gase (z. B. Enfluran, Halothan und Isofluran).

Einnahme von Eurartesim zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Sie sollten die Eurartesim Tabletten ausschließlich mit Wasser einnehmen.

Wegen möglicher stoffwechselbedingter Wechselwirkungen darf Eurartesim nicht mit Grapefruitsaft eingenommen werden.

Schwangerschaft und Stillzeit

Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie im ersten Drittel der Schwangerschaft sind, vermuten, schwanger zu sein, oder schwanger werden, oder wenn Sie stillen. Basierend auf tierexperimentellen Daten wird vermutet, dass Eurartesim dem ungeborenen Kind Schaden zufügt, wenn es in den ersten drei Monaten der Schwangerschaft angewendet wird. Eurartesim darf daher im ersten Drittel der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn Ihr Arzt Ihnen kein anderes Arzneimittel verordnen kann. Wenn Sie innerhalb eines Monats nach der Einnahme von Eurartesim feststellen, dass Sie schwanger sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt. Die Behandlung von Schwangeren im zweiten und dritten Drittel der Schwangerschaft war nicht mit einer Schädigung des ungeborenen Kindes verbunden. Falls Eurartesim daher für eine Schwangere besser geeignet ist als andere Artemisinin-basierte Kombinationstherapien mit einem größeren Erfahrungsspektrum (oder Sulfadoxin-Pyrimethamin), kann Eurartesim im zweiten und dritten Drittel der Schwangerschaft eingesetzt werden.

Sie dürfen während der Einnahme dieses Arzneimittels nicht stillen, weil das Arzneimittel über die Muttermilch an Ihr Baby weitergegeben werden kann.

Wenn Sie Folsäuresupplemente zur Verhinderung möglicher angeborener Neuralrohrdefekte einnehmen, können Sie diese zusammen mit Eurartesim weiter einnehmen.

Fragen Sie während der Schwangerschaft und Stillzeit vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nach der Einnahme von Eurartesim können Sie aktiv am Straßenverkehr teilnehmen oder Maschinen bedienen, nachdem Sie sich von Ihrer Krankheit erholt haben.

3. Wie ist Eurartesim einzunehmen?

Nehmen Sie Eurartesim immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Sie bzw. Ihr Kind sollten dieses Arzneimittel auf nüchternen Magen einnehmen. Sie bzw. Ihr Kind sollten jede Dosis frühestens 3 Stunden nach der letzten Mahlzeit einnehmen und innerhalb von 3 Stunden nach jeder Eurartesim-Dosis keine Nahrung zu sich nehmen. Wasser kann von Ihnen bzw. von Ihrem Kind jederzeit getrunken werden

Wenn die Tabletten schwer zu schlucken sind, können sie zerstoßen und mit Wasser verrührt werden. Die Mischung muss sofort getrunken werden.

Eine Eurartesim-Behandlung erstreckt sich über drei aufeinander folgende Tage. Nehmen Sie an jedem Tag eine Dosis ein. Sie sollten die Dosis an jedem der drei Tage möglichst immer ungefähr zur selben Uhrzeit einnehmen.

Die Tagesdosis hängt vom **Körpergewicht** des Patienten ab. Ihr Arzt müsste eine Dosis verordnet haben, die Ihrem Körpergewicht bzw. dem Körpergewicht Ihres Kindes angemessen ist, nämlich:

Körpergewicht (kg)	Tagesdosis (mg)	Gesamtzahl Tabletten für die Behandlung
5 bis weniger als 7	Täglich eine halbe 160 mg/20 mg Tablette	1,5 Tabletten
7 bis weniger als 13	Täglich eine 160 mg/20 mg Tablette	3 Tabletten
13 bis weniger als 24	Täglich eine 320 mg/40 mg Tablette	3 Tabletten
24 bis weniger als 36	Täglich zwei 320 mg/40 mg Tabletten	6 Tabletten
36 bis weniger als 75	Täglich drei 320 mg/40 mg Tabletten	9 Tabletten
> 75	Täglich vier 320 mg/40 mg Tabletten	12 Tabletten

Erbrechen bei der Einnahme dieses Arzneimittels

Wenn es dazu innerhalb von:

- 30 Minuten nach der Einnahme von Eurartesim kommt, muss die gesamte Dosis nochmals eingenommen werden.
- 31-60 Minuten kommt, muss die Hälfte der Dosis nochmals eingenommen werden.

Wenn Sie oder Ihr Kind die zweite Dosis ebenfalls erbrechen, dürfen Sie keine weitere Dosis einnehmen bzw. Ihrem Kind geben. Wenden Sie sich sofort an Ihren Arzt, um eine andere Behandlung der Malaria zu erhalten.

Einnahme dieses Arzneimittels bei erneuter Malaria-Infektion

- Bei einem erneuten Malaria-Anfall darf innerhalb eines Jahres eine zweite Eurartesim-Behandlung durchgeführt werden, wenn Ihr Arzt dies für eine geeignete Therapie hält. Sie oder Ihr Kind dürfen innerhalb eines Jahres nicht mehr als zwei Behandlungen durchlaufen. Wenden Sie sich in diesem Fall bitte an Ihren Arzt. Sie oder Ihr Kind dürfen innerhalb von 2 Monaten nach der ersten Anwendung keine zweite Eurartesim-Behandlung erhalten.
- Wenn es bei Ihnen bzw. Ihrem Kind mehr als zweimal innerhalb eines Zeitraums von einem Jahr zu einer Malariainfektion kommt, wird Ihr Arzt eine andere Behandlung verordnen.

Wenn Sie bzw. Ihr Kind eine größere Menge von Eurartesim-Tabletten eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie bzw. Ihr Kind eine größere Menge als die empfohlene Dosis eingenommen haben, informieren Sie Ihren Arzt. Gegebenenfalls schlägt Ihr Arzt Ihnen oder Ihrem Kind eine spezielle Überwachung vor, da Dosen, die höher als die empfohlenen sind, eine schwere unerwünschte Wirkung auf das Herz haben können (siehe auch Abschnitt 4).

Wenn Sie bzw. Ihr Kind die Einnahme von Eurartesim vergessen haben

Wenn Sie bzw. Ihr Kind vergessen haben, die zweite Eurartesim-Dosis zum richtigen Zeitpunkt einzunehmen, holen Sie diese Dosis nach, sobald Sie daran denken. Nehmen Sie die dritte (letzte) Dosis dann etwa 24 Stunden nach der zweiten Dosis ein. Wenn Sie bzw. Ihr Kind vergessen haben, die dritte (letzte) Einnahme zum richtigen Zeitpunkt durchzuführen, holen Sie diese nach, sobald Sie daran denken. Wenden Sie niemals mehr als eine Dosis am selben Tag an, wenn die vorherige Einnahme vergessen wurde.

Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Wenn Sie bzw. Ihr Kind die Einnahme von Eurartesim abbrechen

Damit das Arzneimittel richtig wirken kann, sollten Sie bzw. Ihr Kind die Tabletten nach Anweisung einnehmen und die gesamte 3-tägige Behandlung zu Ende führen. Wenn Sie bzw. Ihr Kind dazu nicht in der Lage sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Die meisten Nebenwirkungen sind nicht stark ausgeprägt und bilden sich normalerweise innerhalb weniger Tage oder Wochen nach der Behandlung wieder zurück.

Herzprobleme

Ein Herzproblem, das als QT-Verlängerung bezeichnet wird, kann während der Einnahme von Eurartesim und über einige Tage nach Einnahme der letzten Dosis auftreten. Dadurch kann eine lebensbedrohliche Herzrhythmusstörung verursacht werden. Bei Erwachsenen und Kindern wurden weitere Herzrhythmusstörungen mit Symptomen wie schnellem Herzschlag (Tachykardie) und starkes Herzklopfen mit schnellem oder unregelmäßigem Herzschlag (Herzflattern) beobachtet. Die Häufigkeit dieser Nebenwirkungen wird mit häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen) angegeben. Bei Erwachsenen wurde darüber hinaus ein unregelmäßiger (Sinusarrhythmien) oder langsamer Herzschlag (Bradykardie) beobachtet. Die Häufigkeit dieser Nebenwirkungen wird mit gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen) angegeben.

Wenn Sie eine Veränderung in Ihrem Herzrhythmus bzw. dem Ihres Kindes bemerken oder es zu Beschwerden (wie Herzflattern oder eine unregelmäßige Herzschlagfolge) kommt, sollten Sie sich so bald wie möglich und noch bevor die nächste Dosis fällig ist, an Ihren Arzt wenden.

Ihr Arzt wird gegebenenfalls die Herzstromkurve (Elektrokardiogramm, EKG) aufzeichnen, während Sie bzw. Ihr Kind behandelt werden und nachdem Sie bzw. Ihr Kind die letzte Dosis erhalten haben/hat. Ihr Arzt sagt Ihnen, wann diese Aufzeichnungen vorgenommen werden.

Probleme mit den roten Blutkörperchen

Manchmal kann nach einer Malariabehandlung ein Problem mit Ihren roten Blutkörperchen auftreten, das hämolytische Anämie genannt wird. Dieser Zustand kann verzögert auftreten und sich bis zu einem Monat nach der Anwendung von Eurartesim zeigen (verzögerte hämolytische Anämie). In den meisten Fällen bildet sich die Anämie ohne spezifische Behandlung zurück, aber manchmal, in schweren Fällen, kann eine Bluttransfusion erforderlich sein. Ihr Arzt wird regelmäßige Blutuntersuchungen durchführen. Wenn der Verdacht besteht, dass der Mangel an roten Blutkörperchen durch Ihr Immunsystem hervorgerufen wurde (autoimmune hämolytische Anämie), können diese Tests auch einen direkten Antiglobulintest einschließen, um festzustellen, ob eine Behandlung, z. B. mit Corticosteroiden, erforderlich ist. Die Häufigkeit dieser Nebenwirkungen ist nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Wenden Sie sich unverzüglich an Ihren Arzt, wenn Sie oder Ihr Kind nach der Behandlung mit Eurartesim eines oder mehrere der folgenden Symptome entwickeln: blasse Haut, allgemeine Schwäche, Kopfschmerzen, Atemnot und schneller Herzschlag, vor allem bei Bewegung, ferner Verwirrtheit, Schwindel oder dunkler Urin.

Andere Nebenwirkungen bei Erwachsenen

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

Blutarmut, Kopfschmerzen, Fieber, allgemeine Schwäche.

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

Grippe, Atemwegsinfektion, schlechter Appetit oder Appetitlosigkeit, Schwindel, Krampfanfälle, Husten, Erbrechen, Bauchschmerzen, Durchfall, Übelkeit, Leberentzündung oder -vergrößerung, Leberzellschädigung, auffällige Leberfunktionswerte, Juckreiz, Schmerzen in den Muskeln oder Gelenken.

Andere Nebenwirkungen bei Kindern

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

Grippe, Husten, Fieber.

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

Atemwegsinfektion, Ohreninfektion, Blutarmut, Auffälligkeiten bei verschiedenen Arten von Blutzellen (weiße Blutkörperchen und Blutplättchen), schlechter Appetit oder Appetitlosigkeit, Augeninfektion, Bauchschmerzen, Erbrechen, Durchfall, Hautentzündung, Hautausschlag, allgemeine Schwäche.

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

Auffälligkeiten bei den roten Blutkörperchen, übermäßig hohe Anzahl an Blutplättchen, Vergrößerung bestimmter Organe (zum Beispiel Leber oder Milz), geschwollene Lymphknoten, Krampfanfälle, Kopfschmerzen, auffällige Herztöne (werden von Ihrem Arzt mithilfe eines Stethoskops festgestellt), Nasenbluten, Fließschnupfen, Übelkeit, Entzündung der Mundschleimhaut, Leberentzündung oder -vergrößerung, Gelbsucht, auffällige Leberfunktionswerte im Blut, Hautjucken und -entzündung, Schmerzen in den Gelenken.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen

melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Eurartesim aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Packung nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Nicht über 30 °C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie bemerken, dass die Blisterpackung nicht mehr unversehrt ist.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Eurartesim enthält

Die Wirkstoffe sind Piperaquintetrakisphosphat und Artemimol.

Jede Filmtablette enthält 160 mg Piperaquintetrakisphosphat (als Piperaquintetrakisphosphat 4 H₂O) und 20 mg Artemimol.

Die sonstigen Bestandteile sind:

Tablettenkern: vorverkleisterte Stärke, Dextrin, Hypromellose (E 464), Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat (E 572).

Filmüberzug: Hypromellose, Titandioxid (E 171), Macrogol 400.

Wie Eurartesim aussieht und Inhalt der Packung

Bei Eurartesim Tabletten handelt es sich um weiße Filmtabletten mit einer Prägung und einer in der Mitte verlaufenden Bruchkerbe.

Die 160 mg/20 mg Tabletten weisen auf einer Seite eine aus den Buchstaben „S“ und „T“ bestehende Prägung auf und stehen in Blisterpackungen mit 3 Tabletten zur Verfügung.

Pharmazeutischer Unternehmer

Alfasigma S.p.A.

Via Ragazzi del '99, n. 5

40133 Bologna

Italien

Tel.: +39 051 6489602

Fax: +39 051 388689

E-Mail: regulatorycorporate@alfasigma.com

Hersteller

Alfasigma S.p.A.
Via Pontina km. 30,400
00071 Pomezia (Rom)
Italien

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Alfasigma Belgium sprbvba
Tel: +32 (0)2 420 93 16
eurartesim.be@alfasigma.com

Nederland
Alfasigma Nederland BV
Tel: +31 30 6702020
info.nl@alfasigma.com

Deutschland
Pharmore GmbH
Tel.: +49 (0) 5451 9690-0
service@pharmore.de

España
Alfasigma España, S.L.
Tel: +34 93 415 48 22
info.es@alfasigma.com

Portugal
Alfasigma Portugal, Lda
Tel: +351 217 226 110
geral@alfasigma.com

France
Alfasigma France
Tél: +33 1 45 21 0269
regulatory.fr@alfasigma.com

Ελλάδα
A VIPharma International A.E.
Τηλ: +30 210-6194170
info@avipharma.gr

Italy
Alfasigma S.p.A.
Tel: +39 051 6489602
regulatorycorporate@alfasigma.com

Κύπρος
ISANGEN PHARMA CYPRUS LTD
Τηλ: +357 24-638833,
info@isangenpharma.com.cy

България, Česká republika, Danmark, Eesti, Hrvatska, Ireland, Ísland, Latvija, Lietuva, Magyarország, Malta, Norge, Österreich, Polska, România, Slovenija, Slovenská republika, Suomi/Finland, Sverige.

Alfasigma S.p.A.

Италия, Olaszország, Itàlie, Italja, Italien, Italia, Itaalia, Włochy, Italija, Ítalía, taliansko, Itālija

Тел/Tel/Tlf/Sími/Puh: +39 051 6489602

regulatorycorporate@alfasigma.com

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im Monat JJJJ

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Eurartesim 320 mg/40 mg Filmtabletten Piperaquintetrakisphosphat/Artemimol

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht:

1. Was ist Eurartesim und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie bzw. Ihr Kind vor der Einnahme von Eurartesim beachten?
3. Wie ist Eurartesim einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Eurartesim aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Eurartesim und wofür wird es angewendet?

Eurartesim enthält die Wirkstoffe Piperaquintetrakisphosphat und Artemimol. Es wird zur Behandlung von unkomplizierter Malaria angewendet, wenn die Einnahme eines Medikaments über den Mund (orale Anwendung) angebracht ist.

Malaria wird durch eine Infektion mit einem als *Plasmodium* bezeichneten Parasiten hervorgerufen, welcher durch den Stich einer infizierten Stechmücke übertragen wird. Es gibt verschiedene Arten des Parasiten *Plasmodium*. Eurartesim tötet den Parasiten *Plasmodium falciparum* ab.

Das Arzneimittel kann von Erwachsenen, Jugendlichen, Kindern und Säuglingen über 6 Monaten mit einem Körpergewicht von mindestens 5 Kilogramm eingenommen werden.

2. Was sollten Sie bzw. Ihr Kind vor der Einnahme von Eurartesim beachten?

Eurartesim darf nicht eingenommen werden, wenn Sie bzw. Ihr Kind:

- allergisch gegen die Wirkstoffe, Piperaquintetrakisphosphat oder Artemimol, oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile von Eurartesim sind.
- an einer schweren Form der Malaria-Infektion leiden, bei der Organe wie das Gehirn, die Lungen oder die Nieren betroffen sind;
- an einer Störung der Herzfunktion, wie zum Beispiel Änderungen des Rhythmus oder der Frequenz des Herzschlages, oder an einer Herzkrankheit leiden;
- wissen, dass ein Verwandter (Eltern, Großeltern, Geschwister) wegen eines Herzproblems plötzlich verstorben ist oder mit Herzproblemen geboren wurde;
- an Veränderungen der Salzkonzentrationen im Körper (Elektrolytstörungen) leiden;
- weitere Arzneimittel einnehmen, die einen Einfluss auf den Herzrhythmus haben können, wie z. B.

- Chinidin, Disopyramid, Procainamid, Amiodaron, Dofetilid, Ibutilid, Hydrochinidin oder Sotalol;
- zur Behandlung der Depression angewendete Arzneimittel wie Amitriptylin, Fluoxetin oder Sertralin;
- zur Behandlung geistig-seelischer Störungen angewendete Arzneimittel wie Phenothiazine, Sertindol, Sultoprid, Chlorpromazin, Haloperidol, Mesoridazin, Pimozid oder Thioridazin;
- zur Behandlung von Infektionen angewendete Arzneimittel. Dazu gehören bestimmte Arten von Arzneimitteln, die zur Behandlung von bakteriellen Infektionen (Makrolide [wie Erythromycin oder Clarithromycin] und Fluorchinolone [wie Moxifloxacin und Sparfloxacin]) oder von Pilzinfektionen (darunter Fluconazol und Imidazol) angewendet werden, sowie Pentamidin (wird zur Behandlung einer speziellen Form der Lungenentzündung angewendet) und Saquinavir (zur Behandlung von HIV-Infektionen);
- zur Behandlung von Allergien oder Entzündungen angewendete Antihistaminika wie Terfenadin, Astemizol oder Mizolastin;
- bestimmte zur Behandlung von Magenproblemen angewendete Arzneimittel, wie z. B. Cisaprid, Domperidon oder Droperidol;
- weitere Arzneimittel wie Vinca-Alkaloide und Arsentrioxid (werden zur Behandlung bestimmter Krebserkrankungen eingesetzt), Bepridil (wird zur Behandlung der Angina pectoris angewendet), Diphemanil (wird zur Behandlung von Magen-Störungen angewendet), Levomethadyl und Methadon (werden zur Behandlung der Drogenabhängigkeit eingesetzt) und Probucol (wird zur Behandlung erhöhter Cholesterinspiegel im Blut angewendet).
- kürzlich (zum Beispiel innerhalb von ungefähr einem Monat) mit bestimmten Arzneimitteln zur Behandlung der Malaria behandelt wurden oder bestimmte Arzneimittel zur Vorbeugung der Malaria eingenommen haben. Zu diesen Arzneimitteln gehören: Mefloquin, Halofantrin, Lumefantrin, Chloroquin oder Chinin.

Bitte wenden Sie Eurartesim erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker an, wenn einer der oben genannten Umstände auf Sie bzw. Ihr Kind zutrifft oder Sie sich nicht sicher sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie bzw. Ihr Kind Eurartesim einnehmen, wenn Sie bzw. Ihr Kind:

- Leber- oder Nierenprobleme haben;
- an einer Malaria-Infektion leiden, die von einem anderen Parasiten als *Plasmodium falciparum* verursacht wird;
- zur Behandlung der Malaria andere Arzneimittel einnehmen oder eingenommen haben (mit Ausnahme der oben erwähnten);
- im ersten Drittel der Schwangerschaft sind oder stillen (siehe unten);
- weiblich oder älter (über 65 Jahre) sind oder sich erbrechen;
- bestimmte andere Arzneimittel einnehmen, mit denen es zu stoffwechselbedingten Wechselwirkungen kommen könnte. Beispiele sind im Abschnitt „Einnahme von Eurartesim zusammen mit anderen Arzneimitteln“ aufgeführt;
- wenn die Malaria-Infektion nach der Behandlung mit Eurartesim mehrmals wieder auftritt oder nicht ausgeheilt ist; Ihr Arzt kann Ihnen dann ein anderes Arzneimittel verordnen.

Bitte fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie sich bei einem der genannten Punkte nicht ganz sicher sind.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn folgende behandlungsspezifische Symptome von schweren Nebenwirkungen auftreten: blasse Haut, allgemeine Schwäche, Kopfschmerzen, Kurzatmigkeit und schneller Herzschlag, insbesondere bei körperlicher Betätigung, Verwirrtheit, Schwindel oder dunkler Urin (Einzelheiten siehe Abschnitt 4).

Kinder

Geben Sie dieses Arzneimittel nicht Säuglingen unter 6 Monaten bzw. Säuglingen mit einem Körpergewicht unter 5 kg.

Einnahme von Eurartesim zusammen mit anderen Arzneimitteln

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie bzw. Ihr Kind andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen. Manche Arzneimittel können die Wirkung von Eurartesim beeinflussen und Ihr Arzt entscheidet unter Umständen, dass Eurartesim für Sie bzw. Ihr Kind nicht geeignet ist oder dass zusätzliche Kontrollen erforderlich sind, während Sie bzw. Ihr Kind Arzneimittel einnehmen, mit denen es zu möglichen stoffwechselbedingten Wechselwirkungen kommen könnte. Beispiele sind unten aufgeführt (es gibt aber noch etliche weitere):

- bestimmte Arzneimittel zur Behandlung erhöhter Cholesterinspiegel im Blut (wie z. B. Atorvastatin, Cerivastatin, Lovastatin, Simvastatin)
- Arzneimittel zur Behandlung von Bluthochdruck und Herzproblemen (wie z. B. Diltiazem, Nifedipin, Nitrendipin, Verapamil, Felodipin, Amlodipin)
- bestimmte Arzneimittel zur Behandlung von HIV-Infektionen (antiretrovirale Arzneimittel): HIV-Proteasehemmer (wie z. B. Atazanavir, Darunavir, Indinavir, Lopinavir, Ritonavir), nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (wie z. B. Efavirenz, Nevirapin)
- bestimmte Arzneimittel zur Behandlung mikrobieller Infektionen (wie z. B. Telithromycin, Rifampicin, Dapson)
- bei (Ein)schlafstörungen angewendete Arzneimittel: Benzodiazepine (wie z. B. Midazolam, Triazolam, Diazepam, Alprazolam), Zaleplon, Zolpidem
- Arzneimittel zur Vorbeugung/Behandlung epileptischer Anfälle: Barbiturate (wie z. B. Phenobarbital), Carbamazepin oder Phenytoin
- nach einer Organtransplantation und bei Autoimmunerkrankungen angewendete Arzneimittel (wie z. B. Ciclosporin, Tacrolimus)
- Geschlechtshormone, auch die in hormonellen Verhütungsmitteln enthaltenen (wie z. B. Gestoden, Progesteron, Östradiol), Testosteron
- Glukokortikoide (Hydrocortison, Dexamethason)
- Omeprazol (zur Behandlung von Erkrankungen, die durch Magensäure bedingt sind)
- Paracetamol (zur Behandlung von Schmerzen und Fieber)
- Theophyllin (zur Verbesserung der Belüftung der Bronchien)
- Nefazodon (zur Behandlung der Depression)
- Aprepitant (zur Behandlung von Übelkeit)
- bestimmte im Rahmen einer Vollnarkose eingesetzte Gase (z. B. Enfluran, Halothan und Isofluran).

Einnahme von Eurartesim zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Sie sollten die Eurartesim Tabletten ausschließlich mit Wasser einnehmen.

Wegen möglicher stoffwechselbedingter Wechselwirkungen darf Eurartesim nicht mit Grapefruitsaft eingenommen werden.

Schwangerschaft und Stillzeit

Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie im ersten Drittel der Schwangerschaft sind, vermuten, schwanger zu sein, oder schwanger werden, oder wenn Sie stillen. Basierend auf tierexperimentellen Daten wird vermutet, dass Eurartesim dem ungeborenen Kind Schaden zufügt, wenn es in den ersten drei Monaten der Schwangerschaft angewendet wird. Eurartesim darf daher im ersten Drittel der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn Ihr Arzt Ihnen kein anderes Arzneimittel verordnen kann. Wenn Sie innerhalb eines Monats nach der Einnahme von Eurartesim feststellen, dass Sie schwanger sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt. Die Behandlung von Schwangeren im zweiten und dritten Drittel der Schwangerschaft war nicht mit einer Schädigung des ungeborenen Kindes verbunden. Falls Eurartesim daher für eine Schwangere besser geeignet ist als andere Artemisinin-basierte Kombinationstherapien mit

einem größeren Erfahrungsspektrum (oder Sulfadoxin-Pyrimethamin), kann Eurartesim im zweiten und dritten Drittel der Schwangerschaft eingesetzt werden.

Sie dürfen während der Einnahme dieses Arzneimittels nicht stillen, weil das Arzneimittel über die Muttermilch an Ihr Baby weitergegeben werden kann.

Wenn Sie Folsäuresupplemente zur Verhinderung möglicher angeborener Neuralrohrdefekte einnehmen, können Sie diese zusammen mit Eurartesim weiter einnehmen.

Fragen Sie während der Schwangerschaft und Stillzeit vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nach der Einnahme von Eurartesim können Sie aktiv am Straßenverkehr teilnehmen oder Maschinen bedienen, nachdem Sie sich von Ihrer Krankheit erholt haben.

3. Wie ist Eurartesim einzunehmen?

Nehmen Sie Eurartesim immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Sie bzw. Ihr Kind sollten dieses Arzneimittel auf nüchternen Magen einnehmen. Sie bzw. Ihr Kind sollten jede Dosis frühestens 3 Stunden nach der letzten Mahlzeit einnehmen und innerhalb von 3 Stunden nach jeder Eurartesim-Dosis keine Nahrung zu sich nehmen. Wasser kann von Ihnen bzw. von Ihrem Kind jederzeit getrunken werden.

Wenn die Tabletten schwer zu schlucken sind, können sie zerstoßen und mit Wasser verrührt werden. Die Mischung muss sofort getrunken werden.

Eine Eurartesim-Behandlung erstreckt sich über drei aufeinander folgende Tage. Nehmen Sie an jedem Tag eine Dosis ein. Sie sollten die Dosis an jedem der drei Tage möglichst immer ungefähr zur selben Uhrzeit einnehmen.

Die Tagesdosis hängt vom **Körpergewicht** des Patienten ab. Ihr Arzt müsste eine Dosis verordnet haben, die Ihrem Körpergewicht bzw. dem Körpergewicht Ihres Kindes angemessen ist, nämlich:

Körpergewicht (kg)	Tagesdosis (mg)	Gesamtzahl Tabletten für die Behandlung
5 bis weniger als 7	Täglich eine halbe 160 mg/20 mg Tablette	1,5 Tabletten
7 bis weniger als 13	Täglich eine 160 mg/20 mg Tablette	3 Tabletten
13 bis weniger als 24	Täglich eine 320 mg/40 mg Tablette	3 Tabletten
24 bis weniger als 36	Täglich zwei 320 mg/40 mg Tabletten	6 Tabletten
36 bis weniger als 75	Täglich drei 320 mg/40 mg Tabletten	9 Tabletten
> 75	Täglich vier 320 mg/40 mg Tabletten	12 Tabletten

Erbrechen bei der Einnahme dieses Arzneimittels

Wenn es dazu innerhalb von:

- 30 Minuten nach der Einnahme von Eurartesim kommt, muss die gesamte Dosis nochmals eingenommen werden.
- 31-60 Minuten kommt, muss die Hälfte der Dosis nochmals eingenommen werden.

Wenn Sie oder Ihr Kind die zweite Dosis ebenfalls erbrechen, dürfen Sie keine weitere Dosis einnehmen bzw. Ihrem Kind geben. Wenden Sie sich sofort an Ihren Arzt, um eine andere Behandlung der Malaria zu erhalten.

Einnahme dieses Arzneimittels bei erneuter Malaria-Infektion

- Bei einem erneuten Malaria-Anfall darf innerhalb eines Jahres eine zweite Eurartesim-Behandlung durchgeführt werden, wenn Ihr Arzt dies für eine geeignete Therapie hält. Sie oder Ihr Kind dürfen innerhalb eines Jahres nicht mehr als zwei Behandlungen durchlaufen. Wenden Sie sich in diesem Fall bitte an Ihren Arzt. Sie oder Ihr Kind dürfen innerhalb von 2 Monaten nach der ersten Anwendung keine zweite Eurartesim-Behandlung erhalten.
- Wenn es bei Ihnen bzw. Ihrem Kind mehr als zweimal innerhalb eines Zeitraums von einem Jahr zu einer Malariainfektion kommt, wird Ihr Arzt eine andere Behandlung verordnen.

Wenn Sie bzw. Ihr Kind eine größere Menge von Eurartesim-Tabletten eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie bzw. Ihr Kind eine größere Menge als die empfohlene Dosis eingenommen haben, informieren Sie Ihren Arzt. Gegebenenfalls schlägt Ihr Arzt Ihnen oder Ihrem Kind eine spezielle Überwachung vor, da Dosen, die höher als die empfohlenen sind, eine schwere unerwünschte Wirkung auf das Herz haben können (siehe auch Abschnitt 4).

Wenn Sie bzw. Ihr Kind die Einnahme von Eurartesim vergessen haben

Wenn Sie bzw. Ihr Kind vergessen haben, die zweite Eurartesim-Dosis zum richtigen Zeitpunkt einzunehmen, holen Sie diese Dosis nach, sobald Sie daran denken. Nehmen Sie die dritte (letzte) Dosis dann etwa 24 Stunden nach der zweiten Dosis ein. Wenn Sie bzw. Ihr Kind vergessen haben, die dritte (letzte) Einnahme zum richtigen Zeitpunkt durchzuführen, holen Sie diese nach, sobald Sie daran denken. Wenden Sie niemals mehr als eine Dosis am selben Tag an, wenn die vorherige Einnahme vergessen wurde.

Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Wenn Sie bzw. Ihr Kind die Einnahme von Eurartesim abbrechen

Damit das Arzneimittel richtig wirken kann, sollten Sie bzw. Ihr Kind die Tabletten nach Anweisung einnehmen und die gesamte 3-tägige Behandlung zu Ende führen. Wenn Sie bzw. Ihr Kind dazu nicht in der Lage sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Die meisten Nebenwirkungen sind nicht stark ausgeprägt und bilden sich normalerweise innerhalb weniger Tage oder Wochen nach der Behandlung wieder zurück.

Herzprobleme

Ein Herzproblem, das als QT-Verlängerung bezeichnet wird, kann während der Einnahme von Eurartesim und über einige Tage nach Einnahme der letzten Dosis auftreten. Dadurch kann eine lebensbedrohliche Herzrhythmusstörung verursacht werden. Bei Erwachsenen und Kindern wurden weitere Herzrhythmusstörungen mit Symptomen wie schnellem Herzschlag (Tachykardie) und starkes

Herzklopfen mit schnellem oder unregelmäßigem Herzschlag (Herzflattern) beobachtet. Die Häufigkeit dieser Nebenwirkungen wird mit häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen) angegeben. Bei Erwachsenen wurde darüber hinaus ein unregelmäßiger (Sinusarrhythmien) oder langsamer Herzschlag (Bradykardie) beobachtet. Die Häufigkeit dieser Nebenwirkungen wird mit gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen) angegeben.

Wenn Sie eine Veränderung in Ihrem Herzrhythmus bzw. dem Ihres Kindes bemerken oder es zu Beschwerden (wie Herzflattern oder eine unregelmäßige Herzschlagfolge) kommt, sollten Sie sich so bald wie möglich und noch bevor die nächste Dosis fällig ist, an Ihren Arzt wenden.

Ihr Arzt wird gegebenenfalls die Herzstromkurve (Elektrokardiogramm, EKG) aufzeichnen, während Sie bzw. Ihr Kind behandelt werden und nachdem Sie bzw. Ihr Kind die letzte Dosis erhalten haben/hat. Ihr Arzt sagt Ihnen, wann diese Aufzeichnungen vorgenommen werden.

Probleme mit den roten Blutkörperchen

Manchmal kann nach einer Malariabehandlung ein Problem mit Ihren roten Blutkörperchen auftreten, das hämolytische Anämie genannt wird. Dieser Zustand kann verzögert auftreten und sich bis zu einem Monat nach der Anwendung von Eurartesim zeigen (verzögerte hämolytische Anämie). In den meisten Fällen bildet sich die Anämie ohne spezifische Behandlung zurück, aber manchmal, in schweren Fällen, kann eine Bluttransfusion erforderlich sein. Ihr Arzt wird regelmäßige Blutuntersuchungen durchführen. Wenn der Verdacht besteht, dass der Mangel an roten Blutkörperchen durch Ihr Immunsystem hervorgerufen wurde (autoimmune hämolytische Anämie), können diese Tests auch einen direkten Antiglobulintest einschließen, um festzustellen, ob eine Behandlung, z. B. mit Corticosteroiden, erforderlich ist. Die Häufigkeit dieser Nebenwirkungen ist nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Wenden Sie sich unverzüglich an Ihren Arzt, wenn Sie oder Ihr Kind nach der Behandlung mit Eurartesim eines oder mehrere der folgenden Symptome entwickeln: blasse Haut, allgemeine Schwäche, Kopfschmerzen, Atemnot und schneller Herzschlag, vor allem bei Bewegung, ferner Verwirrtheit, Schwindel oder dunkler Urin.

Andere Nebenwirkungen bei Erwachsenen

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

Blutarmut, Kopfschmerzen, Fieber, allgemeine Schwäche.

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

Grippe, Atemwegsinfektion, schlechter Appetit oder Appetitlosigkeit, Schwindel, Krampfanfälle, Husten, Erbrechen, Bauchschmerzen, Durchfall, Übelkeit, Leberentzündung oder -vergrößerung, Leberzellschädigung, auffällige Leberfunktionswerte, Juckreiz, Schmerzen in den Muskeln oder Gelenken.

Andere Nebenwirkungen bei Kindern

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

Grippe, Husten, Fieber.

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

Atemwegsinfektion, Ohreninfektion, Blutarmut, Auffälligkeiten bei verschiedenen Arten von Blutzellen (weiße Blutkörperchen und Blutplättchen), schlechter Appetit oder Appetitlosigkeit, Augeninfektion, Bauchschmerzen, Erbrechen, Durchfall, Hautentzündung, Hautausschlag, allgemeine Schwäche.

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

Auffälligkeiten bei den roten Blutkörperchen, übermäßig hohe Anzahl an Blutplättchen, Vergrößerung bestimmter Organe (zum Beispiel Leber oder Milz), geschwollene Lymphknoten, Krampfanfälle, Kopfschmerzen, auffällige Herztöne (werden von Ihrem Arzt mithilfe eines Stethoskops festgestellt), Nasenbluten, Fließschnupfen, Übelkeit, Entzündung der Mundschleimhaut, Leberentzündung

oder -vergrößerung, Gelbsucht, auffällige Leberfunktionswerte im Blut, Hautjucken und -entzündung, Schmerzen in den Gelenken.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Eurartesim aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Packung nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Nicht über 30 °C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie bemerken, dass die Blisterpackung nicht mehr unversehrt ist.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Eurartesim enthält

Die Wirkstoffe sind Piperaquintetrakisphosphat und Artemimol.

Jede Filmtablette enthält 320 mg Piperaquintetrakisphosphat (als Piperaquintetrakisphosphat 4 H₂O) und 40 mg Artemimol.

Die sonstigen Bestandteile sind:

Tablettenkern: vorverkleisterte Stärke, Dextrin, Hypromellose (E 464), Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat (E 572).

Filmüberzug: Hypromellose, Titandioxid (E 171), Macrogol 400.

Wie Eurartesim aussieht und Inhalt der Packung

Bei Eurartesim Tabletten handelt es sich um weiße Filmtabletten mit einer Prägung und einer in der Mitte verlaufenden Bruchkerbe.

Die 320 mg/40 mg Tabletten sind auf einer Seite mit zwei Buchstaben „σ“ geprägt und stehen in Blisterpackungen mit 3, 6, 9, 12, 270 oder 300 Tabletten zur Verfügung.

Pharmazeutischer Unternehmer

Alfasigma S.p.A.

Via Ragazzi del '99, n. 5

40133 Bologna
Italien
Tel.: +39 051 6489602
Fax: +39 051 388689
E-Mail: regulatorycorporate@alfasigma.com

Hersteller

Alfasigma S.p.A.
Via Pontina km. 30,400
00071 Pomezia (Rom)
Italien

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

Luxembourg/Luxemburg

Alfasigma Belgium sprl/bvba
Tel: +32 (0)2 420 93 16
eurartesim.be@alfasigma.com

Nederland

Alfasigma Nederland BV
Tel: +31 30 6702020
info.nl@alfasigma.com

Deutschland

Pharmore GmbH
Tel.: +49 (0) 5451 9690-0
service@pharmore.de

España

Alfasigma España, S.L.
Tel: +34 93 415 48 22
info.es@alfasigma.com

Portugal

Alfasigma Portugal, Lda
Tel: +351 217 226 110
geral@alfasigma.com

France

Alfasigma France
Tél: +33 1 45 21 0269
regulatory.fr@alfasigma.com

Ελλάδα

A VIPharma International A.E.
Τηλ: +30 210-6194170
info@avipharma.gr

Italy

Alfasigma S.p.A.
Tel: +39051 6489602
regulatorycorporate@alfasigma.com

Κύπρος

ISANGEN PHARMA CYPRUS LTD
Τηλ: +357 24-638833,
info@isangenpharma.com.cy

България, Česká republika, Danmark, Eesti, Hrvatska, Ireland, Ísland, Latvija, Lietuva, Magyarország, Malta, Norge, Österreich, Polska, România, Slovenija, Slovenská republika, Suomi/Finland, Sverige.

Alfasigma S.p.A.

Италия, Olaszország, Itàlie, Italja, Italien, Italia, Itaalia, Włochy, Italija, Ítalía, taliansko, Itālija

Тел/Tel/Tlf/Sími/Puh:

+39 051 6489602

regulatorycorporate@alfasigma.com

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im Monat JJJJ

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

ANHANG IV

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND GRÜNDE FÜR DIE ÄNDERUNG DER BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG(EN) FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Der CHMP ist unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Arteminol/Piperaquintetrakisphosphat zu den folgenden wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gelangt:

Angesichts der vorliegenden Daten zu hepatozellulären Schäden aus Spontanmeldungen bei Erwachsenen, einschließlich einiger Fälle mit einem engen zeitlichen Zusammenhang, sowie positivem De-Challenge, hält der PRAC einen kausalen Zusammenhang zwischen Arteminol/Piperaquintetrakisphosphat und hepatozellulären Schäden zumindest für eine begründete Möglichkeit. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformation von Arzneimitteln, die Arteminol/Piperaquintetrakisphosphat enthalten, entsprechend geändert werden sollte.

Der CHMP stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Der CHMP ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Arteminol/Piperaquintetrakisphosphat der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Arteminol/Piperaquintetrakisphosphat enthält/enhalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformation, unverändert ist.

Der CHMP empfiehlt, die Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen zu ändern.