

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

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.

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 bis 100	1.280	160	4 x 320 mg / 40 mg Tabletten
> 100	Für eine Dosisempfehlung für Patienten mit einem Körpergewicht > 100 kg liegen keine Daten vor.		

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 Auswurffraktion 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, Probucol, 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 in 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.

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.

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 Artenimol-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 Artenimol 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 Proteasehemmer [Amprenavir, Atazanavir, Indinavir, Nelfinavir, Ritonavir], Nefazodon 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 Artenimol-Konzentration nimmt möglicherweise ebenfalls ab. Eine gleichzeitige Behandlung mit solchen Arzneimitteln wird 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 ungenügende Erfahrungen mit der Anwendung von Artesimol und Piperaquin bei Schwangeren vor.

Aufgrund von tierexperimentellen Studien steht Eurartesim im Verdacht, bei Anwendung im ersten Trimenon 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. 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.

Eurartesim sollte in der Schwangerschaft dann nicht angewendet werden, wenn andere geeignete und wirksame Malariamittel zur Verfügung stehen (siehe Abschnitt 4.4).

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:

Systemorganklassen	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		<i>P. falciparum</i> -Infektion	Atemwegsinfektion Grippe
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		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 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:

Systemorganklassen	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Grippe <i>P. falciparum</i> -Infektion	Atemwegsinfektion Ohreninfektion	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Thrombozytopenie Leukopenien/ Neutropenie Leukozytosen nicht anderweitig klassifiziert Anämie	Thrombozythämie Splénomegalie Lymphadenopathie Hypochromasie
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 Knochenkrankungen			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.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

Resorption

Artesimol 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 Artesimol 752 (47 %) ng/ml bzw. 2.002 (45 %) ng/ml*h.

Die Bioverfügbarkeit von Arteminol scheint bei Malariapatienten höher zu sein als bei gesunden Freiwilligen, möglicherweise weil die Malaria selbst einen Einfluss auf die Verfügbarkeit von Arteminol hat. Dieser kann eine mit der Malaria verbundene Einschränkung der Leberfunktion widerspiegeln, welche einen Anstieg der Bioverfügbarkeit von Arteminol 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 Arteminol unter Nüchternbedingungen 180-252 ng/ml bzw. 516-684 ng/ml*h.

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

Bei gesunden Freiwilligen war die Arteminol-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 Arteminol werden in hohem Maß an humane Plasmaproteine gebunden: Die in Untersuchungen *in vitro* beobachtete Proteinbindung betrug 44-93 % für Arteminol und > 99 % für Piperaquin. Darüber hinaus neigen Piperaquin und Arteminol nach *in vitro* und *in vivo* bei Tieren erhobenen Daten zur Kumulation in Erythrozyten.

Es wurde beobachtet, dass Arteminol 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

Arteminol wird in erster Linie in das α -Arteminol- β -Glucuronid (α -Arteminol-G) umgewandelt. Untersuchungen an Lebermikrosomen vom Menschen zeigten, dass Arteminol durch die UDP-Glucuronosyltransferase (UGT1A9 und UGT2B7) zu α -Arteminol-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 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.

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

Kanzerogenitätsstudien wurden nicht durchgeführt.

Arteminol 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 Arteminol 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 Arteminol-Vorstufen. Beim Menschen kann die potentielle Neurotoxizität von oral angewendetem Arteminol angesichts der raschen Clearance von Arteminol 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 Arteminol-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 Arteminol 7,7 µmol. Die Kombination von Arteminol und Piperaquin bewirkt keine stärkere hERG-Hemmung als die Einzelsubstanzen.

Phototoxizität

Bei Arteminol 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
Viale Sarca, n. 223
20126 Mailand
Italien

Tel.: +39 06 91394414
Fax: +39 06 91394032
E-Mail: mirella.franci@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.

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

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.

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 bis 100	1.280	160	4 x 320 mg / 40 mg Tabletten
> 100	Für eine Dosisempfehlung für Patienten mit einem Körpergewicht > 100 kg liegen keine Daten vor.		

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 Auswurffraktion 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, Probucol, 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 in 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-Verlängerung 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.

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.

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 Artenimol-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 Artenimol 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 Proteasehemmer [Amprenavir, Atazanavir, Indinavir, Nelfinavir, Ritonavir], Nefazodon 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 Artenimol-Konzentration nimmt möglicherweise ebenfalls ab. Eine gleichzeitige Behandlung mit solchen Arzneimitteln wird 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 ungenügende Erfahrungen mit der Anwendung von Artenimol und Piperaquin bei Schwangeren vor. Aufgrund von tierexperimentellen Studien steht Eurartesim im Verdacht, bei Anwendung im ersten Trimenon 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. 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.

Eurartesim sollte in der Schwangerschaft dann nicht angewendet werden, wenn andere geeignete und wirksame Malariamittel zur Verfügung stehen (siehe Abschnitt 4.4).

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 Artenimol 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:

Systemorganklassen	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		<i>P. falciparum</i> -Infektion	Atemwegsinfektion Grippe
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		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 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:

Systemorganklassen	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Grippe <i>P. falciparum</i> -Infektion	Atemwegsinfektion Ohreninfektion	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Thrombozytopenie Leukopenien/ Neutropenie Leukozytosen nicht anderweitig klassifiziert Anämie	Thrombozythämie Splénomegalie Lymphadenopathie Hypochromasie
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 Knochenkrankungen			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 Strukturanalogs. 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 Vergleichsanznittel 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.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

Resorption

Artenimol 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 Artenimol 752 (47 %) ng/ml bzw. 2.002 (45 %) ng/ml*h.

Die Bioverfügbarkeit von Artenimol scheint bei Malariapatienten höher zu sein als bei gesunden Freiwilligen, möglicherweise weil die Malaria selbst einen Einfluss auf die Verfügbarkeit von Artenimol hat. Dieser kann eine mit der Malaria verbundene Einschränkung der Leberfunktion widerspiegeln, welche einen Anstieg der Bioverfügbarkeit von Artenimol 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 Artesimol 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 Artesimol 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 %). Artesimol 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 Artesimol 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 Artesimol-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.

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

Kanzerogenitätsstudien wurden nicht durchgeführt.

Arteminol 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 Arteminol 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 Arteminol-Vorstufen. Beim Menschen kann die potentielle Neurotoxizität von oral angewendetem Arteminol angesichts der raschen Clearance von Arteminol 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 Arteminol-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 Arteminol 7,7 µmol. Die Kombination von Arteminol und Piperaquin bewirkt keine stärkere hERG-Hemmung als die Einzelsubstanzen.

Phototoxizität

Bei Arteminol 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 oder 12 Tabletten konfektioniert.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Alfasigma S.p.A
Viale Sarca, n. 223
20126 Mailand
Italien

Tel.: +39 06 91394414
Fax: +39 06 91394032
E-Mail: mirella.franci@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

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 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.
- Das Vorhandensein und der Umfang des Schwangerschaftsregisters und Hinweise zur Aufnahme von Patienten in dieses Register.
- In Mitgliedstaaten, in denen das EU-Register zur Beobachtung der Sicherheit von Eurartesim zur Verfügung steht, sollte das Schulungsmaterial auch Angaben zum Register und zur Aufnahme von Patienten in dieses Register enthalten.
- **Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

Beschreibung	Fällig am
Zur Erbringung weiterer Nachweise für die kardiale Sicherheit von Eurartesim bei Patienten mit Zeichen und Symptomen einer unkomplizierten Malaria, einschließlich weiterer Nachweise für die Wirkung der Eurartesim-Verabreichung auf die QTc-Intervalle, wird der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Ergebnisse einer epidemiologischen Studie zu diesem Thema gemäß einem mit dem CHMP vereinbarten Protokoll vorlegen.	31. Dezember 2018

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Eurartesim 160 mg / 20 mg Filmtabletten
Piperaquintetrakisphosphat/Artenimol.

2. WIRKSTOFF(E)

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

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.
Viale Sarca, n. 223
20126 Mailand
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

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.
Viale Sarca, n. 223
20126 Mailand
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

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/Artemimol

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/Arteminol

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

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 Arteminol. 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 Arteminol, 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);
- schwanger 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.

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

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): Proteasehemmer (wie z. B. Amprenavir, Atazanavir, Indinavir, Nelfinavir, 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 Stillzeits

Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie schwanger sind, vermuten, schwanger zu sein, oder schwanger werden, oder wenn Sie stillen.

Eurartesim darf in der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn keine anderen geeigneten und wirksamen Malariamittel zur Verfügung stehen und Ihr Arzt Ihnen deshalb Eurartesim verordnet hat. Wenn Sie Eurartesim während der Schwangerschaft erhalten, beachten Sie bitte, dass zur Erfassung von Schwangerschaftsverläufen ein Schwangerschaftsregister geführt wird.

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 bis 100	Täglich vier 320 mg/40 mg Tabletten	12 Tabletten

Wenn Sie mehr als 100 kg wiegen, befolgen Sie bitte die von Ihrem Arzt verordnete Dosierung.

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.

Wenn es bei Ihnen bzw. Ihrem Kind zu einem Hautausschlag, zum Anschwellen des Gesichts, der Lippen, der Zunge oder des Rachens mit Schluckbeschwerden oder Atemproblemen kommt, können dies Anzeichen einer allergischen Reaktion sein. Sie müssen unverzüglich Ihren Arzt informieren oder sofort die Notaufnahme des nächstgelegenen Krankenhauses aufsuchen und dabei diese Packungsbeilage mitnehmen.

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.

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. 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.

Nebenwirkungen bei Erwachsenen

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

Blutarmut, Kopfschmerzen, Herzrhythmusstörungen (EKG-Veränderungen oder Feststellung einer ungewöhnlich schnellen Herzschlagfolge oder Herzflattern), Fieber, allgemeine Schwäche.

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

Grippe, Atemwegsinfektion, schlechter Appetit oder Appetitlosigkeit, Schwindel, Krampfanfälle, unregelmäßige oder langsame Herzschlagfolge, Husten, Erbrechen, Bauchschmerzen, Durchfall,

Übelkeit, Leberentzündung oder -vergrößerung, auffällige Leberfunktionswerte, Juckreiz, Schmerzen in den Muskeln oder Gelenken.

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, Herzrhythmusstörungen (Veränderungen wie bei Erwachsenen, EKG-Veränderungen), 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 Artenimol.

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

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.

Viale Sarca, n. 223

20126 Mailand

Italien

Tel.: +39 06 91394414

Fax: +39 06 91394032

E-Mail: mirella.franci@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

Sigma-Tau Pharma Belgium sprl

Tel: +32 (0)2 420 93 16

eurartesim@sigma-tau.be

Nederland

Sigma-Tau BV

Tel: +31 30 6702020

info@sigma-tau.nl

Deutschland

Sigma-Tau Arzneimittel GmbH

Tel.: +49 (0) 89 55066750

info@sigma-tau.de

España

Alfasigma España, S.L.

Tel: +34 93 415 48 22

info.es@alfasigma.com

Portugal

Alfa Wassermann – Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 217 226 110

geral@alfawassermann.pt

France

Alfasigma France

Tél: +33 1 45 21 0269

regulatory.fr@alfasigma.com

United Kingdom

LogixX Pharma Solutions Ltd

Tel: +44 (0) 1908 363 454

mi@logixxpharma.com

Ireland

LogixX Pharma Solutions Ltd
Tel: +44 (0) 1908 363 454
mi@logixxpharma.com

Ελλάδα

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

Italy

Alfasigma S.p.A.
Tel: +39.06.91393702
franco.bettella@alfasigma.com

Κύπρος

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

България, Česká republika, Danmark, Eesti, Hrvatska, 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, Italiija, Ítalía, taliansko, Itālija
Тел/Tel/Tlf/Sími/Puh: +39 06 9139.4414
alfasigmaspa@legalmail.it

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/Arteminol

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

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 Arteminol. 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 Arteminol, 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);
- schwanger 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.

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

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): Proteasehemmer (wie z. B. Amprenavir, Atazanavir, Indinavir, Nelfinavir, 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 schwanger sind, vermuten, schwanger zu sein, oder schwanger werden, oder wenn Sie stillen.

Eurartesim darf in der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn keine anderen geeigneten und wirksamen Malariamittel zur Verfügung stehen und Ihr Arzt Ihnen deshalb Eurartesim verordnet hat. Wenn Sie Eurartesim während der Schwangerschaft erhalten, beachten Sie bitte, dass zur Erfassung von Schwangerschaftsverläufen ein Schwangerschaftsregister geführt wird.

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 bis 100	Täglich vier 320 mg/40 mg Tabletten	12 Tabletten

Wenn Sie mehr als 100 kg wiegen, befolgen Sie bitte die von Ihrem Arzt verordnete Dosierung.

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.

Wenn es bei Ihnen bzw. Ihrem Kind zu einem Hautausschlag, zum Anschwellen des Gesichts, der Lippen, der Zunge oder des Rachens mit Schluckbeschwerden oder Atemproblemen kommt, können dies Anzeichen einer allergischen Reaktion sein. Sie müssen unverzüglich Ihren Arzt informieren oder sofort die Notaufnahme des nächstgelegenen Krankenhauses aufsuchen und dabei diese Packungsbeilage mitnehmen.

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.

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. 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.

Nebenwirkungen bei Erwachsenen

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

Blutarmut, Kopfschmerzen, Herzrhythmusstörungen (EKG-Veränderungen oder Feststellung einer ungewöhnlich schnellen Herzschlagfolge oder Herzflattern), Fieber, allgemeine Schwäche.

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

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

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, Herzrhythmusstörungen (Veränderungen wie bei Erwachsenen, EKG-Veränderungen), 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 Artenimol.

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

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 oder 12 Tabletten zur Verfügung.

Pharmazeutischer Unternehmer

Alfasigma S.p.A.
Viale Sarca, n. 223
20126 Mailand
Italien
Tel.: +39 06 91394414
Fax: +39 06 91394032
E-Mail: mirella.franci@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

Sigma-Tau Pharma Belgium sprl
Tel: +32 (0)2 420 93 16
eurartesim@sigma-tau.be

Nederland

Sigma-Tau BV
Tel: +31 30 6702020
info@sigma-tau.nl

Deutschland

Sigma-Tau Arzneimittel GmbH
Tel.: +49 (0) 89 55066750
info@sigma-tau.de

España

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

Portugal

Alfa Wassermann – Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 217 226 110
geral@alfawassermann.pt

France

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

Ireland

LogixX Pharma Solutions Ltd
Tel: +44 (0) 1908 363 454
mi@logixxpharma.com

Italy

Alfasigma S.p.A.
Tel: +39.06.91393702
franco.bettella@alfasigma.com

Κύπρος

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

България, Česká republika, Danmark, Eesti, Hrvatska, 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, Itàlija
Тел/Tel/Tlf/Sími/Puh: +39 06 9139.4414
alfasigmaspa@legalmail.it

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.

United Kingdom

LogixX Pharma Solutions Ltd
Tel: +44 (0) 1908 363 454
mi@logixxpharma.com

Ελλάδα

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