

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Eurartesim 160 mg/20 mg filmdragerade tabletter.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En filmdragerad tablett innehåller 160 mg piperakintetrafosfat (som tetrahydratet, PQP) och 20 mg arteminol.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

Vit, avlång, bikonvex filmdragerad tablett (mått 11,5x5,5 mm/tjocklek 4,4 mm) med brytskåra och märkt med bokstäverna S och T på ena sidan.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Eurartesim är avsett för behandling av okomplicerad malaria orsakad av *Plasmodium falciparum* hos vuxna, ungdomar, barn och spädbarn 6 månader och äldre som väger 5 kg eller mer.

Officiella riktlinjer för lämplig användning av läkemedel mot malaria, inklusive information om förekomsten av resistens mot arteminol/piperakin i det geografiska område där infektionen förvärvades (se avsnitt 4.4), ska beaktas.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Eurartesim ska administreras tre dagar i följd som totalt tre doser tagna vid samma tid varje dag.

Dosen ska baseras på kroppsvikt enligt nedanstående tabell:

Kroppsvikt (kg)	Daglig dos (mg)		Tablettstyrka och antal tabletter per dos
	PQP	Arteminol	
5 till < 7	80	10	½ x 160 mg/20 mg tablett
7 till < 13	160	20	1 x 160 mg/20 mg tablett
13 till < 24	320	40	1 x 320 mg/40 mg tablett
24 till < 36	640	80	2 x 320 mg/40 mg tabletter
36 till < 75	960	120	3 x 320 mg/40 mg tabletter
> 75*	1 280	160	4 x 320 mg/40 mg tabletter

* se avsnitt 5.1

Om patienten kräks inom 30 minuter efter intag av Eurartesim, ska en ny full dos ges. Om patienten kräks inom 30–60 minuter, ska halva dosen ges ytterligare en gång. Återadministrering bör inte försökas mer än en gång. Om patienten kräks efter intag av den andra dosen bör annan antimalaribehandling inledas.

Om en dos har missats ska den tas så fort detta uppmärksammas och den rekommenderade behandlingen ska sedan fortsätta tills hela kuren är genomförd.

Det finns inga tillgängliga data om en andra behandlingsomgång.

Högst två kurer med Eurartesim kan ges inom en 12-månadersperiod (se avsnitt 4.4 och 5.3).

En andra kur med Eurartesim bör inte ges inom två månader efter den första kuren på grund av den långa elimineringshalveringstiden för piperakin (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Särskilda populationer

Äldre

Kliniska studier med Eurartesim-tabletter omfattade inte patienter i åldern 65 år och äldre, och därför kan ingen doseringsrekommendation ges. Med tanke på risken för åldersrelaterad försämring av lever- och njurfunktion, liksom risken för hjärtsjukdomar (se avsnitt 4.3 och 4.4) bör försiktighet iaktas när läkemedlet administreras till äldre.

Lever- och njurinsufficiens

Eurartesim har inte utvärderats hos försökspersoner med måttlig eller svår njur- eller leverinsufficiens. Därför tillråds försiktighet vid administrering av Eurartesim till dessa patienter (se avsnitt 4.4).

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Eurartesim för spädbarn som är yngre än 6 månader och för barn som väger mindre än 5 kg har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga för dessa pediatrika delgrupper.

Administreringssätt

Eurartesim tas oralt med vatten men inte i samband med mat. Varje dos tas tidigast tre timmar efter det senaste födointaget. Patienten bör inte äta något på tre timmar efter varje dos.
--

För de patienter som inte kan svälja tabletterna, som spädbarn och små barn, kan Eurartesim krossas och blandas med vatten. Blandningen ska användas omedelbart efter beredningen.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Svår malaria enligt WHO:s definition.
- Familjeanamnes på plötslig död eller kongenitalt förlängt QTc-intervall.
- Konstaterad medfödd förlängning av QTc-intervallet eller ett kliniskt tillstånd som man vet medför förlängt QTc-intervall.
- Anamnes på symtomatisk hjärtarytmi, eller med kliniskt relevant bradykardi.
- Predisponerande tillstånd för arytmier såsom svår hypertoni, vänster ventrikulhypertrofi (inklusive hypertrofisk kardiomyopati) eller hjärtsvikt som åtföljs av reducerad vänsterkammarejektionsfraktion.
- Elektrolytstörningar, särskilt hypokalemi, hypokalcemi eller hypomagnesemi.

- Användning av läkemedel som man vet förlänger QTc-intervallet. Dessa inkluderar (men begränsas inte till):
 - antiarytmika (t.ex. amiodaron, disopyramid, dofetilid, ibutilid, prokainamid, kinidin, hydrokinidin eller sotalol)
 - neuroleptika (t.ex. fenotiaziner, sertindol, sultoprid, klorpromazin, haloperidol, mesoridazin, pimozid eller tioridazin) och antidepressiva läkemedel
 - vissa antimikrobiella läkemedel inklusive läkemedel inom följande klasser:
 - makrolider (t.ex. erytromycin och klaritromycin),
 - fluorokinoloner (t.ex. moxifloxacin och sparfloxacina)
 - antimykotiska läkemedel som imidazol och triazol,
 - samt pentamidin och sakvinavir.
 - vissa icke-sederande antihistaminer (t.ex. terfenadin, astemizol och mizolastin)
 - cisaprid, droperidol, domperidon, bepridil, difenamyl, probukol, levometadyl, metadon, vinca-alkaloider och arseniktrioxid
- Nyligen genomgången behandling med läkemedel som man vet förlänger QTc-intervallet och som fortfarande kan finnas kvar i cirkulationen när behandling med Eurartesim påbörjas (t.ex. meflokin, halofantrin, lumefantrin, klorokin, kinin och andra antimalarialäkemedel) med hänsyn till deras elimineringshalveringstid.

4.4 Varningar och försiktighet

Eurartesim bör inte användas för att behandla svår falciparum-malaria (se avsnitt 4.3) och, på grund av otillräckliga data, inte heller för att behandla malaria orsakad av *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae* eller *Plasmodium ovale*.

Den långa halveringstiden för piperakin (ca 22 dagar) bör beaktas om behandling med ett annat antimalariamiddel påbörjas på grund av behandlingssvikt eller en ny malariainfektion (se nedan och avsnitt 4.3 och 4.5).

Piperakin är en mild CYP3A4-hämmare. Försiktighet rekommenderas när Eurartesim administreras samtidigt med läkemedel som uppvisar varierande mönster av hämning, induktion eller konkurrens avseende CYP3A4 eftersom de terapeutiska och/eller toxiska effekterna av vissa samadministrerade läkemedel kan förändras.

Piperakin är också ett substrat för CYP3A4. En måttlig ökning av plasmakoncentrationen av piperakin (< tvåfaldig) har observerats när det samadministreras med andra CYP3A4-substrat, vilket kan leda till en förstärkning av effekten på QTc-förlängning (se avsnitt 4.5).

Exponeringen för piperakin kan också öka när det samadministreras med CYP3A4-hämmare med svag till måttlig effekt (t.ex. p-piller). Därför krävs särskild försiktighet om Eurartesim samadministreras med CYP3A4-hämmare, och EKG-övervakning bör övervägas.

På grund av att flerdosfarmakokinetiska data saknas för piperakin bör administrering av starka CYP3A4-hämmare undvikas efter initiering (dvs. efter den första dosen) av Eurartesim (se avsnitt 4.5 och 5.2).

Eurartesim bör inte användas under graviditetens första trimester i situationer där andra lämpliga och effektiva medel mot malaria finns att tillgå (se avsnitt 4.6).

På grund av att data saknas från karcinogenitetsstudier och bristande klinisk erfarenhet av upprepade behandlingsskurer till människa bör högst två kurer med Eurartesim ges inom en 12-månadersperiod (se avsnitt 4.2 och 5.3).

Effekter på hjärtrepolarisation

I kliniska prövningar med Eurartesim erhöles begränsade EKG:n under behandling. Dessa visade att QTc-förlängning förekom mer frekvent och i en större omfattning med Eurartesimbehandling än med kontrollerna (se avsnitt 5.1 för mer information). Analys av oönskade hjärthändelser i kliniska prövningar visade att dessa rapporterades mer frekvent för patienter som behandlades med Eurartesim än för patienter som behandlades med en komparator (se avsnitt 4.8). Före den tredje dosen av Eurartesim rapporterades i en av de två fas III-studierna att 3/767 patienter (0,4 %) hade ett QTcF-värde på > 500 ms jämfört med ingen i kontrollerna.

Risken att Eurartesim ger förlängt QTc-intervall har undersökts i parallellgrupper med friska frivilliga personer som tog varje dos i samband med måltider med hög ($\approx 1\ 000$ Kcal) eller låg (≈ 400 Kcal) fett- och kalorihalt eller under fastande förhållanden. Jämfört med placebo var den maximala genomsnittliga ökningen av QTcF doseringsdag 3 med Eurartesim 45,2, 35,5 och 21,0 ms under respektive dosförhållanden. Förlängningen av QTcF som observerades under fastande förhållanden varade mellan 4 och 11 timmar efter det att den sista dosen administrerats på dag 3. Den genomsnittliga förlängningen av QTcF jämfört med placebo minskade till 11,8 ms vid 24 timmar och till 7,5 ms vid 48 timmar. Inga friska försökspersoner som fick dosen under fastande förhållanden uppvisade ett QTcF-värde överstigande 480 ms eller en ökning över baslinjen överstigande 60 ms. Antalet försökspersoner med QTcF-värden överstigande 480 ms efter dosering i samband med måltider med låg fetthalt var 3/64, medan 10/64 hade QTcF-värden över dessa tröskelvärden efter dosering i samband med måltider med hög fetthalt. Ingen av försökspersonerna hade ett QTcF-värde överstigande 500 ms i någon av doseringsgrupperna.

Ett EKG bör tas snarast möjligt under behandlingen med Eurartesim och EKG-övervakning bör appliceras på patienter som kan löpa en högre risk för att utveckla arytmier i samband med QTc-förlängning (se nedan).

När det är kliniskt lämpligt bör man överväga att ta ett EKG på alla patienter före den sista av de tre dagliga doserna och cirka 4–6 timmar efter den sista dosen, eftersom risken för QTc-intervallsförlängning kan vara störst under denna period (se avsnitt 5.2). QTc-intervall på mer än 500 ms är förknippade med en uttalad risk för potentiellt livshotande kammartakyarytmier. Därför bör EKG-övervakning sättas in under de följande 24–48 timmarna för patienter som har en förlängning av denna omfattning. Dessa patienter bör inte få någon ytterligare dos av Eurartesim utan alternativ behandling mot malaria bör sättas in.

Jämfört med vuxna män har kvinnor och äldre längre QTc-intervall. Därför kan de vara känsligare för effekterna av läkemedel med QTc-förlängning som t.ex. Eurartesim. och därför krävs särskild försiktighet.

Fördröjd hemolytisk anemi

Fördröjd hemolytisk anemi har observerats upp till en månad efter användning av intravenöst artesunat och peroral artemisininbaserad kombinationsbehandling (ACT), innefattande rapporter som har gällt Eurartesim. Möjliga riskfaktorer är låg ålder (barn under 5 år) och tidigare behandling med intravenöst artesunat.

Patienter och vårdare ska rekommenderas att vara uppmärksamma på tecken och symtom på hemolys efter behandlingen såsom blekhet, gulsot, mörkfärgad urin, feber, trötthet, andfäddhet, yrsel och förvirring.

Pediatrisk population

Särskild försiktighet rekommenderas när det gäller små barn med kräkningar, eftersom de sannolikt utvecklar elektrolytstörningar. Dessa kan öka QTc-förlängningseffekten av Eurartesim (se avsnitt 4.3).

Nedsatt lever- och njurfunktion

Eurartesim har inte utvärderats på patienter med måttlig eller svår njur- eller leverinsufficiens (se avsnitt 4.2). På grund av potentialen för att högre plasmakoncentrationer av piperakin ska uppkomma rekommenderas försiktighet om Eurartesim administreras till patienter med gulsot och/eller med måttlig eller svår njur- eller leverinsufficiens. Även EKG- och blodkaliumövervakning rekommenderas.

Geografisk läkemedelsresistens

Mönster av läkemedelsresistens hos *P. falciparum* kan variera geografiskt. Ökad resistens hos *P. falciparum* mot artemisininer och/eller piperakin har rapporterats, övervägande i Sydostasien. I händelse av bekräftade eller misstänkta recidiverande malariainfektioner efter behandling med arteminol/piperakin ska patienter behandlas med ett annat antimalariamedel.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Eurartesim är kontraindicerat till patienter som redan tar andra läkemedel som man vet medför förlängt QTc-intervall på grund av risken för farmakodynamisk interaktion som leder till en additiv effekt på QTc-intervallet (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Ett begränsat antal farmakokinetiska läkemedelsinteraktionsstudier med Eurartesim har utförts på friska vuxna patienter. Bedömningen av risken för läkemedelsinteraktioner baseras därmed antingen på *in vivo*- eller *in vitro*-studier.

Effekt av Eurartesim på samtidigt administrerade läkemedel

Piperakin metaboliseras av och är en hämmare av CYP3A4. Oral samadministrering av Eurartesim och 7,5 mg midazolam, ett CYP3A4-testsubstrat, medförde en måttlig ökning (\leq tvåfaldig) av exponeringen för midazolam och dess metaboliter hos friska vuxna patienter. Denna hämmande effekt kunde inte längre påvisas en vecka efter den sista administreringen av Eurartesim. Därför bör särskild uppmärksamhet iaktas om läkemedel som har ett snävt terapeutiskt index (t.ex. antiretrovirala läkemedel och cyklosporin) administreras samtidigt med Eurartesim.

Enligt *in vitro*-data genomgår piperakin en låg metabolisk nivå via CYP2C19 och är också en hämmare av detta enzym. Det finns risk för reducerad metabolismhastighet av andra substrat för detta enzym, såsom omeprazol, som leder till ökning av deras plasmakoncentration och därmed deras toxicitet.

Piperakin kan öka metabolismhastigheten för CYP2E1-substrat, vilket leder till en minskning av plasmakoncentrationerna av substrat såsom paracetamol eller teofyllin och de anestetiska gaserna enfluran, halotan och isofluran. Den huvudsakliga konsekvensen av denna interaktion skulle kunna vara en reduktion av effekten av de samtidigt administrerade läkemedlen.

Administrering av arteminol kan resultera i en lätt minskning av aktiviteten av CYP1A2. Försiktighet tillråds därför om Eurartesim administreras samtidigt med läkemedel som metaboliseras av detta enzym som har ett snävt terapeutiskt index, såsom teofyllin. Det är inte sannolikt att effekterna kvarstår i mer än 24 timmar efter det senaste intaget av arteminol.

Effekt av samtidigt administrerade läkemedel på Eurartesim

Piperakin metaboliseras av CYP3A4 *in vitro*. Samtidig administrering av en enda oral dos klaritromycin (en stark CYP3A4-hämmare) och en enda oral dos Eurartesim medförde en måttlig ökning (\leq tvåfaldig) av piperakinexponeringen för friska vuxna patienter. Denna ökade exponering för en kombination av läkemedel mot malaria kan leda till en förstärkt effekt på QTc (se avsnitt 4.4). Därför krävs särskilt försiktighet om Eurartesim administreras till patienter som tar starka CYP3A4-hämmare (t.ex. vissa HIV-proteashämmare [atazanavir, darunavir, indinavir, lopinavir och ritonavir] eller verapamil), och kontroll av EKG bör övervägas på grund av risken för högre plasmakoncentrationer av piperakin (se avsnitt 4.4).

Enzyminducerande läkemedel som t.ex. rifampicin, karbamazepin, fenytoin, fenobarbital och johannesört (*Hypericum perforatum*) leder sannolikt till reducerade plasmakoncentrationer av piperakin. Även koncentrationen av artemimol kan reduceras.

Vid samtidig administrering med efavirenz minskade plasmakoncentrationerna av piperakin med 43 %. Minskade plasmakoncentrationer av piperakin och/eller artemimol kan leda till terapivikt. Samtidig behandling med sådana läkemedel rekommenderas därför inte.

Pediatrik population

Läkemedelsinteraktionsstudier har endast utförts på vuxna, och omfattningen av interaktioner för den pediatrika populationen är därför okänd. De interaktioner som påvisats för vuxna och som nämns ovan samt varningarna i avsnitt 4.4 ska beaktas för den pediatrika populationen.

P-piller

Vid samadministration till friska kvinnor konstaterades att Eurartesim hade mycket liten påverkan på effekten av ett kombinations-p-piller med östrogen/gestagen: absorptionen av etynilestradiol (uttryckt som geometrisk genomsnittlig C_{max}) ökade med cirka 28 %, men ingen signifikant förändring iaktogs i exponeringen för etynilestradiol och levonorgestrel. Inte heller sågs någon påverkan på antikonceptionseffekten, eftersom likartade plasmakoncentrationer av follikelstimulerande hormon (FSH), luteiniserande hormon (LH) och progesteron observerades efter p-pillerbehandling med respektive utan samadministrering av Eurartesim.

Interaktion med födointag

Absorptionen av piperakin ökar i samband med intag av fetthaltig mat (se avsnitt 4.4 och 5.2) vilket kan öka dess effekt på QTc-intervallet. Eurartesim ska därför tas med vatten endast på det sätt som beskrivs i avsnitt 4.2. Eurartesim ska inte tas med grapefruktjuice eftersom det sannolikt leder till ökade plasmakoncentrationer av piperakin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns endast begränsad (n=3) mängd data från användning av artemimol/piperakin under graviditetens första trimester.

Baserat på djurdata misstänks Eurartesim orsaka allvarliga missbildningar vid administrering under graviditetens första trimester (se avsnitt 4.4 och 5.3). Reproduktionsstudier med artemisininderivat har visat teratogen potential med en ökad risk under tidig graviditet (se avsnitt 5.3). Piperakin var inte teratogent hos råtta eller kanin.

Eurartesim ska därför inte användas under graviditetens första trimester om andra lämpliga och effektiva antimalariamedel finns tillgängliga (se avsnitt 4.4).

En stor mängd data (mer än 3 000 resultat efter exponering) från användning av artemimol/piperakin under graviditetens andra och tredje trimester tyder inte på fostertoxicitet. I peri- och postnatale studier på råtta förknippades piperakin med förlossningskomplikationer. Det förekom dock ingen försening i den neonatala utvecklingen efter exponering in utero eller via mjölk (se avsnitt 5.3).

Om Eurartesim är lämpligare för en gravid kvinna än andra artemisininbaserade kombinationsbehandlingar av vilka man har större erfarenhet (eller sulfadoxin-pyrimetamin), kan Eurartesim följaktligen användas under den andra och tredje trimestern.

Amning

Djurdata tyder på utsöndring av piperakin i bröstmjölk, men det finns inga tillgängliga data för människa. Kvinnor som tar Eurartesim bör avstå från att amma under behandlingen.

Fertilitet

Det finns inga specifika data som relaterar till effekterna av piperakin på fertiliteten, men hittills har inga biverkningar rapporterats i klinisk användning. Dessutom ger data som erhållits i djurstudier belägg för att fertiliteten är opåverkad av artemimol både hos honor och hanar.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Data om oönskade händelser från kliniska prövningar tyder på att Eurartesim inte har någon inverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner när patienten har tillfrisknat från den akuta infektionen.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerheten med Eurartesim har utvärderats i två öppna fas III-studier som omfattade 1 239 pediatrika patienter upp till 18 år och 566 vuxna patienter > 18 år som behandlades med Eurartesim.

I en randomiserad prövning, i vilken 767 vuxna och barn med okomplicerad malaria orsakad av *P. falciparum* exponerades för Eurartesim bedömdes 25 % av försökspersonerna ha haft någon läkemedelsbiverkning. Ingen enstaka typ av läkemedelsbiverkning förekom med en incidens av ≥ 5 %. De vanligaste läkemedelsbiverkningarna som sågs med en incidens av $\geq 1,0$ % var: huvudvärk (3,9 %), förlängd QTc-tid enligt EKG (3,4 %), *P. falciparum*-infektion (3,0 %), anemi (2,8 %), eosinofili (1,7 %), sänkt hemoglobinvärde (1,7 %), sinustakykardi (1,7 %), asteni (1,6 %), [sänkt] erytrocytvolymfraction (EVF) (1,6 %), pyrexia (1,5 %) och minskat antal röda blodkroppar (1,4 %). Totalt 6 (0,8 %) av patienterna hade allvarliga läkemedelsbiverkningar i studien.

I en andra randomiserad prövning exponerades 1 038 barn i åldern mellan 6 månader och 5 år för Eurartesim och 71 % bedömdes ha upplevt någon läkemedelsbiverkning. Följande läkemedelsbiverkningar observerades med en incidens på $\geq 5,0$ %: hosta (32 %), pyrexia (22,4 %), influensa (16,0 %), *P. falciparum*-infektion (14,1 %), diarré (9,4 %), kräkningar (5,5 %) och anorexi (5,2 %). Totalt 15 (1,5 %) patienter hade allvarliga läkemedelsbiverkningar i studien.

Biverkningslista i tabellform

I tabellerna nedan anges läkemedelsbiverkningarna enligt klassificering av organsystem (SOC) och rangordnade efter frekvens. Biverkningarna inom varje frekvensgrupp rangordnas efter sänkt svårighetsgrad, enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), inga kända (kan inte beräknas från tillgängliga data). Tabellen i detta avsnitt är endast för vuxna patienter. En motsvarande tabell för pediatrika patienter presenteras i det särskilda avsnittet nedan.

Frekvens av läkemedelsbiverkningar hos vuxna patienter som deltog i kliniska studier med Eurartesim och data efter godkännandet för försäljning:

Klassificering av organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
Infektioner och infestationer		<i>P. falciparum</i> -infektion	Luftvägsinfektion Influensa
Blodet och lymfsystemet		Anemi	
Metabolism och nutrition			Anorexi
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk	Konvulsion Yrsel
Hjärtat		Förlängd QTc-tid Takykardi	Störningar i hjärtats retledningssystem Sinusarytmier Bradykardi
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			Hosta
Magtarmkanalen			Kräkningar Diarré

Klassificering av organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
			Illamående Buksmärta
Lever och gallvägar			Hepatit Hepatocellulär skada Hepatomegali Onormala leverfunktionsprover
Hud och subkutan vävnad			Pruritus
Muskuloskeletala systemet och bindväv			Artralgi Myalgi
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Asteni Pyrexia	

Beskrivning av utvalda biverkningar

De läkemedelsbiverkningar som noterades för Eurartesim var i allmänhet lindriga i svårighetsgrad och majoriteten var inte allvarliga. Reaktionen såsom hosta, pyrexia, huvudvärk, *P. falciparum*-infektion, anemi, asteni, anorexi och de observerade förändringarna i blodcellsparametrar överensstämmer med dem som förväntas hos patienter med akut malaria. Den observerade effekten på förlängningen av QTc-intervallet inträffade dag 2 och hade försvunnit dag 7 (nästa tidpunkt som EKG utfördes).

Pediatrik population

En översikt över frekvensen av läkemedelsbiverkningar hos pediatrika patienter ges i tabellform nedan. Majoriteten av upplevelserna av biverkningar i den pediatrika patientgruppen har hämtats från afrikanska barn i åldern 6 månader till 5 år.

Frekvens av läkemedelsbiverkningar hos pediatrika patienter som deltog i kliniska studier med Eurartesim:

Klassificering av organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
Infektioner och infestationer	Influensa <i>P. falciparum</i> -infektion	Luftvägsinfektion Öroninfektion	
Blodet och lymfsystemet		Trombocytopeni Leukopeni/ neutropeni Leukocytos som ej klassificeras annorstädes Anemi	Trombocytemi Splenomegali Lymfadenopati Hypokromasi
Metabolism och nutrition		Anorexi	
Centrala och perifera nervsystemet			Konvulsion Huvudvärk
Ögon		Konjunktivit	
Hjärtat		Förlängd QT/QTc-tid Oregelbunden hjärtfrekvens	Störningar i hjärtats retledningssystem Hjärtblåsljud
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Hosta		Epistaxis Rinorré

Klassificering av organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
Magtarmkanalen		Kräkningar Diarré Buksmärt	Illamående Stomatit
Lever och gallvägar			Hepatit Hepatomegali Onormala leverfunktionsprover Ikterus
Hud och subkutan vävnad		Dermatit Utslag	Akantos Pruritus
Muskuloskeletala systemet och bindväv			Artralgi
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Pyrexia	Asteni	

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via **det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V**.

4.9 Överdoser

I kliniska prövningar fick nio patienter en dubbelt så hög kumulativ dos av Eurartesim än vad som avsetts. Säkerhetsprofilen för dessa patienter skilde sig inte från säkerhetsprofilen för patienter som fick den rekommenderade dosen och ingen patient rapporterade svåra läkemedelsbiverkningar.

I fall av misstänkt överdosering ska adekvat symtomatisk och stödjande behandling ges, inklusive EKG-övervakning på grund av risken för QTc-intervallförlängning (se avsnitt 4.4).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel mot protozoer, malariamedel, artemisinin och derivat, kombinationer, ATC-kod: P01BF05

Farmakodynamisk effekt

Artemimol kan nå höga koncentrationer inom erythrocyterna som är angripna av parasiter. Endoperoxidbryggan anses vara väsentlig för antimalariaaktiviteten och orsakar skador på parasitens membransystem från fria radikaler, enligt nedan:

- Hämning av kalcium-ATPas i det sarkoplasmatiska-endoplasmatiska retiklet i *falciparum*.
- Interferens med mitokondriell elektrontransport.
- Interferens med parasitens transportproteiner.
- Rubbingar i parasitens mitokondriefunktion.

Den exakta verkningsmekanismen för piperakin är okänd, men sannolikt avspeglas verkningsmekanismen för klorokin, en närbesläktad strukturell analog. Klorokin binds till toxiska hemgrupper (som härrör från patientens hemoglobin) i malariaparasiten, vilket förhindrar dess detoxifiering via ett polymeriseringssteg.

Piperakin är en biskinolon och denna grupp har visat god antimalariaaktivitet mot klorokinresistenta stammar av *Plasmodium in vitro*. Den skrymmande biskinolon-strukturen kan vara viktigt när det gäller aktiviteten mot klorokinresistenta stammar och verkar eventuellt genom följande mekanismer:

- Hämning av transportörer som är involverade i utflödet av klorokin från parasitens födovakuol.
- Hämning av hemgruppens nedbrytningsväg i parasitens födovakuol.

Resistens mot piperakin (när det används som monoterapi) har rapporterats.

Effekten och säkerheten för Eurartesim har utvärderats i två stora randomiserade öppna kliniska prövningar.

Studien DM040010 genomfördes med asiatiska vuxna och pediatrika patienter med okomplicerad malaria orsakad av *P. falciparum*. Eurartesim-behandling jämfördes med artesunat + meflokin (AS + MQ). Det primära resultatmålet var PCR-korrigerad läkningsfrekvens på dag 63.

Studien DM040011 genomfördes med afrikanska pediatrika patienter med okomplicerad malaria orsakad av *P. falciparum*. Eurartesim-behandling jämfördes med artemeter + lumefantrin (A + L). Det primära resultatmålet var PCR-korrigerad läkningsfrekvens på dag 28.

Data för det primära resultatmålet i de modifierade intention-to-treat-(m-ITT)-populationerna (definierade som alla randomiserade patienter som fått minst en dos av studiebehandlingen, med undantag av de patienter som gått förlorade för uppföljning av okända skäl) redovisas nedan:

Studie	PCR-korrigerad läkningsfrekvens (m-ITT)			
	Eurartesim	AS + MQ	A + L	95 % tvåsidigt CI för behandlingsskillnaden (Eurartesim – kontroll); p-värde
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

I båda fallen bekräftade resultaten att Eurartesim inte var sämre än jämförelseläkemedlet. I båda studierna var den verkliga frekvensen av behandlingssvikt lägre än det av WHO angivna effektröskelvärdet på 5 %.

Åldersspecifika PCR-korrigerade läkningsfrekvenser i de modifierade intention-to-treat-(m-ITT)-populationerna anges i tabellen nedan för den asiatiska respektive den afrikanska studien:

Studie	PCR-korrigerad läkningsfrekvens (m-ITT)			
	Eurartesim	AS + MQ	A + L	95 % tvåsidigt CI för behandlingsskillnaden (Eurartesim – kontroll); p-värde
DM040010 (n=1 087)				
≤ 5 år	100,0 %	100,0 %	-	-
> 5 till ≤ 12 år	98,2 %	96,5 %	-	(-3,67; 7,09) %; 0,605
> 12 till ≤ 18 år	97,3 %	100,0 %	-	(-6,40; 0,99) %; 1,000
> 18 till ≤ 64 år	96,6 %	94,4 %	-	(-0,98; 5,30) %; 0,146
DM040011 (n=1 524)				
≤ 1 år	91,5 %	-	98,5 %	(-12,66; -1,32) % ⁽¹⁾ ; 0,064
> 1 till ≤ 2 år	92,6 %	-	94,6 %	(-6,76; 2,63) %; 0,413
> 2 till ≤ 5 år	93,0 %	-	94,0 %	(-4,41; 2,47) %; 0,590

⁽¹⁾ Detta CI är asymptotiskt eftersom exakt CI inte kunde beräknas

I det europeiska säkerhetsregistret behandlades 25 patienter som vägde ≥ 100 kg (intervall 100 - 121 kg) med 4 tabletter 320/40 mg PQP/artenimol under 3 dagar. 22 av dessa patienter visade sig vara parasitfria vid den sista mikroskopiska analysen av blodprovet, 3 patienter avslutade inte parasitologisk blodanalys. Alla patienter var kliniskt botade.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiska profiler för artenimol och piperakin har undersökts i djurmodeller och i olika humanpopulationer (friska frivilliga personer, vuxna patienter och pediatrika patienter).

Absorption

Artenimol absorberas mycket snabbt. T_{max} är cirka 1–2 timmar efter engångs- och flergångsdosering. Hos patienter var genomsnittlig C_{max} (CV%) och AUC_{INF} för artenimol (observerade efter den första dosen av Eurartesim) 752 (47 %) ng/ml respektive 2 002 (45 %) ng/ml*h.

Biotillgängligheten för artenimol förefaller vara högre hos malariapatienter än hos friska frivilliga personer. Detta förmodligen på grund av att malaria *per se* påverkar dispositionen av artenimol, vilket kan spegla malariaassocierad nedsatt leverfunktion, som leder till en ökning av biotillgängligheten för artenimol (reducering av första passageeffekten) utan att påverka den skenbara elimineringshalveringstiden som begränsas av absorptionsfrekvensen. Hos friska, manliga, frivilliga försökspersoner som fastade varierade genomsnittlig C_{max} och AUC_{INF} för artenimol mellan 180-252 ng/ml respektive 516–684 ng/ml*h.

Den systemiska exponeringen för artenimol var något lägre efter den sista dosen av Eurartesim (lägre än efter den första dosen med upp till 15 %). Farmakokinetiska artenimolparametrar konstaterades vara likartade hos friska frivilliga av asiatiskt och kaukasiskt ursprung. Den systemiska artenimolexponeringen den sista behandlingsdagen var högre hos kvinnor än hos män, med en skillnad inom 30 %.

Hos friska frivilliga ökade artenimolexponeringen med 43 % vid administrering i samband med en måltid med hög fett-/kalorihalt.

Piperakin, som är en i hög grad lipofil substans, absorberas långsamt. Hos människa har piperakin T_{max} på omkring 5 timmar efter engångsdos och upprepade dos. Hos patienter var genomsnittlig C_{max} (CV%) och AUC_{0-24} (observerade efter den första dosen av Eurartesim) 179 (62 %) ng/ml respektive 1 679 (47 %) ng/ml*h. På grund av piperakins långsamma eliminering ackumuleras det i plasma efter

flergångsdoser med en ackumulationsfaktor på ca 3. De farmakokinetiska parametrarna konstaterades vara likartade hos friska frivilliga personer av asiatiskt och kaukasiskt ursprung. På den sista behandlingsdagen med Eurartesim var plasmakoncentrationen av piperakin högre hos kvinnor än hos friska frivilliga män. Skillnaden var i storleksordningen 30 till 50 %.

Hos friska frivilliga personer ökar exponeringen för piperakin ungefär trefaldigt när dosen ges tillsammans med en måltid med hög fett- och kalorihalt. Denna farmakokinetiska effekt åtföljs av en ökad påverkan på förlängningen av QT-intervallet. Följaktligen bör Eurartesim tas tillsammans med vatten minst 3 timmar efter den senaste måltiden, och patienten ska inte äta något på 3 timmar efter varje dos (se avsnitt 4.2).

Distribution

Såväl piperakin som artemimol binds i hög grad till humana plasmaproteiner: proteinbindningen som observerades i *in vitro*-studier var 44–93 % för artemimol och > 99 % för piperakin. Dessutom visar data från *in vitro*- och *in vivo*-studier på djur att piperakin och artemimol tenderar att ackumuleras i röda blodkroppar.

Artemimol konstaterades ha en liten distributionsvolym hos människa (0,8 l/kg; CV 35,5 %). Farmakokinetiska parametrar som observerats för piperakin hos människa tyder på att denna aktiva substans har en stor distributionsvolym (730 l/kg; CV 37,5 %).

Metabolism

Artemimol omvandlas huvudsakligen till α -artemimol- β -glukuronid (α -artemimol-G). Studier i humana levermikrosomer visade att artemimol metaboliserades via UDP-glukuronosyltransferas (UGT1A9 och UGT2B7) till α -artemimol-G utan någon cytokrom P450-medierad metabolism.

Läkemedelsinteraktionsstudier *in vitro* har visat att artemimol är en hämmare av CYP1A2, vilket innebär att artemimol kan öka plasmakoncentrationerna av CYP1A2-substrat (se avsnitt 4.5).

Metabolismstudier *in vitro* visade att piperakin metaboliseras av humana hepatocyter (ca 85 % piperakin återstod efter 2 timmars inkubation vid 37 °C). Piperakin metaboliserades huvudsakligen av CYP3A4 och i mindre utsträckning av CYP2C9 och CYP2C19. Piperakin konstaterades vara en hämmare av CYP3A4 (även på ett tidsberoende sätt) och i mindre utsträckning av CYP2C19, medan det stimulerade aktiviteten av CYP2E1.

Det observerades ingen effekt på metabolitprofilen för piperakin i humana hepatocyter när piperakin inkuberades tillsammans med artemimol. De viktigaste metaboliterna för piperakin var en klyvningsprodukt av karboxylsyra och en mono-N-oxiderad produkt.

Studier på människa har visat att piperakin är en mild hämmare av enzymet CYP3A4, och att starka hämmare av CYP3A4-aktivitet medförde en mild hämmande effekt på metabolismen för piperakin (se avsnitt 4.5).

Eliminering

Elimineringshalveringstiden för artemimol är ca 1 timme. Medelvärdet för oral clearance för vuxna patienter med malaria var 1,34 l/h/kg. Medelvärdet för oral clearance var något högre för pediatrika patienter, men skillnaderna var av mindre omfattning (< 20 %). Artemimol elimineras via metabolism (väsentligen konjugation med glukuronsyra). Dess clearance visades vara något lägre hos kvinnor än hos friska frivilliga män. Det finns endast knapphändiga uppgifter avseende utsöndring av artemimol hos människa. Det har dock rapporterats i litteraturen att utsöndringen av aktiv substans i oförändrad form i urin och feces hos människa är försumbar för artemisininderivat.

Elimineringshalveringstiden för piperakin är ca 22 dagar för vuxna patienter och ca 20 dagar för pediatrika patienter. Medelvärdet för oral clearance för vuxna patienter med malaria var 2,09 l/h/kg, medan det hos pediatrika patienter var 2,43 l/h/kg. På grund av piperakins långa elimineringshalveringstid ackumuleras det efter flergångsdosering.

Djurstudier visade att radioaktivt märkt piperakin utsöndras biliärt, medan utsöndringen via urinen är försumbar.

Farmakokinetik i särskilda patientpopulationer

Inga specifika farmakokinetiska studier har utförts på patienter med lever- eller njurinsufficiens eller på äldre personer.

I en pediatrik farmakokinetisk studie och baserat på mycket begränsade stickprovsundersökningar konstaterades mindre skillnader avseende farmakokinetiken för artenimol mellan de pediatrika och vuxna populationerna. De pediatrika patienterna hade ett något snabbare genomsnittligt clearance (1,45 l/h/kg) än de vuxna (1,34 l/h/kg), medan medelvärdet för distributionsvolymen hos de pediatrika patienterna (0,705 l/kg) var lägre än hos de vuxna (0,801 l/kg).

Samma jämförelse visade att konstanterna för absorptionsfrekvens och slutlig halveringstid för piperakin hos barn var huvudsakligen likartade de som sågs hos vuxna. I den pediatrika populationen var skenbart clearance dock snabbare (1,30 l/h/kg jämfört med 1,14 l/h/kg) och den skenbara totala distributionsvolymen var lägre (623 l/kg jämfört med 730 l/kg).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Allmäntoxicitet

Data i litteraturen om kronisk toxicitet för piperakin hos hund och apa indicerar viss hepatotoxicitet och lindrig, reversibel suppression av det totala antalet vita blodkroppar och neutrofiler.

De viktigaste icke-kliniska säkerhetsfynden efter upprepad dosering var infiltrationen av makrofager med intracytoplasmiskt basofilt granulärt material som överensstämmer med fosfolipidos och degenerativa skador på flertalet organ och vävnader. Dessa biverkningar sågs för djur vid exponeringsnivåer liknande kliniska exponeringsnivåer och bedöms därför ha möjlig klinisk relevans. Det är okänt om dessa toxiska effekter är reversibla.

Baserat på *in vitro*- och *in vivo*-tester var artenimol och piperakin inte genotoxiska/klastogena.

Inga karcinogenicitetsstudier har utförts.

Artenimol orsakar embryofetalitet och teratogenicitet hos råtta och kanin.

Piperakin framkallade inte missbildning hos råtta och kanin. I en peri- och postnatal utvecklingsstudie (segment III) hos råtta av honkön som behandlats med 80 mg/kg hade vissa djur en försenad förlossning vilket förorsakade mortalitet hos de nyfödda. Hos djur av honkön som hade en normal förlossning var utvecklingen, beteendet och tillväxten hos den överlevande avkomman normal efter exponering *in utero* eller via mjölk.

Inga reproduktionstoxikologiska studier har genomförts med kombinationen artenimol och piperakin.

Centrala nervsystemet (CNS) – toxicitet

Det finns risk för neurotoxicitet av artemisininderivat hos människa och djur som har starkt samband med dosen, administreringssättet och formuleringarna för de olika proläkemedlen till artenimol. Hos människa kan risken för neurotoxicitet av oralt administrerat artenimol anses högst osannolik mot bakgrund av dess snabba clearance och dess kortvariga exponering (tre dagars behandling för malariapatienter). Det fanns inget stöd för artenimolinducerade skador i specifika kärnor hos råtta eller hund, även vid letala doser.

Kardiovaskulär toxicitet

Effekter på blodtrycket samt på PR-intervall och QRS-duration observerades vid höga doser med piperakin. Den viktigaste potentiella effekten på hjärtat var relaterad till hjärtats retledningssystem.

I testet av hERG var IC₅₀ 0,15 µmol för piperakin och 7,7 µmol för artenimol. Sammansättningen av artenimol och piperakin åstadkommer inte blockad av hERG-kanaler i högre grad än den blockad som åstadkoms av var och en av substanserna.

Fototoxicitet

Ingen övervägning avseende artenimols fototoxicitet är nödvändig, eftersom det inte absorberar i intervallet 290–700 nm.

Piperakin har ett absorptionsmaximum vid 352 nm. Eftersom piperakin finns i huden (ca 9 % hos opigmenterad råtta och endast 3 % hos pigmenterad råtta), observerades lätta fototoxiska reaktioner (svullnad och erytem) 24 timmar efter oral behandling hos möss som exponerats för UV-strålning.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

pregelatiniserad stärkelse,
dextrin,
hypromellos (E464),
kroskarmellosnatrium,
magnesiumstearat (E572).

Filmdragering:

hypromellos (E464),
titandioxid (E171),
makrogol 400.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Eurartesim-tabletter är förpackade i blister av PVC/PVDC/aluminium innehållande 3 tabletter.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

Tel: +39 051 6489602
Fax: +39 051 388689
E-post: antonietta.pazardjiklian@alfasigma.com

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/11/716/005

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 27 oktober 2011
Datum för den senaste förnyelsen: 09 September 2016

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Eurartesim 320 mg/40 mg filmdragerade tabletter.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En filmdragerad tablett innehåller 320 mg piperakintetrafosfat (som tetrahydratet, PQP) och 40 mg arteminol.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

Vit, avlång, bikonvex filmdragerad tablett (mått 16x8 mm/tjocklek 5,5 mm) med brytskåra och märkt med två σ på ena sidan.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Eurartesim är avsett för behandling av okomplicerad malaria orsakad av *Plasmodium falciparum* hos vuxna, ungdomar, barn och spädbarn 6 månader och äldre som väger 5 kg eller mer.

Officiella riktlinjer för lämplig användning av läkemedel mot malaria, inklusive information om förekomsten av resistens mot arteminol/piperakin i det geografiska område där infektionen förvärvades (se avsnitt 4.4), ska beaktas.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Eurartesim ska administreras tre dagar i följd som totalt tre doser tagna vid samma tid varje dag.

Dosen ska baseras på kroppsvikt enligt nedanstående tabell:

Kroppsvikt (kg)	Daglig dos (mg)		Tablettstyrka och antal tabletter per dos
	PQP	Arteminol	
5 till < 7	80	10	½ x 160 mg/20 mg tablett
7 till < 13	160	20	1 x 160 mg/20 mg tablett
13 till < 24	320	40	1 x 320 mg/40 mg tablett
24 till < 36	640	80	2 x 320 mg/40 mg tabletter
36 till < 75	960	120	3 x 320 mg/40 mg tabletter
> 75*	1 280	160	4 x 320 mg/40 mg tabletter

* se avsnitt 5.1

Om patienten kräks inom 30 minuter efter intag av Eurartesim, ska en ny full dos ges. Om patienten kräks inom 30–60 minuter, ska halva dosen ges ytterligare en gång. Återadministrering bör inte försökas mer än en gång. Om patienten kräks efter intag av den andra dosen bör annan antimalariebehandling inledas.

Om en dos har missats ska den tas så fort detta uppmärksammas och den rekommenderade behandlingen ska sedan fortsätta tills hela kuren är genomförd.

Det finns inga tillgängliga data om en andra behandlingsomgång.

Högst två kurer med Eurartesim kan ges inom en 12-månadersperiod (se avsnitt 4.4 och 5.3).

En andra kur med Eurartesim bör inte ges inom två månader efter den första kuren på grund av den långa elimineringshalveringstiden för piperakin (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Särskilda populationer

Äldre

Kliniska studier med Eurartesim-tabletter omfattade inte patienter i åldern 65 år och äldre, och därför kan ingen doseringsrekommendation ges. Med tanke på risken för åldersrelaterad försämring av lever- och njurfunktion, liksom risken för hjärtsjukdomar (se avsnitt 4.3 och 4.4) bör försiktighet iaktas när läkemedlet administreras till äldre.

Lever- och njurinsufficiens

Eurartesim har inte utvärderats hos försökspersoner med måttlig eller svår njur- eller leverinsufficiens. Därför tillråds försiktighet vid administrering av Eurartesim till dessa patienter (se avsnitt 4.4).

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Eurartesim för spädbarn som är yngre än 6 månader och för barn som väger mindre än 5 kg har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga för dessa pediatrika delgrupper.

Administreringssätt

Eurartesim tas oralt med vatten men inte i samband med mat.
Varje dos tas tidigast tre timmar efter det senaste födointaget.
Patienten bör inte äta något på tre timmar efter varje dos.

För de patienter som inte kan svälja tablettorna, som spädbarn och små barn, kan Eurartesim krossas och blandas med vatten. Blandningen ska användas omedelbart efter beredningen.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Svår malaria enligt WHO:s definition.
- Familjeanamnes på plötslig död eller kongenitalt förlängt QTc-intervall.
- Konstaterad medfödd förlängning av QTc-intervallet eller ett kliniskt tillstånd som man vet medför förlängt QTc-intervall.
- Anamnes på symtomatisk hjärtarytmi, eller med kliniskt relevant bradykardi.
- Predisponerande tillstånd för arytmier såsom svår hypertoni, vänster ventrikelhypertrofi (inklusive hypertrofisk kardiomyopati) eller hjärtsvikt som åtföljs av reducerad vänsterkammarejektionsfraktion.
- Elektrolytstörningar, särskilt hypokalemi, hypokalcemi eller hypomagnesemi.

- Användning av läkemedel som man vet förlänger QTc-intervallet. Dessa inkluderar (men begränsas inte till):
 - antiarytmika (t.ex. amiodaron, disopyramid, dofetilid, ibutilid, prokainamid, kinidin, hydrokinidin eller sotalol)
 - neuroleptika (t.ex. fenotiaziner, sertindol, sultoprid, klorpromazin, haloperidol, mesoridazin, pimozid eller tioridazin) och antidepressiva läkemedel
 - vissa antimikrobiella läkemedel inklusive läkemedel inom följande klasser:
 - makrolider (t.ex. erytromycin och klaritromycin),
 - fluorokinoloner (t.ex. moxifloxacin och sparfloxacina)
 - antimykotiska läkemedel som imidazol och triazol,
 - samt pentamidin och sakvinavir.
 - vissa icke-sederande antihistaminer (t.ex. terfenadin, astemizol och mizolastin)
 - cisaprid, droperidol, domperidon, bepridil, difenamyl, probukol, levometadyl, metadon, vinca-alkaloider och arseniktrioxid
- Nyligen genomgången behandling med läkemedel som man vet förlänger QTc-intervallet och som fortfarande kan finnas kvar i cirkulationen när behandling med Eurartesim påbörjas (t.ex. meflokin, halofantrin, lumefantrin, klorokin, kinin och andra antimalarialäkemedel) med hänsyn till deras elimineringshalveringstid.

4.4 Varningar och försiktighet

Eurartesim bör inte användas för att behandla svår falciparum-malaria (se avsnitt 4.3) och, på grund av otillräckliga data, inte heller för att behandla malaria orsakad av *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae* eller *Plasmodium ovale*.

Den långa halveringstiden för piperakin (ca 22 dagar) bör beaktas om behandling med ett annat antimalariamedel påbörjas på grund av behandlingssvikt eller en ny malariainfektion (se nedan och avsnitt 4.3 och 4.5).

Piperakin är en mild CYP3A4-hämmare. Försiktighet rekommenderas när Eurartesim administreras samtidigt med läkemedel som uppvisar varierande mönster av hämning, induktion eller konkurrens avseende CYP3A4 eftersom de terapeutiska och/eller toxiska effekterna av vissa samadministrerade läkemedel kan förändras.

Piperakin är också ett substrat för CYP3A4. En måttlig ökning av plasmakoncentrationen av piperakin (< tvåfaldig) har observerats när det samadministreras med starka CYP3A4-substrat, vilket kan leda till en förstärkning av effekten på QTc-förlängning (se avsnitt 4.5).

Exponeringen för piperakin kan också öka när det samadministreras med CYP3A4-hämmare med svag till måttlig effekt (t.ex. p-piller). Därför krävs särskild försiktighet om Eurartesim samadministreras med CYP3A4-hämmare, och EKG-övervakning bör övervägas.

På grund av att flerdosfarmakokinetiska data saknas för piperakin bör administrering av starka CYP3A4-hämmare undvikas efter initiering (dvs. efter den första dosen) av Eurartesim (se avsnitt 4.5 och 5.2).

Eurartesim bör inte användas under graviditetens första trimester i situationer där andra lämpliga och effektiva medel mot malaria finns att tillgå (se avsnitt 4.6).

På grund av att data saknas från karcinogenitetsstudier och bristande klinisk erfarenhet av upprepade behandlingsskurer till människa bör högst två kurer med Eurartesim ges inom en 12-månadersperiod (se avsnitt 4.2 och 5.3).

Effekter på hjärtrepolarisation

I kliniska prövningar med Eurartesim erhöles begränsade EKG:n under behandling. Dessa visade att QTc-förlängning förekom mer frekvent och i en större omfattning med Eurartesimbehandling än med kontrollerna (se avsnitt 5.1 för mer information). Analys av oönskade hjärthändelser i kliniska prövningar visade att dessa rapporterades mer frekvent för patienter som behandlades med Eurartesim än för patienter som behandlades med en komparator (se avsnitt 4.8). Före den tredje dosen av Eurartesim rapporterades i en av de två fas III-studierna att 3/767 patienter (0,4 %) hade ett QTcF-värde på > 500 ms jämfört med ingen i kontrollerna.

Risken att Eurartesim ger förlängt QTc-intervall har undersökts i parallellgrupper med friska frivilliga personer som tog varje dos i samband med måltider med hög ($\approx 1\ 000$ Kcal) eller låg (≈ 400 Kcal) fett- och kalorihalt eller under fastande förhållanden. Jämfört med placebo var den maximala genomsnittliga ökningen av QTcF doseringsdag 3 med Eurartesim 45,2, 35,5 och 21,0 ms under respektive dosförhållanden. Förlängningen av QTcF som observerades under fastande förhållanden varade mellan 4 och 11 timmar efter det att den sista dosen administrerats på dag 3. Den genomsnittliga förlängningen av QTcF jämfört med placebo minskade till 11,8 ms vid 24 timmar och till 7,5 ms vid 48 timmar. Inga friska försökspersoner som fick dosen under fastande förhållanden uppvisade ett QTcF-värde överstigande 480 ms eller en ökning över baslinjen överstigande 60 ms. Antalet försökspersoner med QTcF-värden överstigande 480 ms efter dosering i samband med måltider med låg fetthalt var 3/64, medan 10/64 hade QTcF-värden över dessa tröskelvärden efter dosering i samband med måltider med hög fetthalt. Ingen av försökspersonerna hade ett QTcF-värde överstigande 500 ms i någon av doseringsgrupperna.

Ett EKG bör tas snarast möjligt under behandlingen med Eurartesim och EKG-övervakning bör appliceras på patienter som kan löpa en högre risk för att utveckla arytmier i samband med QTc-förlängning (se nedan).

När det är kliniskt lämpligt bör man överväga att ta ett EKG på alla patienter före den sista av de tre dagliga doserna och cirka 4–6 timmar efter den sista dosen, eftersom risken för QTc-intervallsförlängning kan vara störst under denna period (se avsnitt 5.2). QTc-intervall på mer än 500 ms är förknippade med en uttalad risk för potentiellt livshotande kammartakyarytmier. Därför bör EKG-övervakning sättas in under de följande 24–48 timmarna för patienter som har en förlängning av denna omfattning. Dessa patienter bör inte få någon ytterligare dos av Eurartesim utan alternativ behandling mot malaria bör sättas in.

Jämfört med vuxna män har kvinnor och äldre längre QTc-intervall. Därför kan de vara känsligare för effekterna av läkemedel med QTc-förlängning som t.ex. Eurartesim. och därför krävs särskild försiktighet.

Fördröjd hemolytisk anemi

Fördröjd hemolytisk anemi har observerats upp till en månad efter användning av intravenöst artesunat och peroral artemisininbaserad kombinationsbehandling (ACT), innefattande rapporter som har gällt Eurartesim. Möjliga riskfaktorer är låg ålder (barn under 5 år) och tidigare behandling med intravenöst artesunat.

Patienter och vårdare ska rekommenderas att vara uppmärksamma på tecken och symtom på hemolys efter behandlingen såsom blekhet, gulsot, mörkfärgad urin, feber, trötthet, andfäddhet, yrsel och förvirring.

Pediatrisk population

Särskild försiktighet rekommenderas när det gäller små barn med kräkningar, eftersom de sannolikt utvecklar elektrolytstörningar. Dessa kan öka QTc-förlängningseffekten av Eurartesim (se avsnitt 4.3).

Nedsatt lever- och njurfunktion

Eurartesim har inte utvärderats på patienter med måttlig eller svår njur- eller leverinsufficiens (se avsnitt 4.2). På grund av potentialen för att högre plasmakoncentrationer av piperakin ska uppkomma rekommenderas försiktighet om Eurartesim administreras till patienter med gulsot och/eller med måttlig eller svår njur- eller leverinsufficiens. Även EKG- och blodkaliumövervakning rekommenderas.

Geografisk läkemedelsresistens

Mönster av läkemedelsresistens hos *P. falciparum* kan variera geografiskt. Ökad resistens hos *P. falciparum* mot artemisininer och/eller piperakin har rapporterats, övervägande i Sydostasien. I händelse av bekräftade eller misstänkta recidiverande malariainfektioner efter behandling med arteminol/piperakin ska patienter behandlas med ett annat antimalariamedel.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Eurartesim är kontraindicerat till patienter som redan tar andra läkemedel som man vet medför förlängt QTc-intervall på grund av risken för farmakodynamisk interaktion som leder till en additiv effekt på QTc-intervallet (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Ett begränsat antal farmakokinetiska läkemedelsinteraktionsstudier med Eurartesim har utförts på friska vuxna patienter. Bedömningen av risken för läkemedelsinteraktioner baseras därmed antingen på *in vivo*- eller *in vitro*-studier.

Effekt av Eurartesim på samtidigt administrerade läkemedel

Piperakin metaboliseras av och är en hämmare av CYP3A4. Oral samadministrering av Eurartesim och 7,5 mg midazolam, ett CYP3A4-testsubstrat, medförde en måttlig ökning (\leq tvåfaldig) av exponeringen för midazolam och dess metaboliter hos friska vuxna patienter. Denna hämmande effekt kunde inte längre påvisas en vecka efter den sista administreringen av Eurartesim. Därför bör särskild uppmärksamhet iaktas om läkemedel som har ett snävt terapeutiskt index (t.ex. antiretrovirala läkemedel och cyklosporin) administreras samtidigt med Eurartesim.

Enligt *in vitro*-data genomgår piperakin en låg metabolisk nivå via CYP2C19 och är också en hämmare av detta enzym. Det finns risk för reducerad metabolismhastighet av andra substrat för detta enzym, såsom omeprazol, som leder till ökning av deras plasmakoncentration och därmed deras toxicitet.

Piperakin kan öka metabolismhastigheten för CYP2E1-substrat, vilket leder till en minskning av plasmakoncentrationerna av substrat såsom paracetamol eller teofyllin och de anestetiska gaserna enfluran, halotan och isofluran. Den huvudsakliga konsekvensen av denna interaktion skulle kunna vara en reduktion av effekten av de samtidigt administrerade läkemedlen.

Administrering av arteminol kan resultera i en lätt minskning av aktiviteten av CYP1A2. Försiktighet tillråds därför om Eurartesim administreras samtidigt med läkemedel som metaboliseras av detta enzym som har ett snävt terapeutiskt index, såsom teofyllin. Det är inte sannolikt att effekterna kvarstår i mer än 24 timmar efter det senaste intaget av arteminol.

Effekt av samtidigt administrerade läkemedel på Eurartesim

Piperakin metaboliseras av CYP3A4 *in vitro*. Samtidig administrering av en enda oral dos klaritromycin (en stark CYP3A4-hämmare) och en enda oral dos Eurartesim medförde en måttlig ökning (\leq tvåfaldig) av piperakinexponeringen för friska vuxna patienter. Denna ökade exponering för en kombination av läkemedel mot malaria kan leda till en förstärkt effekt på QTc (se avsnitt 4.4). Därför krävs särskilt försiktighet om Eurartesim administreras till patienter som tar starka CYP3A4-hämmare (t.ex. vissa HIV-proteashämmare [atazanavir, darunavir, indinavir, lopinavir och ritonavir] eller verapamil), och kontroll av EKG bör övervägas på grund av risken för högre plasmakoncentrationer av piperakin (se avsnitt 4.4).

Enzyminducerande läkemedel som t.ex. rifampicin, karbamazepin, fenytoin, fenobarbital och johannesört (*Hypericum perforatum*) leder sannolikt till reducerade plasmakoncentrationer av piperakin. Även koncentrationen av artemimol kan reduceras.

Vid samtidig administrering med efavirenz minskade plasmakoncentrationerna av piperakin med 43 %. Minskade plasmakoncentrationer av piperakin och/eller artemimol kan leda till terapivikt. Samtidig behandling med sådana läkemedel rekommenderas därför inte.

Pediatrik population

Läkemedelsinteraktionsstudier har endast utförts på vuxna, och omfattningen av interaktioner för den pediatrika populationen är därför okänd. De interaktioner som påvisats för vuxna och som nämns ovan samt varningarna i avsnitt 4.4 ska beaktas för den pediatrika populationen.

P-piller

Vid samadministration till friska kvinnor konstaterades att Eurartesim hade mycket liten påverkan på effekten av ett kombinations-p-piller med östrogen/gestagen: absorptionen av etynilestradiol (uttryckt som geometrisk genomsnittlig C_{max}) ökade med cirka 28 %, men ingen signifikant förändring iaktogs i exponeringen för etynilestradiol och levonorgestrel. Inte heller sågs någon påverkan på antikonceptionseffekten, eftersom likartade plasmakoncentrationer av follikelstimulerande hormon (FSH), luteiniserande hormon (LH) och progesteron observerades efter p-pillerbehandling med respektive utan samadministrering av Eurartesim.

Interaktion med födointag

Absorptionen av piperakin ökar i samband med intag av fetthaltig mat (se avsnitt 4.4 och 5.2) vilket kan öka dess effekt på QTc-intervallet. Eurartesim ska därför tas med vatten endast på det sätt som beskrivs i avsnitt 4.2. Eurartesim ska inte tas med grapefruktjuice eftersom det sannolikt leder till ökade plasmakoncentrationer av piperakin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns endast begränsad (n=3) mängd data från användning av artemimol/piperakin under graviditetens första trimester.

Baserat på djurdata misstänks Eurartesim orsaka allvarliga missbildningar vid administrering under graviditetens första trimester (se avsnitt 4.4 och 5.3). Reproduktionsstudier med artemisininderivat har visat teratogen potential med en ökad risk under tidig graviditet (se avsnitt 5.3). Piperakin var inte teratogent hos råtta eller kanin.

Eurartesim ska därför inte användas under graviditetens första trimester om andra lämpliga och effektiva antimalariamedel finns tillgängliga (se avsnitt 4.4).

En stor mängd data (mer än 3 000 resultat efter exponering) från användning av artemimol/piperakin under graviditetens andra och tredje trimester tyder inte på fostertoxicitet. I peri- och postnatale studier på råtta förknippades piperakin med förlossningskomplikationer. Det förekom dock ingen försening i den neonatala utvecklingen efter exponering in utero eller via mjölk (se avsnitt 5.3).

Om Eurartesim är lämpligare för en gravid kvinna än andra artemisininbaserade kombinationsbehandlingar av vilka man har större erfarenhet (eller sulfadoxin-pyrimetamin), kan Eurartesim följaktligen användas under den andra och tredje trimestern.

Amning

Djurdata tyder på utsöndring av piperakin i bröstmjölk, men det finns inga tillgängliga data för människa. Kvinnor som tar Eurartesim bör avstå från att amma under behandlingen.

Fertilitet

Det finns inga specifika data som relaterar till effekterna av piperakin på fertiliteten, men hittills har inga biverkningar rapporterats i klinisk användning. Dessutom ger data som erhållits i djurstudier belägg för att fertiliteten är opåverkad av artemimol både hos honor och hanar.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Data om oönskade händelser från kliniska prövningar tyder på att Eurartesim inte har någon inverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner när patienten har tillfrisknat från den akuta infektionen.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerheten med Eurartesim har utvärderats i två öppna fas III-studier som omfattade 1 239 pediatrika patienter upp till 18 år och 566 vuxna patienter > 18 år som behandlades med Eurartesim.

I en randomiserad prövning, i vilken 767 vuxna och barn med okomplicerad malaria orsakad av *P. falciparum* exponerades för Eurartesim bedömdes 25 % av försökspersonerna ha haft någon läkemedelsbiverkning. Ingen enstaka typ av läkemedelsbiverkning förekom med en incidens av ≥ 5 %. De vanligaste läkemedelsbiverkningarna som sågs med en incidens av $\geq 1,0$ % var: huvudvärk (3,9 %), förlängd QTc-tid enligt EKG (3,4 %), *P. falciparum*-infektion (3,0 %), anemi (2,8 %), eosinofili (1,7 %), sänkt hemoglobinvärde (1,7 %), sinustakykardi (1,7 %), asteni (1,6 %), [sänkt] erythrocytvolymfraction (EVF) (1,6 %), pyrexia (1,5 %) och minskat antal röda blodkroppar (1,4 %). Totalt 6 (0,8 %) av patienterna hade allvarliga läkemedelsbiverkningar i studien.

I en andra randomiserad prövning exponerades 1 038 barn i åldern mellan 6 månader och 5 år för Eurartesim och 71 % bedömdes ha upplevt någon läkemedelsbiverkning. Följande läkemedelsbiverkningar observerades med en incidens på $\geq 5,0$ %: hosta (32 %), pyrexia (22,4 %), influensa (16,0 %), *P. falciparum*-infektion (14,1 %), diarré (9,4 %), kräkningar (5,5 %) och anorexi (5,2 %). Totalt 15 (1,5 %) patienter hade allvarliga läkemedelsbiverkningar i studien.

Biverkningslista i tabellform

I tabellerna nedan anges läkemedelsbiverkningarna enligt klassificering av organsystem (SOC) och rangordnade efter frekvens. Biverkningarna inom varje frekvensgrupp rangordnas efter sänkt svårighetsgrad, enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), inga kända (kan inte beräknas från tillgängliga data). Tabellen i detta avsnitt är endast för vuxna patienter. En motsvarande tabell för pediatrika patienter presenteras i det särskilda avsnittet nedan.

Frekvens av läkemedelsbiverkningar hos vuxna patienter som deltog i kliniska studier med Eurartesim och data efter godkännandet för försäljning:

Klassificering av organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
Infektioner och infestationer		<i>P. falciparum</i> -infektion	Luftvägsinfektion Influensa
Blodet och lymfsystemet		Anemi	
Metabolism och nutrition			Anorexi
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk	Konvulsion Yrsel
Hjärtat		Förlängd QTc-tid Takykardi	Störningar i hjärtats retledningssystem Sinusarytmier Bradykardi
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			Hosta

Klassificering av organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
Magtarmkanalen			Kräkningar Diarré Illamående Buksmärta
Lever och gallvägar			Hepatit Hepatocellulär skada Hepatomegali Onormala leverfunktionsprover
Hud och subkutan vävnad			Pruritus
Muskuloskeletala systemet och bindväv			Artralgi Myalgi
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Asteni Pyrexia	

Beskrivning av utvalda biverkningar

De läkemedelsbiverkningar som noterades för Eurartesim var i allmänhet lindriga i svårighetsgrad och majoriteten var inte allvarliga. Reaktionen såsom hosta, pyrexia, huvudvärk, *P. falciparum*-infektion, anemi, asteni, anorexi och de observerade förändringarna i blodcellsparametrar överensstämmer med dem som förväntas hos patienter med akut malaria. Den observerade effekten på förlängningen av QTc-intervallet inträffade dag 2 och hade försvunnit dag 7 (nästa tidpunkt som EKG utfördes).

Pediatrik population

En översikt över frekvensen av läkemedelsbiverkningar hos pediatrika patienter ges i tabellform nedan. Majoriteten av upplevelserna av biverkningar i den pediatrika patientgruppen har hämtats från afrikanska barn i åldern 6 månader till 5 år.

Frekvens av läkemedelsbiverkningar hos pediatrika patienter som deltog i kliniska studier med Eurartesim:

Klassificering av organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
Infektioner och infestationer	Influensa <i>P. falciparum</i> -infektion	Luftvägsinfektion Öroninfektion	
Blodet och lymfsystemet		Trombocytopeni Leukopeni/ neutropeni Leukocytos som ej klassificeras annorstädes Anemi	Trombocytemi Splénomegali Lymfadenopati Hypokromasi
Metabolism och nutrition		Anorexi	
Centrala och perifera nervsystemet			Konvulsion Huvudvärk
Ögon		Konjunktivit	
Hjärtat		Förlängd QT/QTc-tid Oregelbunden hjärtfrekvens	Störningar i hjärtats retledningssystem Hjärtblåsljud

Klassificering av organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Hosta		Epistaxis Rinorré
Magtarmkanalen		Kräkningar Diarré Buksmärt	Illamående Stomatit
Lever och gallvägar			Hepatit Hepatomegali Onormala leverfunktionsprover Ikterus
Hud och subkutan vävnad		Dermatit Utslag	Akantos Pruritus
Muskuloskeletala systemet och bindväv			Artralgi
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Pyrexia	Asteni	

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdoser

I kliniska prövningar fick nio patienter en dubbelt så hög kumulativ dos av Eurartesim än vad som avsetts. Säkerhetsprofilen för dessa patienter skilde sig inte från säkerhetsprofilen för patienter som fick den rekommenderade dosen och ingen patient rapporterade svåra läkemedelsbiverkningar.

I fall av misstänkt överdosering ska adekvat symtomatisk och stödjande behandling ges, inklusive EKG-övervakning på grund av risken för QTc-intervallförlängning (se avsnitt 4.4).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel mot protozoer, malariamedel, artemisinin och derivat, kombinationer, ATC-kod: P01BF05

Farmakodynamisk effekt

Arteminol kan nå höga koncentrationer inom erythrocyterna som är angripna av parasiter. Endoperoxidbryggan anses vara väsentlig för antimalariaaktiviteten och orsakar skador på parasitens membransystem från fria radikaler, enligt nedan:

- Hämmning av kalcium-ATPas i det sarkoplasmatiska-endoplasmatiska retiklet i *falciparum*.
- Interferens med mitokondriell elektrontransport.
- Interferens med parasitens transportproteiner.
- Rubbingar i parasitens mitokondriefunktion.

Den exakta verkningsmekanismen för piperakin är okänd, men sannolikt avspeglas verkningsmekanismen för klorokin, en närbesläktad strukturell analog. Klorokin binds till toxiska

hemgrupper (som härrör från patientens hemoglobin) i malariaparasiten, vilket förhindrar dess detoxifiering via ett polymeriseringssteg.

Piperakin är en biskinolon och denna grupp har visat god antimalariaaktivitet mot klorokinresistenta stammar av *Plasmodium in vitro*. Den skrymmande biskinolon-strukturen kan vara viktig när det gäller aktiviteten mot klorokinresistenta stammar och verkar eventuellt genom följande mekanismer:

- Hämning av transportörer som är involverade i utflödet av klorokin från parasitens födovakuol.
- Hämning av hemgruppens nedbrytningsväg i parasitens födovakuol.

Resistens mot piperakin (när det används som monoterapi) har rapporterats.

Effekten och säkerheten för Eurartesim har utvärderats i två stora randomiserade öppna kliniska prövningar.

Studien DM040010 genomfördes med asiatiska vuxna och pediatrika patienter med okomplicerad malaria orsakad av *P. falciparum*. Eurartesim-behandling jämfördes med artesunat + meflokin (AS + MQ). Det primära resultatmålet var PCR-korrigerad läkningsfrekvens på dag 63.

Studien DM040011 genomfördes med afrikanska pediatrika patienter med okomplicerad malaria orsakad av *P. falciparum*. Eurartesim-behandling jämfördes med artemeter + lumefantrin (A + L). Det primära resultatmålet var PCR-korrigerad läkningsfrekvens på dag 28.

Data för det primära resultatmålet i de modifierade intention-to-treat-(m-ITT)-populationerna (definierade som alla randomiserade patienter som fått minst en dos av studiebehandlingen, med undantag av de patienter som gått förlorade för uppföljning av okända skäl) redovisas nedan:

Studie	PCR-korrigerad läkningsfrekvens (m-ITT)			
	Eurartesim	AS + MQ	A + L	95 % tvåsidigt CI för behandlingsskillnaden (Eurartesim – kontroll); p-värde
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

I båda fallen bekräftade resultaten att Eurartesim inte var sämre än jämförelseläkemedlet. I båda studierna var den verkliga frekvensen av behandlingssvikt lägre än det av WHO angivna effektröskelvärdet på 5 %.

Åldersspecifika PCR-korrigerade läkningsfrekvenser i de modifierade intention-to-treat-(m-ITT)-populationerna anges i tabellen nedan för den asiatiska respektive den afrikanska studien:

Studie	PCR-korrigerad läkningsfrekvens (m-ITT)			
	Eurartesim	AS + MQ	A + L	95 % tvåsidigt CI för behandlingsskillnaden (Eurartesim – kontroll); p-värde
DM040010 (n=1 087)				
≤ 5 år	100,0 %	100,0 %	-	-
> 5 till ≤ 12 år	98,2 %	96,5 %	-	(-3,67; 7,09) %; 0,605
> 12 till ≤ 18 år	97,3 %	100,0 %	-	(-6,40; 0,99) %; 1,000
> 18 till ≤ 64 år	96,6 %	94,4 %	-	(-0,98; 5,30) %; 0,146
DM040011 (n=1 524)				
≤ 1 år	91,5 %	-	98,5 %	(-12,66; -1,32) % ⁽¹⁾ ; 0,064
> 1 till ≤ 2 år	92,6 %	-	94,6 %	(-6,76; 2,63) %; 0,413
> 2 till ≤ 5 år	93,0 %	-	94,0 %	(-4,41; 2,47) %; 0,590

⁽¹⁾ Detta CI är asymptotiskt eftersom exakt CI inte kunde beräknas

I det europeiska säkerhetsregistret behandlades 25 patienter som vägde ≥ 100 kg (intervall 100 - 121 kg) med 4 tabletter 320/40 mg PQP/artenimol under 3 dagar. 22 av dessa patienter visade sig vara parasitfria vid den sista mikroskopiska analysen av blodprovet, 3 patienter avslutade inte parasitologisk blodanalys. Alla patienter var kliniskt botade.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiska profiler för artenimol och piperakin har undersökts i djurmodeller och i olika humanpopulationer (friska frivilliga personer, vuxna patienter och pediatrika patienter).

Absorption

Artenimol absorberas mycket snabbt. T_{max} är cirka 1–2 timmar efter engångs- och flergångsdosering. Hos patienter var genomsnittlig C_{max} (CV%) och AUC_{INF} för artenimol (observerade efter den första dosen av Eurartesim) 752 (47 %) ng/ml respektive 2 002 (45 %) ng/ml*h.

Biotillgängligheten för artenimol förefaller vara högre hos malariapatienter än hos friska frivilliga personer. Detta förmodligen på grund av att malaria *per se* påverkar dispositionen av artenimol, vilket kan spegla malariaassocierad nedsatt leverfunktion, som leder till en ökning av biotillgängligheten för artenimol (reducering av första passageeffekten) utan att påverka den skenbara elimineringshalveringstiden som begränsas av absorptionsfrekvensen. Hos friska, manliga, frivilliga försökspersoner som fastade varierade genomsnittlig C_{max} och AUC_{INF} för artenimol mellan 180-252 ng/ml respektive 516–684 ng/ml*h.

Den systemiska exponeringen för artenimol var något lägre efter den sista dosen av Eurartesim (lägre än efter den första dosen med upp till 15 %). Farmakokinetiska artenimolparametrar konstaterades vara likartade hos friska frivilliga av asiatiskt och kaukasiskt ursprung. Den systemiska artenimolexponeringen den sista behandlingsdagen var högre hos kvinnor än hos män, med en skillnad inom 30 %.

Hos friska frivilliga ökade artenimolexponeringen med 43 % vid administrering i samband med en måltid med hög fett-/kalorihalt.

Piperakin, som är en i hög grad lipofil substans, absorberas långsamt. Hos människa har piperakin T_{max} på omkring 5 timmar efter engångsdos och upprepade dos. Hos patienter var genomsnittlig C_{max} (CV%) och AUC_{0-24} (observerade efter den första dosen av Eurartesim) 179 (62 %) ng/ml respektive 1 679 (47 %) ng/ml*h. På grund av piperakins långsamma eliminering ackumuleras det i plasma efter

flergångsdoser med en ackumulationsfaktor på ca 3. De farmakokinetiska parametrarna konstaterades vara likartade hos friska frivilliga personer av asiatiskt och kaukasiskt ursprung. På den sista behandlingsdagen med Eurartesim var plasmakoncentrationen av piperakin högre hos kvinnor än hos friska frivilliga män. Skillnaden var i storleksordningen 30 till 50 %.

Hos friska frivilliga personer ökar exponeringen för piperakin ungefär trefaldigt när dosen ges tillsammans med en måltid med hög fett- och kalorihalt. Denna farmakokinetiska effekt åtföljs av en ökad påverkan på förlängningen av QT-intervallet. Följaktligen bör Eurartesim tas tillsammans med vatten minst 3 timmar efter den senaste måltiden, och patienten ska inte äta något på 3 timmar efter varje dos (se avsnitt 4.2).

Distribution

Såväl piperakin som artemimol binds i hög grad till humana plasmaproteiner: proteinbindningen som observerades i *in vitro*-studier var 44–93 % för artemimol och > 99 % för piperakin. Dessutom visar data från *in vitro*- och *in vivo*-studier på djur att piperakin och artemimol tenderar att ackumuleras i röda blodkroppar.

Artemimol konstaterades ha en liten distributionsvolym hos människa (0,8 l/kg; CV 35,5 %). Farmakokinetiska parametrar som observerats för piperakin hos människa tyder på att denna aktiva substans har en stor distributionsvolym (730 l/kg; CV 37,5 %).

Metabolism

Artemimol omvandlas huvudsakligen till α -artemimol- β -glukuronid (α -artemimol-G). Studier i humana levermikrosomer visade att artemimol metaboliserades via UDP-glukuronosyltransferas (UGT1A9 och UGT2B7) till α -artemimol-G utan någon cytokrom P450-medierad metabolism.

Läkemedelsinteraktionsstudier *in vitro* har visat att artemimol är en hämmare av CYP1A2, vilket innebär att artemimol kan öka plasmakoncentrationerna av CYP1A2-substrat (se avsnitt 4.5).

Metabolismstudier *in vitro* visade att piperakin metaboliseras av humana hepatocyter (ca 85 % piperakin återstod efter 2 timmars inkubation vid 37 °C). Piperakin metaboliserades huvudsakligen av CYP3A4 och i mindre utsträckning av CYP2C9 och CYP2C19. Piperakin konstaterades vara en hämmare av CYP3A4 (även på ett tidsberoende sätt) och i mindre utsträckning av CYP2C19, medan det stimulerade aktiviteten av CYP2E1.

Det observerades ingen effekt på metabolitprofilen för piperakin i humana hepatocyter när piperakin inkuberades tillsammans med artemimol. De viktigaste metaboliterna för piperakin var en klyvningsprodukt av karboxylsyra och en mono-N-oxiderad produkt.

Studier på människa har visat att piperakin är en mild hämmare av enzymet CYP3A4, och att starka hämmare av CYP3A4-aktivitet medförde en mild hämmande effekt på metabolismen för piperakin (se avsnitt 4.5).

Eliminering

Elimineringshalveringstiden för artemimol är ca 1 timme. Medelvärdet för oral clearance för vuxna patienter med malaria var 1,34 l/h/kg. Medelvärdet för oral clearance var något högre för pediatrika patienter, men skillnaderna var av mindre omfattning (< 20 %). Artemimol elimineras via metabolism (väsentligen konjugation med glukuronsyra). Dess clearance visades vara något lägre hos kvinnor än hos friska frivilliga män. Det finns endast knapphändiga uppgifter avseende utsöndring av artemimol hos människa. Det har dock rapporterats i litteraturen att utsöndringen av aktiv substans i oförändrad form i urin och feces hos människa är försumbar för artemisininderivat.

Elimineringshalveringstiden för piperakin är ca 22 dagar för vuxna patienter och ca 20 dagar för pediatrika patienter. Medelvärdet för oral clearance för vuxna patienter med malaria var 2,09 l/h/kg, medan det hos pediatrika patienter var 2,43 l/h/kg. På grund av piperakins långa elimineringshalveringstid ackumuleras det efter flergångsdosering.

Djurstudier visade att radioaktivt märkt piperakin utsöndras biliärt, medan utsöndringen via urinen är försumbar.

Farmakokinetik i särskilda patientpopulationer

Inga specifika farmakokinetiska studier har utförts på patienter med lever- eller njurinsufficiens eller på äldre personer.

I en pediatrik farmakokinetisk studie och baserat på mycket begränsade stickprovsundersökningar konstaterades mindre skillnader avseende farmakokinetiken för artenimol mellan de pediatrika och vuxna populationerna. De pediatrika patienterna hade ett något snabbare genomsnittligt clearance (1,45 l/h/kg) än de vuxna (1,34 l/h/kg), medan medelvärdet för distributionsvolymen hos de pediatrika patienterna (0,705 l/kg) var lägre än hos de vuxna (0,801 l/kg).

Samma jämförelse visade att konstanterna för absorptionsfrekvens och slutlig halveringstid för piperakin hos barn var huvudsakligen likartade de som sågs hos vuxna. I den pediatrika populationen var skenbart clearance dock snabbare (1,30 l/h/kg jämfört med 1,14 l/h/kg) och den skenbara totala distributionsvolymen var lägre (623 l/kg jämfört med 730 l/kg).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Allmäntoxicitet

Data i litteraturen om kronisk toxicitet för piperakin hos hund och apa indicerar viss hepatotoxicitet och lindrig, reversibel suppression av det totala antalet vita blodkroppar och neutrofiler.

De viktigaste icke-kliniska säkerhetsfynden efter upprepad dosering var infiltrationen av makrofager med intracytoplasmiskt basofilt granulärt material som överensstämmer med fosfolipidos och degenerativa skador på flertalet organ och vävnader. Dessa biverkningar sågs för djur vid exponeringsnivåer liknande kliniska exponeringsnivåer och bedöms därför ha möjlig klinisk relevans. Det är okänt om dessa toxiska effekter är reversibla.

Baserat på *in vitro*- och *in vivo*-tester var artenimol och piperakin inte genotoxiska/klastogena.

Inga karcinogenicitetsstudier har utförts.

Artenimol orsakar embryofetalitet och teratogenicitet hos råttor och kanin.

Piperakin framkallade inte missbildning hos råttor och kanin. I en peri- och postnatal utvecklingsstudie (segment III) hos råttor av honkön som behandlats med 80 mg/kg hade vissa djur en försenad förlossning vilket förorsakade mortalitet hos de nyfödda. Hos djur av honkön som hade en normal förlossning var utvecklingen, beteendet och tillväxten hos den överlevande avkomman normal efter exponering *in utero* eller via mjölk.

Inga reproduktionstoxikologiska studier har genomförts med kombinationen artenimol och piperakin.

Centrala nervsystemet (CNS) – toxicitet

Det finns risk för neurotoxicitet av artemisininderivat hos människa och djur som har starkt samband med dosen, administreringssättet och formuleringarna för de olika proläkemedlen till artenimol. Hos människa kan risken för neurotoxicitet av oralt administrerat artenimol anses högst osannolik mot bakgrund av dess snabba clearance och dess kortvariga exponering (tre dagars behandling för malariapatienter). Det fanns inget stöd för artenimolinducerade skador i specifika kärnor hos råttor eller hund, även vid letala doser.

Kardiovaskulär toxicitet

Effekter på blodtrycket samt på PR-intervall och QRS-duration observerades vid höga doser med piperakin. Den viktigaste potentiella effekten på hjärtat var relaterad till hjärtats retledningssystem.

I testet av hERG var IC₅₀ 0,15 µmol för piperakin och 7,7 µmol för arteminol. Sammansättningen av arteminol och piperakin åstadkommer inte blockad av hERG-kanaler i högre grad än den blockad som åstadkoms av var och en av substanserna.

Fototoxicitet

Ingen övervägning avseende arteminols fototoxicitet är nödvändig, eftersom det inte absorberar i intervallet 290–700 nm.

Piperakin har ett absorptionsmaximum vid 352 nm. Eftersom piperakin finns i huden (ca 9 % hos opigmenterad råtta och endast 3 % hos pigmenterad råtta), observerades lätta fototoxiska reaktioner (svullnad och erytem) 24 timmar efter oral behandling hos möss som exponerats för UV-strålning.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

pregelatiniserad stärkelse,
dextrin,
hypromellos (E464),
kroskarmellosnatrium,
magnesiumstearat (E572).

Filmdragering:

hypromellos (E464),
titandioxid (E171),
makrogol 400.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Eurartesim-tabletter är förpackade i blister av PVC/PVDC/aluminium innehållande 3, 6, 9, 12, 270 eller 300 tabletter.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

Tel: +39 051 6489602
Fax: +39 051 388689
E-post: antonietta.pazardjiklian@alfasigma.com

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 27 oktober 2011
Datum för den senaste förnyelsen: 09 September 2016

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

Om datum för inlämnandet av en periodisk säkerhetsrapport och uppdateringen av en riskhanteringsplan sammanfaller kan de lämnas in samtidigt.

• Ytterligare riskminimeringsåtgärder

Innehavaren av godkännandet för försäljning skall säkerställa att alla läkare som förväntas förskriva eller använda Eurartesim får ett utbildningspaket för sjukvårdspersonal som innehåller följande:

- produktresumén
- bipacksedeln
- informationsbroschyren för läkare inklusive lista med kontraindikationer vid användning och kontraindicerade samtidiga läkemedelsbehandlingar.

Informationsbroschyren för läkare skall innehålla följande nyckelinformation:

- Eurartesim kan orsaka förlängning av QTc-intervallet som kan leda till potentiellt livshotande arytmier.
- Absorption av piperakin ökar vid födointag och därför bör patienterna informeras om att de bör ta tablettorna med vatten, på fastande mage, minst tre timmar efter den senaste måltiden för att minska risken för förlängning av QTc-intervallet. Inget födointag får ske inom tre timmar efter varje dos.
- Eurartesim kontraindiceras för patienter med svår malaria enligt WHO:s definition, för patienter med en anamnes av kliniska tillstånd som kan leda till förlängning av QTc-intervallet och för patienter som tar läkemedel som är kända för att förlänga QTc-intervallet.
- Rekommendationer för EKG-övervakning.
- Omfattningen och användningen av listan med kontraindikationer vid användning och kontraindicerade samtidiga läkemedelsbehandlingar.
- Det finns potentiell risk för teratogenicitet och därför ska Eurartesim inte användas under graviditetens första trimester i situationer när det finns andra lämpliga och effektiva malariamedel tillgängliga.
- Behovet av att informera patienter om viktiga risker som förknippas med behandling med Eurartesim och lämpliga försiktighetsåtgärder vid användning av läkemedlet.
- Patienter skall uppmanas att kontakta sin läkare angående biverkningar och läkare/apotekspersonal skall rapportera misstänkta biverkningar av Eurartesim, särskilt de som förknippas med en QT-förlängning.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Eurartesim 160 mg/20 mg filmdragerade tabletter
piperakintetrafosfat/artenimol

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En filmdragerad tablett innehåller 160 mg piperakintetrafosfat (som tetrahydratet) och 20 mg artenimol.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Filmdragerad tablett.
3 tabletter.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Tas minst 3 timmar före eller efter mat.

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/11/716/005 3 filmdragerade tabletter

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Eurartesim

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC: {nummer} [produktkod]

SN: {nummer} [serienummer]

NN: {nummer} [nationellt kostnadsersättningsnummer eller ett annat nationellt nummer som gör det möjligt att identifiera läkemedlet]

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Eurartesim 160 mg/20 mg tabletter
piperakintetrafosfat/artenimol

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Alfasigma S.p.A.

3. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Eurartesim 320 mg/40 mg filmdragerade tabletter
piperakintetrafosfat/artenimol

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En filmdragerad tablett innehåller 320 mg piperakintetrafosfat (som tetrahydratet) och 40 mg artenimol.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerade tabletter, 3 tabletter.
Filmdragerade tabletter, 6 tabletter.
Filmdragerade tabletter, 9 tabletter.
Filmdragerade tabletter, 12 tabletter.
Filmdragerade tabletter, 270 tabletter.
Filmdragerade tabletter, 300 tabletter.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Tas minst 3 timmar före eller efter mat.

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Eurartesim

17. UNIK IDENTITETSBECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC: {nummer} [produktkod]

SN: {nummer} [serienummer]

NN: {nummer} [nationellt kostnadsersättningsnummer eller ett annat nationellt nummer som gör det möjligt att identifiera läkemedlet]

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Eurartesim 320 mg/40 mg tabletter
piperakintetrafosfat/artenimol

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Alfasigma S.p.A.

3. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Eurartesim 160 mg/20 mg filmdragerade tabletter piperakintetrafosfat/artenimol

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Eurartesim är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du eller ditt barn tar Eurartesim
3. Hur du tar Eurartesim
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Eurartesim ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Eurartesim är och vad det används för

Eurartesim innehåller de aktiva substanserna piperakintetrafosfat och artenimol. Det används för att behandla okomplicerad malaria när det är lämpligt att använda ett läkemedel som ges via munnen.

Malaria orsakas av en infektion med en parasit som kallas *Plasmodium* som sprids genom bitt av infekterade myggor. Det finns olika typer av *Plasmodium*-parasiter. Eurartesim dödar *Plasmodium falciparum*-parasiten.

Läkemedlet kan tas av vuxna, ungdomar, barn och spädbarn över 6 månader som väger 5 kg eller mer.

2. Vad du behöver veta innan du eller ditt barn tar Eurartesim

Använd inte Eurartesim om du eller ditt barn

- är allergisk mot aktiva substanser, piperakintetrafosfat och artenimol, eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- har en svår form av malariainfektion med påverkan på hjärnan, lungorna eller njurarna
- har hjärtbesvär, såsom störningar av hjärtrytmen eller hjärtfrekvensen, eller hjärtsjukdom
- vet att någon närstående (föräldrar, syskon, mor- eller farföräldrar) har avlidit hastigt på grund av hjärtbesvär eller har medfött hjärtfel
- har förändrade saltnivåer i kroppen (elektrolytstörningar)
- tar andra läkemedel som kan påverka hjärtrytmen, t.ex.
 - kinidin, disopyramid, prokainamid, amiodaron, dofetilid, ibutilid, hydrokinidin, sotalol;
 - läkemedel mot depression såsom amitriptylin, fluoxetin eller sertralin;
 - läkemedel mot psykiska hälsoproblem, t.ex. fenotiaziner, sertindol, sultoprid, klorpromazin, haloperidol, mesoridazin, pimozid eller tioridazin;
 - läkemedel mot infektioner. I dessa ingår några av typerna av läkemedel som används för att behandla bakteriella infektioner (makrolider [t.ex. erytromycin eller klaritromycin] och fluorkinolonerna [t.ex. moxifloxacin och sparfloracin]), eller svampinfektioner (inklusive flukonazol och imidazol) liksom pentamidin (används för att behandla en viss typ av lunginflammation) och saquinavir (för behandling av HIV);

- antihistaminer mot allergier eller inflammation som t.ex. terfenadin, astemizol eller mizolastin;
- vissa läkemedel mot magproblem, som t.ex. cisaprid, domperidon eller droperidol;
- andra läkemedel som t.ex. vinca-alkaloider och arseniktrioxid (används för att behandla vissa typer av cancer), bepridil (används för att behandla angina), difemanil (används för att behandla magproblem), levometadyl och metadon (används för att behandla drogberoende), och probukol (används för att behandla höga nivåer av kolesterol i blodet).
- nyligen (t.ex. inom ungefär en månad) har behandlats för malaria med vissa läkemedel eller har tagit vissa läkemedel för att förebygga malaria. I dessa läkemedel ingår: meflokin, halofantrin, lumefantrin, klorokin och kinin.

Om något av ovanstående gäller dig eller ditt barn eller om du är osäker, tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar eller ger Eurartesim.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar detta läkemedel om du eller ditt barn

- har lever- eller njurproblem
- har en malariainfektion orsakad av en annan parasit än *Plasmodium falciparum*
- tar eller har tagit andra läkemedel för behandling av malaria (andra läkemedel än de som nämns ovan)
- är i graviditetens första trimester (månad 1-3) eller ammar (se nedan)
- är kvinna, äldre (över 65 år) eller har kräkningar
- tar vissa andra läkemedel som eventuellt kan påverka eller påverkas av användning av Eurartesim. Se exempel i avsnittet "Andra läkemedel och Eurartesim"
- om malariainfektioner återkommer upprepade gånger eller inte har botats efter behandling med Eurartesim, kan läkaren ordinera ett annat läkemedel.

Rådgör med läkare eller apotekspersonal om du är osäker på något av ovanstående.

Barn

Ge inte läkemedlet till spädbarn under 6 månader eller under 5 kg.

Andra läkemedel och Eurartesim

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du eller ditt barn tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Vissa läkemedel kan påverka effekten av Eurartesim och läkaren kan besluta att Eurartesim inte är lämpligt eller att tätare kontroll behövs under tiden du eller ditt barn använder läkemedlen som eventuellt kan påverka eller påverkas av användning av Eurartesim. Exempel anges nedan (men det finns flera andra):

- vissa läkemedel mot höga kolesterolnivåer i blodet (t.ex. atorvastatin, lovastatin och simvastatin)
- läkemedel mot högt blodtryck och hjärtproblem t.ex. diltiazem, nifedipin, nitrendipin, verapamil, felodipin och amlodipin)
- läkemedel mot HIV (antiretrovirala läkemedel): HIV-proteashämmare (t.ex. atazanavir, darunavir, indinavir, lopinavir och ritonavir), icke-nukleosid omvänd transkriptashämmare (t.ex. efavirenz och nevirapin)
- vissa läkemedel mot mikrobiella infektioner (t.ex. telitromycin, rifampicin och dapson)
- läkemedel som hjälper dig att somna: benzodiazepiner (t.ex. midazolam, triazolam, diazepam, alprazolam, zaleplon och zolpidem)
- läkemedel som förhindrar/behandlar epileptiska anfall: barbiturater (t.ex. fenobarbital), karbamazepin eller fenytoin
- läkemedel som används efter organtransplantation och vid autoimmuna sjukdomar (t.ex. cyklosporin och takrolimus)
- könshormoner, inklusive sådana som finns i hormonella preventivmedel (t.ex. gestoden, progesteron och östradiol) och testosteron
- glukokortikoider (hydrokortison och dexametason)
- omeprazol (mot sjukdomar som har samband med magsyreproduktion)
- paracetamol (mot smärta och feber)

- teofyllin (för att öka luftflödet i bronkerna)
- nefazodon (mot depression)
- aprepitant (mot illamående)
- vissa gaser (t.ex. enfluran, halotan och isofluran) som används för att ge narkos.

Eurartesim med mat och dryck

Du bör ta Eurartesimtabletterna med enbart vatten.

Eurartesim bör inte tas med grapefruktjuice eftersom det kan påverka läkemedlets effekt

Graviditet och amning

Tala med din läkare om du är i graviditetens första trimester, tror att du kan vara gravid eller blir gravid, eller om du ammar. Baserat på djurdata misstänks Eurartesim skada det nyfödda barnet vid användning under graviditetens tre första månader. Eurartesim får därför inte användas under graviditetens första trimester om din läkare kan ge dig ett annat läkemedel. Om du upptäcker att du är gravid inom en månad efter du tagit Eurartesim ska du informera din läkare. Hos gravida kvinnor som exponerades för läkemedlet under den andra och tredje trimestern (månad 4-6 och 7-9) sågs inga skador på det nyfödda barnet. Om Eurartesim är lämpligare för en gravid kvinna än andra artemisininbaserade kombinationsbehandlingar av vilka man har större erfarenhet (eller sulfadoxin-pyrimetamin), kan Eurartesim användas under den andra och tredje trimestern.

Du bör inte amma under tiden du tar detta läkemedel eftersom läkemedlet kan passera över i bröstmjölken till barnet.

Om du tar folattillskott för att förebygga så kallade neuralrörsdefekter hos fostret (missbildningar i form av t.ex. ryggmärgsbräck), kan du fortsätta ta detta medan du tar Eurartesim.

Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar något läkemedel under graviditet eller amning.

Körförmåga och användning av maskiner

Du kan framföra fordon och använda maskiner efter det att du har tagit Eurartesim när du tillfrisknat från din sjukdom.

3. Hur du tar Eurartesim

Använd alltid Eurartesim enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Du eller ditt barn bör ta läkemedlet på fastande mage. Du eller ditt barn bör ta varje dos minst 3 timmar efter den senaste måltiden och du får inte äta något igen förrän det gått 3 timmar efter varje dos av Eurartesim. Du eller ditt barn kan dricka vatten när som helst.

Om tablettorna är svåra att svälja kan du krossa dem och blanda med vatten. Blandningen ska drickas omedelbart.

En behandlingskur med Eurartesim tar tre dagar i följd. Ta en dos varje dag. Du bör försöka ta dosen vid ungefär samma tid på dagen alla de tre dagarna.

Den dagliga dosen beror på patientens **kroppsvikt**. Läkaren ordinerar en dos som är anpassad efter ditt barns vikt enligt nedan.

Kroppsvikt (kg)	Daglig dos (mg)	Totalt antal tabletter för behandling
5 till under 7	Halv tablett på 160 mg/20 mg per dag	1,5 tablett
7 till under 13	En tablett på 160 mg/20 mg per dag	3 tabletter
13 till under 24	En tablett på 320 mg/40 mg per dag	3 tabletter
24 till under 36	Två tabletter på 320 mg/40 mg per dag	6 tabletter
36 till under 75	Tre tabletter på 320 mg/40 mg per dag	9 tabletter
> 75	Fyra tabletter på 320 mg/40 mg per dag	12 tabletter

Kräkningar i samband med användning av läkemedlet

Om detta skulle hända

- inom 30 minuter efter att du tagit Eurartesim ska du ta en ny full dos.
- inom 31–60 minuter ska du ta en ny halv dos.

Om du eller ditt barn kräks upp även den andra dosen ska du inte ta eller ge en ny dos. Kontakta läkare så snart som möjligt för att få ett annat läkemedel för behandling av malaria.

Användning av läkemedlet, om malariainfektionen återkommer

- Om du eller ditt barn får ett nytt malariaanfall kan en andra behandlingskur med Eurartesim ges inom ett år om läkaren anser att det är en lämplig behandling. Fler än två kurer får inte ges inom ett år. Om detta inträffar kontakta läkare. En andra kur med Eurartesim bör inte ges inom två månader efter den första kuren.
- Om du eller ditt barn blir infekterade fler än två gånger under ett år kommer din läkare att skriva ut ett annat läkemedel.

Om du eller ditt barn tagit för stor mängd av Eurartesim

Om du eller ditt barn har tagit mer än den rekommenderade dosen ska du kontakta läkare. Läkaren kan föreslå särskild övervakning av dig eller ditt barn eftersom högre doser än vad som rekommenderas kan ha en oönskad, allvarlig effekt på hjärtat (se även avsnitt 4).

Om du eller ditt barn har glömt att ta Eurartesim

Om du eller ditt barn har glömt att ta den andra dosen av Eurartesim vid rätt tidpunkt, ska den tas så snart du kommer ihåg det. Ta sedan den tredje (sista) dosen ca 24 timmar efter den andra dosen. Om du eller ditt barn glömmar att ta den tredje (sista) dosen vid rätt tidpunkt ska den tas så snart du kommer ihåg det. Ta aldrig mer än en dos samma dag för att kompensera för glömd dos. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Om du eller ditt barn slutar att ta Eurartesim

För att läkemedlet ska verka på rätt sätt ska du eller ditt barn ta tabletterna enligt läkarens anvisningar och det är viktigt att fullfölja hela behandlingskuren på 3 dagar. Kontakta läkare eller apotekspersonal om du eller ditt barn inte klarar detta.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. De flesta biverkningarna är inte allvarliga och försvinner oftast efter några dagar till några veckor efter avslutad behandling.

Om du eller ditt barn får utslag, svullnad av ansikte, läppar, tunga eller svalg och har svårt att svälja eller andas kan det vara tecken på en allergisk reaktion. Kontakta genast läkare eller åk till akutmottagningen på närmaste sjukhus. Ta med dig denna bipacksedel.

Hjärtproblem, så kallad QT-förlängning, kan uppkomma under behandling med Eurartesim och under några dagar efter att den sista dosen har tagits. Detta kan ge livshotande onormal hjärtrytm.

Läkaren kan göra elektriska registreringar av hjärtrytmen (elektrokardiogram, [EKG]) under behandlingen och efter det att den sista dosen har getts. Läkaren meddelar dig när dessa registreringar ska göras.

Om du märker något onormalt när det gäller din eller ditt barns hjärtrytm eller om du har symtom (t.ex. hjärklappning eller oregelbunden hjärtrytm) ska du kontakta läkare så snart som möjligt och innan det är dags att ta nästa dos.

Ibland kan ett problem med de röda blodkropparna, så kallad hemolytisk anemi, uppkomma efter malariabehandling. Kontakta läkare omedelbart om du eller ditt barn får ett eller flera av följande symtom efter behandlingen med Eurartesim: blek hud, allmän svaghet, huvudvärk, andfåddhet och snabb puls särskilt vid ansträngning, förvirring, yrsel eller mörkfärgad urin.

Biverkningar hos vuxna

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

Blodbrist (anemi), huvudvärk, störningar i hjärtrytmen (EKG-förändringar eller onormalt snabb hjärtrytm eller hjärklappning), feber, allmän svaghet.

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer)

Influensa, luftvägsinfektion, dålig aptit eller aptitförlust, yrsel, krampanfall, oregelbunden eller långsam hjärtfrekvens, hosta, kräkningar, buksmärta, diarré, illamående, leverinflammation eller förstoring av levern, skador på leverceller, blodprover som påvisar onormal leverfunktion, klåda, smärta i muskler eller leder.

Biverkningar hos barn

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)

Influensa, hosta, feber.

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

Luftvägsinfektion, öroninfektion, blodbrist (anemi), skador på olika typer av blodkroppar (vita blodkroppar och blodplättar), dålig aptit eller aptitförlust, ögoninfektion, störningar i hjärtrytmen (samma EKG-förändring som hos vuxna), buksmärta, kräkningar, diarré, hudinflammation, utslag, allmän svaghet.

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer)

Skador på de röda blodkropparna, högt antal blodplättar förstoring av vissa organ (såsom lever eller mjälte), svullna lymfkörtlar, krampanfall, huvudvärk, onormala hjärtljud (hörs med stetoskop), näsblödningar, rinnande näsa, illamående, muninflammation, leverinflammation eller förstoring av levern, gulsot, blodprover som påvisar onormal leverfunktion, hudklåda och hudinflammation, ledsmärta.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via **det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V**. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Eurartesim ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på förpackningen efter ”Utg.dat”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 30 °C.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

Använd inte detta läkemedel om blistret har öppnats.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

De aktiva substanserna är piperakintetrafosfat och arteminol.

En filmdragerad tablett innehåller 160 mg piperakintetrafosfat (som tetrahydratet) och 20 mg arteminol.

Övriga innehållsämnen är:

Tablettkärna: pregelatiniserad stärkelse, dextrin, hypromellos (E464), kroskarmellosnatrium och magnesiumstearat (E572).

Filmdragering: hypromellos, titandioxid (E171), makrogol 400.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Eurartesim är vita, filmdragerade tabletter, präglade och med brytskåra i mitten.

160 mg/20 mg-tabletterna är märkta med bokstäverna S och T på ena sidan och är förpackade i blister innehållande 3 tabletter.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tel: +39 051 6489602
Fax: +39 051 388689
E-post: antionetta.pazardjiklian@alfasigma.com

Tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

Luxembourg/Luxemburg

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

Nederland

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

Deutschland

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

España

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

Portugal

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

France

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

Ελλάδα

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

Italy

Alfasigma S.p.A.
Tel: +39 051 6489602
antonietta.pazardjiklian@alfasigma.com

Κύπρος

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

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

Alfasigma S.p.A.

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

Тел/Tel/Tlf/ Sími/Puh: +39 051 6489602

alfasigmaspa@legalmail.it

Denna bipacksedel ändrades senast månad ÅÅÅÅ

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>.

Bipacksedel: Information till användaren

Eurartesim 320 mg/40 mg filmdragerade tabletter piperakintetrafosfat/artenimol

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Eurartesim är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du eller ditt barn tar Eurartesim
3. Hur du tar Eurartesim
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Eurartesim ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Eurartesim är och vad det används för

Eurartesim innehåller de aktiva substanserna piperakintetrafosfat och artenimol. Det används för att behandla okomplicerad malaria när det är lämpligt att använda ett läkemedel som ges via munnen.

Malaria orsakas av en infektion med en parasit som kallas *Plasmodium* som sprids genom bitt av infekterade myggor. Det finns olika typer av *Plasmodium*-parasiter. Eurartesim dödar *Plasmodium falciparum*-parasiten.

Läkemedlet kan tas av vuxna, ungdomar, barn och spädbarn över 6 månader som väger 5 kg eller mer.

2. Vad du behöver veta innan du eller ditt barn tar Eurartesim

Använd inte Eurartesim om du eller ditt barn

- är allergisk mot aktiva substanser, piperakintetrafosfat och artenimol, eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- har en svår form av malariainfektion med påverkan på hjärnan, lungorna eller njurarna
- har hjärtbesvär, såsom störningar av hjärtrytmen eller hjärtfrekvensen, eller hjärtsjukdom
- vet att någon närstående (föräldrar, syskon, mor- eller farföräldrar) har avlidit hastigt på grund av hjärtbesvär eller har medfött hjärtfel
- har förändrade saltnivåer i kroppen (elektrolytstörningar)
- tar andra läkemedel som kan påverka hjärtrytmen, t.ex.
 - kinidin, disopyramid, prokainamid, amiodaron, dofetilid, ibutilid, hydrokinidin, sotalol;
 - läkemedel mot depression såsom amitriptylin, fluoxetin eller sertralin;
 - läkemedel mot psykiska hälsoproblem, t.ex. fenotiaziner, sertindol, sultoprid, klorpromazin, haloperidol, mesoridazin, pimozid eller tioridazin;
 - läkemedel mot infektioner. I dessa ingår några av typerna av läkemedel som används för att behandla bakteriella infektioner (makrolider [t.ex. erytromycin eller klaritromycin] och fluorkinoloner [t.ex. moxifloxacin och sparfloraxin]), eller svampinfektioner (inklusive flukonazol och imidazol) liksom pentamidin (används för att behandla en viss typ av lunginflammation) och saquinavir (för behandling av HIV);

- antihistaminer mot allergier eller inflammation som t.ex. terfenadin, astemizol eller mizolastin;
- vissa läkemedel mot magproblem, som t.ex. cisaprid, domperidon eller droperidol;
- andra läkemedel som t.ex. vinca-alkaloider och arseniktrioxid (används för att behandla vissa typer av cancer), bepridil (används för att behandla angina), difemanil (används för att behandla magproblem), levometadyl och metadon (används för att behandla drogberoende), och probukol (används för att behandla höga nivåer av kolesterol i blodet).
- nyligen (t.ex. inom ungefär en månad) har behandlats för malaria med vissa läkemedel eller har tagit vissa läkemedel för att förebygga malaria. I dessa läkemedel ingår: meflokin, halofantrin, lumefantrin, klorokin och kinin.

Om något av ovanstående gäller dig eller ditt barn eller om du är osäker, tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar eller ger Eurartesim.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar detta läkemedel om du eller ditt barn

- har lever- eller njurproblem
- har en malariainfektion orsakad av en annan parasit än *Plasmodium falciparum*
- tar eller har tagit andra läkemedel för behandling av malaria (andra läkemedel än de som nämns ovan)
- är i graviditetens första trimester (månad 1-3) eller ammar (se nedan)
- är kvinna, äldre (över 65 år) eller har kräkningar
- tar vissa andra läkemedel som eventuellt kan påverka eller påverkas av användning av Eurartesim. Se exempel i avsnittet "Andra läkemedel och Eurartesim"
- om malariainfektioner återkommer upprepade gånger eller inte har botats efter behandling med Eurartesim, kan läkaren ordinera ett annat läkemedel.

Rådgör med läkare eller apotekspersonal om du är osäker på något av ovanstående.

Barn

Ge inte läkemedlet till spädbarn under 6 månader eller under 5 kg.

Andra läkemedel och Eurartesim

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du eller ditt barn tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Vissa läkemedel kan påverka effekten av Eurartesim och läkaren kan besluta att Eurartesim inte är lämpligt eller att tätare kontroll behövs under tiden du eller ditt barn använder läkemedlen som eventuellt kan påverka eller påverkas av användning av Eurartesim. Exempel anges nedan (men det finns flera andra):

- vissa läkemedel mot höga kolesterolnivåer i blodet (t.ex. atorvastatin, lovastatin och simvastatin)
- läkemedel mot högt blodtryck och hjärtproblem t.ex. diltiazem, nifedipin, nitrendipin, verapamil, felodipin och amlodipin)
- läkemedel mot HIV (antiretrovirala läkemedel): HIV-proteashämmare (t.ex. atazanavir, darunavir, indinavir, lopinavir och ritonavir), icke-nukleosid omvärd transkriptashämmare (t.ex. efavirenz och nevirapin)
- vissa läkemedel mot mikrobiella infektioner (t.ex. telitromycin, rifampicin och dapson)
- läkemedel som hjälper dig att somna: benzodiazepiner (t.ex. midazolam, triazolam, diazepam, alprazolam, zaleplon och zolpidem)
- läkemedel som förhindrar/behandlar epileptiska anfall: barbiturater (t.ex. fenobarbital), karbamazepin eller fenytoin
- läkemedel som används efter organtransplantation och vid autoimmuna sjukdomar (t.ex. cyklosporin och takrolimus)
- könshormoner, inklusive sådana som finns i hormonella preventivmedel (t.ex. gestoden, progesteron och östradiol) och testosteron
- glukokortikoider (hydrokortison och dexametason)
- omeprazol (mot sjukdomar som har samband med magsyreproduktion)

- paracetamol (mot smärta och feber)
- teofyllin (för att öka luftflödet i bronkerna)
- nefazodon (mot depression)
- aprepitant (mot illamående)
- vissa gaser (t.ex. enfluran, halotan och isofluran) som används för att ge narkos.

Eurartesim med mat och dryck

Du bör ta Eurartesimtablettorna med enbart vatten.

Eurartesim bör inte tas med grapefruktjuice eftersom det kan påverka läkemedlets effekt

Graviditet och amning

Tala med din läkare om du är i graviditetens första trimester, tror att du kan vara gravid eller blir gravid, eller om du ammar. Baserat på djurdata misstänks Eurartesim skada det nyfödda barnet vid användning under graviditetens tre första månader. Eurartesim får därför inte användas under graviditetens första trimester om din läkare kan ge dig ett annat läkemedel. Om du upptäcker att du är gravid inom en månad efter du tagit Eurartesim ska du informera din läkare. Hos gravida kvinnor som exponerades för läkemedlet under den andra och tredje trimestern (månad 4-6 och 7-9) sågs inga skador på det nyfödda barnet. Om Eurartesim är lämpligare för en gravid kvinna än andra artemisininbaserade kombinationsbehandlingar av vilka man har större erfarenhet (eller sulfadoxin-pyrimetamin), kan Eurartesim användas under den andra och tredje trimestern.

Du bör inte amma under tiden du tar detta läkemedel eftersom läkemedlet kan passera över i bröstmjölken till barnet.

Om du tar folattillskott för att förebygga så kallade neuralrörsdefekter hos fostret (missbildningar i form av t.ex. ryggmärgsbräck), kan du fortsätta ta detta medan du tar Eurartesim.

Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar något läkemedel under graviditet eller amning.

Körförmåga och användning av maskiner

Du kan framföra fordon och använda maskiner efter det att du har tagit Eurartesim när du tillfrisknat från din sjukdom.

3. Hur du tar Eurartesim

Använd alltid Eurartesim enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Du eller ditt barn bör ta läkemedlet på fastande mage. Du eller ditt barn bör ta varje dos minst 3 timmar efter den senaste måltiden och du får inte äta något igen förrän det gått 3 timmar efter varje dos av Eurartesim. Du eller ditt barn kan dricka vatten när som helst.

Om tablettorna är svåra att svälja kan du krossa dem och blanda med vatten. Blandningen ska drickas omedelbart.

En behandlingskur med Eurartesim tar tre dagar i följd. Ta en dos varje dag. Du bör försöka ta dosen vid ungefär samma tid på dagen alla de tre dagarna.

Den dagliga dosen beror på patientens **kroppsvikt**. Läkaren ordinerar en dos som är anpassad efter ditt barns vikt enligt nedan.

Kroppsvikt (kg)	Daglig dos (mg)	Totalt antal tabletter för behandling
5 till under 7	Halv tablett på 160 mg/20 mg per dag	1,5 tablett
7 till under 13	En tablett på 160 mg/20 mg per dag	3 tabletter
13 till under 24	En tablett på 320 mg/40 mg per dag	3 tabletter
24 till under 36	Två tabletter på 320 mg/40 mg per dag	6 tabletter
36 till under 75	Tre tabletter på 320 mg/40 mg per dag	9 tabletter
> 75	Fyra tabletter på 320 mg/40 mg per dag	12 tabletter

Kräkningar i samband med användning av läkemedlet

Om detta skulle hända

- inom 30 minuter efter att du tagit Eurartesim ska du ta en ny full dos.
- inom 31–60 minuter ska du ta en ny halv dos.

Om du eller ditt barn kräks upp även den andra dosen ska du inte ta eller ge en ny dos. Kontakta läkare så snart som möjligt för att få ett annat läkemedel för behandling av malaria.

Användning av läkemedlet, om malariainfektionen återkommer

- Om du eller ditt barn får ett nytt malariaanfall kan en andra behandlingskur med Eurartesim ges inom ett år om läkaren anser att det är en lämplig behandling. Fler än två kurer får inte ges inom ett år. Om detta inträffar kontakta läkare. En andra kur med Eurartesim bör inte ges inom två månader efter den första kuren.
- Om du eller ditt barn blir infekterade fler än två gånger under ett år kommer din läkare att skriva ut ett annat läkemedel.

Om du eller ditt barn tagit för stor mängd av Eurartesim

Om du eller ditt barn har tagit mer än den rekommenderade dosen ska du kontakta läkare. Läkaren kan föreslå särskild övervakning av dig eller ditt barn eftersom högre doser än vad som rekommenderas kan ha en oönskad, allvarlig effekt på hjärtat (se även avsnitt 4).

Om du eller ditt barn har glömt att ta Eurartesim

Om du eller ditt barn har glömt att ta den andra dosen av Eurartesim vid rätt tidpunkt, ska den tas så snart du kommer ihåg det. Ta sedan den tredje (sista) dosen ca 24 timmar efter den andra dosen. Om du eller ditt barn glömmet att ta den tredje (sista) dosen vid rätt tidpunkt ska den tas så snart du kommer ihåg det. Ta aldrig mer än en dos samma dag för att kompensera för glömd dos. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Om du eller ditt barn slutar att ta Eurartesim

För att läkemedlet ska verka på rätt sätt ska du eller ditt barn ta tabletterna enligt läkarens anvisningar och det är viktigt att fullfölja hela behandlingskuren på 3 dagar. Kontakta läkare eller apotekspersonal om du eller ditt barn inte klarar detta.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. De flesta biverkningarna är inte allvarliga och försvinner oftast efter några dagar till några veckor efter avslutad behandling.

Om du eller ditt barn får utslag, svullnad av ansikte, läppar, tunga eller svalg och har svårt att svälja eller andas kan det vara tecken på en allergisk reaktion. Kontakta genast läkare eller åk till akutmottagningen på närmaste sjukhus. Ta med dig denna bipacksedel.

Hjärtproblem, så kallad QT-förlängning kan uppkomma under behandling med Eurartesim och under några dagar efter att den sista dosen har tagits. Detta kan ge livshotande onormal hjärtrytm.

Läkaren kan göra elektriska registreringar av hjärtrytmen (elektrokardiogram, [EKG]) under behandlingen och efter det att den sista dosen har getts. Läkaren meddelar dig när dessa registreringar ska göras.

Om du märker något onormalt när det gäller din eller ditt barns hjärtrytm eller om du har symtom (t.ex. hjärtklappning eller oregelbunden hjärtrytm) ska du kontakta läkare så snart som möjligt och innan det är dags att ta nästa dos.

Ibland kan ett problem med de röda blodkropparna, så kallad hemolytisk anemi, uppkomma efter malariabehandling. Kontakta läkare omedelbart om du eller ditt barn får ett eller flera av följande symtom efter behandlingen med Eurartesim: blek hud, allmän svaghet, huvudvärk, andfåddhet och snabb puls särskilt vid ansträngning, förvirring, yrsel eller mörkfärgad urin.

Biverkningar hos vuxna

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

Blodbrist (anemi), huvudvärk, störningar i hjärtrytmen (EKG-förändringar eller onormalt snabb hjärtrytm eller hjärtklappning), feber, allmän svaghet.

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer)

Influensa, luftvägsinfektion, dålig aptit eller aptitförlust, yrsel, krampanfall, oregelbunden eller långsam hjärtfrekvens, hosta, kräkningar, buksmärta, diarré, illamående, leverinflammation eller förstoring av levern, skador på leverceller, blodprover som påvisar onormal leverfunktion, klåda, smärta i muskler eller leder.

Biverkningar hos barn

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)

Influensa, hosta, feber

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

Luftvägsinfektion, öroninfektion, blodbrist (anemi), skador på olika typer av blodkroppar (vita blodkroppar och blodplättar), dålig aptit eller aptitförlust, ögoninfektion, störningar i hjärtrytmen (samma EKG-förändring som hos vuxna), buksmärta, kräkningar, diarré, hudinflammation, utslag, allmän svaghet.

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer)

Skador på de röda blodkropparna, högt antal blodplättar förstoring av vissa organ (såsom lever eller mjälte), svullna lymfkörtlar, krampanfall, huvudvärk, onormala hjärtljud (hörs med stetoskop), näsblödningar, rinnande näsa, illamående, muninflammation, leverinflammation eller förstoring av levern, gulsot, blodprover som påvisar onormal leverfunktion, hudklåda och hudinflammation, ledsmärta.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via **det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V**. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Eurartesim ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på förpackningen efter ”Utg.dat”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 30 °C.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

Använd inte detta läkemedel om blistret har öppnats.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

De aktiva substanserna är piperakintetrafosfat och arteminol.

En filmdragerad tablett innehåller 320 mg piperakintetrafosfat (som tetrahydratet) och 40 mg arteminol.

Övriga innehållsämnen är:

Tablettkärna: pregelatiniserad stärkelse, dextrin, hypromellos (E464), kroskarmellosnatrium och magnesiumstearat (E572).

Filmdragering: hypromellos, titandioxid (E171), makrogol 400.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Eurartesim är vita, filmdragerade tabletter, präglade och med brytskåra i mitten.

320 mg/40 mg-tabletterna är märkta med två σ -tecken på ena sidan och är förpackade i blister innehållande 3, 6, 9, 12, 270 eller 300 tabletter.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tel: +39 051 6489602
Fax: +39 051 388689
E-post: antionetta.pazardjikian@alfasigma.com

Tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

Luxembourg/Luxemburg

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

Nederland

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

Deutschland

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

España

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

Portugal

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

France

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

Ελλάδα

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

Italy

Alfasigma S.p.A.
Tel: +39 051 6489602
antonietta.pazardjiklian@alfasigma.com

Κύπρος

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

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

Alfasigma S.p.A.

Италия, Olaszország, Itàlie, Italja, Italien, Italia, Itàlia, Włochy, Italiya, Ítalia, taliansko, Itālija

Тел/Tel/Tlf/Sími/Puh: +39 051 6489602

alfasigmaspa@legalmail.it

Denna bipacksedel ändrades senast månad ÅÅÅÅ

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>.

BILAGA IV

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄL TILL ÄNDRING AV VILLKOREN FÖR GODKÄNNANDENA FÖR FÖRSÄLJNING

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till PRAC:s utredningsprotokoll om den periodiska säkerhetsrapporten (de periodiska säkerhetsrapporterna) för arteminol/piperakintetrafosfat är CHMP:s slutsatser följande:

Baserat på evidens från litteratur avseende den betydande ökningen av resistens mot artemisinin- och/eller piperakinbaserade behandlingar vid *Plasmodium falciparum*, ansåg PRAC att en ändring i produktinformationen för läkemedel som innehåller arteminol/piperakin behövs för att adekvat återspegla denna risk, med hänsyn till de senaste fynden avseende frekvenser vilka kan ändra fördelen med Eurartesim i vissa regioner.

Baserat på en artikel i litteraturen ansåg PRAC dessutom att en uppdatering av avsnitt 4.5 i produktresumén med läkemedelsinteraktionen mellan efavirenz och arteminol/piperakintetrafosfat var berättigad. Detta avsnitt har även uppdaterats för att återspegla aktuella godkända antiretrovirala läkemedel. Bipacksedeln uppdateras i enlighet därmed.

CHMP instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

Skäl att ändra villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för arteminol/piperakintetrafosfat anser CHMP att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller arteminol/piperakintetrafosfat är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CHMP rekommenderar att villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning ändras.

BILAGA IV

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄL TILL ÄNDRING AV VILLKOREN FÖR GODKÄNNANDENA FÖR FÖRSÄLJNING

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till PRAC:s utredningsprotokoll om den periodiska säkerhetsrapporten (de periodiska säkerhetsrapporterna) för artenimol/piperakintetrafosfat är CHMP:s slutsatser följande:

Mot bakgrund av tillgängliga data om hepatocellulär skada från spontana rapporter hos vuxna, inklusive i vissa fall ett nära tidsmässigt samband (en positiv dechallenge), anser PRAC att ett orsakssamband mellan artenimol/piperakintetrafosfat och hepatocellulär skada åtminstone är en rimlig möjlighet. PRAC drog slutsatsen att produktinformationen för produkter som innehåller artenimol/piperakintetrafosfat ska ändras i enlighet med detta.

CHMP instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

Skäl att ändra villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för artenimol/piperakintetrafosfat anser CHMP att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller artenimol/piperakintetrafosfat är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CHMP rekommenderar att villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning ändras.