

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Eurartesim 160 mg/20 mg filmovertrukne tabletter.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukne tablet indeholder 160 mg piperaquintetrafosfat (som tetrahydrat, PQP) og 20 mg arteminol.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet (tablet)

Hvid, aflang, bikonveks filmovertrukket tablet (dimensioner 11,5 x 5 mm/tykkelse 4,4 mm) med en delekærv og præget på den ene side med bogstaverne "S" og "T".

Tabletten kan deles i to lige store doser.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Eurartesim er indiceret til behandling af ukompliceret *Plasmodium falciparum* malaria hos voksne, unge, børn og spædbørn med en alder over 6 måneder, med en minimumsvægt på 5 kg.

Ved anvendelse skal der tages hensyn til officielle retningslinjer for anvendelse af lægemidler mod malaria, herunder information om prævalensen af resistens over for arteminol/piperaquin i det geografiske område, hvor infektionen blev erhvervet (se pkt. 4.4).

4.2 Dosering og administration

Dosering

Eurartesim indgives i tre på hinanden følgende dage med i alt tre doser, som indtages på samme tidspunkt hver dag.

Dosering baseres på legemsvægt som vist i den nedenstående tabel:

Legemsvægt (kg)	Daglig dosis (mg)		Tabletstyrke og antal tabletter pr. dosis
	PQP	Arteminol	
5 til <7	80	10	½ x 160 mg / 20 mg tablet
7 til <13	160	20	1 x 160 mg / 20 mg tablet
13 til <24	320	40	1 x 320 mg / 40 mg tablet
24 til <36	640	80	2 x 320 mg / 40 mg tabletter
36 til <75	960	120	3 x 320 mg / 40 mg tabletter
>75*	1,280	160	4 x 320 mg / 40 mg tabletter

* se pkt. 5.1

Hvis en patient kaster op inden for 30 minutter efter indtagelse af Eurartesim, skal hele dosis indgives igen. Hvis en patient kaster op inden for 30-60 minutter, skal halvdelen af dosis indgives igen. Gentagen dosering med Euratesim må ikke forsøges mere end én gang. Hvis den anden dosis kastes op, skal alternativ behandling mod malaria påbegyndes.

Hvis en dosis springes over, skal denne tages så snart det opdages, og den anbefalede behandling skal fortsætte indtil hele behandlingsforløbet er gennemført.

Der foreligger ingen data om et yderligere behandlingsforløb.

Der må ikke gives over to behandlingsforløb i løbet af en 12-måneders periode (se pkt. 4.4 og 5.3).

Behandling med Eurartesim bør ikke gentages inden for 2 måneder efter første behandlingsforløb, på grund af den lange halveringstid for elimination af piperakin (se pkt. 4.4 og 5.2).

Specielle populationer

Ældre

Kliniske undersøgelser med Eurartesim omfattede ikke patienter i alderen 65 år og derover, derfor kan der ikke gives nogen dosisbefaling. Der skal udvises forsigtighed, når præparatet indgives til ældre ved risiko for aldersbetinget nedsat lever- og nyrefunktion eller risiko for hjertesygdom (se pkt. 4.3 og 4.4). Der skal udvises forsigtighed ved administration af præparatet til ældre.

Nedsat lever- og nyrefunktion

Eurartesim er ikke blevet evalueret hos forsøgspersoner med moderat eller alvorlig nyre og lever insufficiens. Der rådes der til forsigtighed, når Eurartesim indgives til disse patienter (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

Eurartesims sikkerhed og virkning hos spædbørn i alderen under 6 måneder og hos børn, der vejer under 5 kg, er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data for disse pædiatriske undergrupper.

Administration

Euratesim skal tages oralt sammen med vand og uden føde.
Hver dosis skal tages mindst 3 timer efter sidste fødeindtagelse.
Der må ikke indtages føde inden for 3 timer efter hver dosis.

For patienter, der ikke er i stand til at sluge tabletterne, såsom spædbørn og små børn, kan Eurartesim knuses og blandes med vand. Blandingen skal anvendes straks efter den forberedes.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Svær malaria ifølge WHO's definitioner.
- Familiær anamnese med pludselige dødsfald i familien eller medfødt forlængelse af QTc-intervallet.
- Verificeret medfødt forlængelse af QTc-intervallet eller en klinisk tilstand, som vides at forlænge QTc-intervallet..
- Anamnese med symptomatiske kardiale arytmier eller med klinisk relevant bradykardi.
- Alle prædisponerende hjertesygdomme for arythmi, såsom svær hypertension, venstre ventrikel hypertrofi (herunder hypertrofisk kardiomyopati) eller kronisk hjerteinsufficiens ledsaget af nedsat venstre ventrikel funktion.

- Elektrolytforstyrrelser, især hypokaliæmi, hypocalcæmi eller hypomagnesæmi.
- Indtagelse af lægemidler, der vides at forlænge QTc-intervallet. Disse omfatter (men er ikke begrænset til):
 - Antiarytmika (f.eks. amiodaron, disopyramid, dofetilid, ibutilid, procainamid, quinidin, hydroquinidin, sotalol).
 - Antipsykotika (f.eks. phenothiaziner, sertindol, sultoprid, chlorpromazin, haloperidol, mesoridazin, pimozid eller thioridazin), antidepressiva.
 - Visse antimikrobielle lægemidler, herunder lægemidler fra de følgende klasser:
 - Makrolider (f.eks. erythromycin, clarithromycin).
 - Fluoroquinoloner (f.eks. moxifloxacin, sparfloxacin).
 - imidazol og triazol antimykotika
 - samt pentamidin og saquinavir).
 - Visse ikke-sederende antihistaminer (f.eks. terfenadin, astemizol, mizolastin).
 - Cisaprid, droperidol, domperidon, bepridil, diphemanil, probucol, levomethadyl, metadon, vinca alkaloider, arseniktrioxid.
- Nylig behandling med lægemidler, som vides at forlænge QTc-intervallet, og som har lang halveringstid ved påbegyndelse af Eurartesim (f.eks. mefloquin, halofantrin, lumefantrin, chloroquin, quinin og andre lægemidler mod malaria), under hensyntagen til deres halveringstid for elimination.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Eurartesim bør ikke anvendes til behandling af svær *falciparum*-malaria (se pkt. 4.3) og på grund af utilstrækkelige data, bør det ikke anvendes til behandling af malaria, som skyldes *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae* eller *Plasmodium ovale*.

Piperaquins lange halveringstid (omkring 22 dage) skal tages i betragtning, hvis et andet middel mod malaria startes på grund af behandlingssvigt eller en ny malariainfektion (se nedenfor og pkt. 4.3 og 4.5).

Piperaquin er en svag hæmmer af CYP3A4. Der rådes til forsigtighed, når Eurartesim indgives samtidigt med lægemidler som hæmmer, inducerer eller konkurrerer om CYP3A4, da der hermed er potentiel risiko for ændring af de terapeutiske og/eller toksiske virkninger af visse lægemidler ved samtidig indgift.

Piperaquin er også substrat for CYP3A4. En moderat forhøjelse af piperaquin-plasmakoncentrationen (< 2 gange) blev observeret ved administration sammen med potente CYP3A4-hæmmere, hvilket fører til en mulig forstærket virkning på QTc-forlængelse (se pkt. 4.5).

Eksposeringen for piperaquin kan også være øget ved administration sammen med svage eller moderate CYP3A4-hæmmere (f.eks. oral kontraktion). Der bør derfor udvises forsigtighed, når Eurartesim administreres sammen med CYP3A4-hæmmere, og EKG-overvågning bør overvejes.

Da der ikke foreligger farmakokinetiske data for piperaquin efter gentagne doser, bør administration af en potent CYP3A4-hæmmer undgås, efter Eurartesimbehandling er påbegyndt (dvs. efter den første dosis) (se pkt. 4.5 og 5.2).

Eurartesim bør ikke anvendes i graviditetens 1. trimester, hvor andre hensigtsmæssige og effektive lægemidler mod malaria er tilgængelige (se pkt. 4.6).

Da der ikke foreligger undersøgelsesdata om karcinogenicitet og på grund af manglende klinisk erfaring med gentagne behandlingsforløb hos mennesker, bør flere end to behandlingsforløb med Eurartesim i løbet af en 12-måneders periode ikke gives (se pkt. 4.2 og 5.3).

Virksomheder på hjertets repolarisation

Ved kliniske undersøgelser af Eurartesim blev et begrænset antal af patienter monitoreret med EKG. Disse viste, at QTc-forlængelse forekom hyppigere og i større udstrækning i forbindelse med behandling med Eurartesim i sammenligning medkomparative midler (se pkt. 5.1 for detaljer om komparative midler). Ved analyse af kardielle uønskede hændelser blev disse rapporteret hyppigere hos patienter behandlet med Eurartesim end hos patienter, der blev behandlet med sammenlignende lægemidler mod malaria (se pkt. 4.8). Før indgift af tredje dosis af Eurartesim, blev det rapporteret, at 3/767 patienter (0,4 %) havde et QTcF-niveau på > 500 ms versus ingen patienter i sammenligningsgruppen.

Eurartesims potentiale til at forlænge QTc-intervallet blev undersøgt blandt parallelle grupper med raske frivillige, som tog hver dosis sammen med måltider med højt (~1000 Kcal) eller lavt (~400 Kcal) kalorieindhold, eller under fastende betingelser. Sammenlignet med placebo var de maksimale gennemsnitlige forhøjelser i QTcF på dag 3 for dosering med Eurartesim 45,2, 35,5 og 21,0 msek under de respektive doseringsbetingelser. QTcF-forlængelsen observeret under fastende betingelser varede fra 4-11 timer efter den sidste dosis var indgivet på dag 3. Den gennemsnitlige QTcF-forlængelse sammenlignet med placebo faldt til 11,8 msek ved 24 timer og til 7,5 msek ved 48 timer. Ingen raske forsøgspersoner, der blev doseret under fastende betingelser, havde et QTcF længere end 480 msek, eller en forhøjelse fra baseline større end 60 msek. Antallet af forsøgspersoner med QTcF over 480 msek efter dosering sammen med måltider med lavt fedtindhold var 3/64, mens 10/64 havde QTcF-værdier over denne tærskelværdi efter dosering sammen med måltider med højt fedtindhold. Ingen forsøgspersoner havde en QTcF-værdi over 500 msek under nogen af doseringsbetingelserne.

Et EKG skal optages så tidligt som muligt under behandling med Eurartesim og EKG-overvågning skal udføres hos patienterved risiko for udvikling af arytmi i forbindelse med QTc-forlængelse (se herunder).

Når det er klinisk hensigtsmæssigt, skal det overvejes at optage et EKG hos alle patienter før den sidste af de tre daglige doser tages og ca. 4-6 timer efter den sidste dosis, da risikoen for forlængelse af QTc-intervallet kan være størst i løbet af denne periode (se pkt. 5.2). QTc-intervaller på over 500 msek er forbundet med en udtalt risiko for potentielt livstruende ventrikel takarytmier. Derfor skal der udføres EKG-overvågning i de følgende 24-48 timer for patienter, hvor en forlængelse af denne størrelsesorden er påvist. Disse patienter må ikke få yderligere dosis af Eurartesim, og alternativ behandling af malaria skal igangsættes.

Sammenlignet med voksne mænd har kvindelige patienter og ældre patienter længere QTc-intervaller. Derfor kan de være mere følsomme over for virkningen af QTc-forlængende medicin, såsom Eurartesim, hvorfor der kræves speciel forsigtighed.

Forsinket hæmolytisk anæmi

Forsinket hæmolytisk anæmi er observeret op til én måned efter anvendelse af i.v.-artesunat og oral artemisininbaseret kombinationsbehandling (ACT), herunder rapporter, der involverer Eurartesim. Risikofaktorer kan indbefatte lav alder (børn under 5 år) og tidligere behandling med i.v.-artesunat.

Patienter og plejere skal informeres om at være opmærksomme på tegn og symptomer på hæmolyse efter behandling, såsom bleghed, gulsot, mørkfarvet urin, feber, træthed, stakåndethed, svimmelhed og forvirring.

Pædiatrisk population

Det tilrådes at tage specielle forholdsregler ved opkastning hos små børn, da de let kan udvikle elektrolytforstyrrelse, hvilket kan forøge den QTc-forlængende virkning af Eurartesim (se pkt. 4.3).

Nedsat lever- og nyrefunktion

Eurartesim er ikke blevet evalueret hos patienter med moderat eller svært nedsat nyre- eller leverfunktion (se pkt. 4.2). På grund af potentialet for, at der kan forekomme højere plasmakoncentrationer af piperakin, rådes der til forsigtighed, hvis Eurartesim indgives til patienter med gulsot og /eller med moderat eller svært nedsat nyre- eller leverfunktion, og der rådes til overvågning med EKG og af kaliumniveauet i blodet.

Geografisk lægemiddelresistens

Mønstre for lægemiddelresistens hos *P. falciparum* kan variere geografisk. Der er rapporteret forøget resistens hos *P. falciparum* mod artemisininer og/eller piperakin, overvejende i Sydøstasien. I tilfælde af påvist eller mistænkt genopblussen af malariainfektioner efter behandling med arteminol/piperakin, skal patienterne behandles med et andet malariamiddel.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Eurartesim er kontraindiceret hos patienter, der allerede tager andre lægemidler, der vides at forlænge QTc-intervallet, på grund af risikoen for en farmakodynamisk interaktion, der fører til en additiv virkning på QTc-intervallet (se pkt. 4.3 og 4.4).

Et begrænset antal farmakokinetiske lægemiddel-lægemiddel interaktionsstudier med Eurartesim er udført hos raske, voksne personer. Derfor er vurderingen af potentialet for, at lægemiddel-lægemiddel interaktioner kan forekomme, baseret på enten *in vivo*- eller *in vitro*-studier.

Virkning af Eurartesim på samtidigt administrerede lægemidler

Piperakin metaboliseres af og er en hæmmer af CYP3A4. Samtidig administration af oral Eurartesim og 7,5 mg oral midazolam, et testsubstrat for CYP3A4, fører til en moderat forhøjelse (≤ 2 gange) af eksponeringen for midazolam og dets metabolitter hos raske, voksne personer. Denne hæmmende virkning var ikke længere evident en uge efter sidste administration af Eurartesim. Derfor skal der tages særligt hensyn, når lægemidler, som har et snævert terapeutisk indeks (f.eks. antiretrovirale lægemidler og ciclosporin), indgives samtidigt med Eurartesim.

I følge *in vitro*-data gennemgår piperakin CYP2C19-metabolisering på lavt niveau og er også en hæmmer af dette enzym. Der er potentiale for at reducere metaboliseringshastigheden af andre substrater for dette enzym, såsom omeprazol, med en resulterende forhøjelse af deres plasmakoncentration, og derfor af deres toksicitet.

Piperakin har potentiale for at forøge metaboliseringshastigheden for CYP2E1-substrater, hvilket resulterer i en reduktion af plasmakoncentrationen af substrater såsom paracetamol eller theophyllin og de anæstesiologiske gasser enfluran, halothan og isofluran. Den primære følge af denne interaktion kunne være en reduktion i virkningen af samtidigt indgivne lægemidler.

Indgivelse med arteminol kan resultere i en let reduktion i CYP1A2-aktivitet. Der rådes derfor til forsigtighed, når Eurartesim indgives samtidigt med lægemidler, der metaboliseres af dette enzym og har et snævert terapeutisk indeks, såsom theophyllin. Det er ikke sandsynligt, at virkningerne varer længere end 24 timer efter den sidste indtagelse af arteminol.

Samtidigt administrerede lægemidlers virkning på Eurartesim

Piperakin metaboliseres af CYP3A4 *in vitro*. Samtidig administration af en enkelt oral dosis clarithromycin (et teststof for potent CYP3A4-hæmning) og en enkelt oral dosis Eurartesim førte til en moderat forhøjelse (≤ 2 gange) af eksponeringen for piperakin hos raske, voksne personer. Denne øgede eksponering for kombinationen mod malaria kan føre til en forstærket virkning på QTc (se pkt. 4.4). Derfor kræves særlig hensyntagen, hvis Eurartesim indgives til patienter, som tager potente CYP3A4-hæmmere (f.eks. visse hiv-proteasehæmmere [atazanavir, darunavir, indinavir, lopinavir, ritonavir] eller verapamil), og EKG-overvågning skal overvejes på grund af risikoen for øgede plasmakoncentrationer af piperakin (se pkt. 4.4).

Det er sandsynligt, at enzym-inducerende lægemidler, såsom rifampicin, carbamazepin, phenytoin, phenobarbital, perikon (*Hypericum perforatum*) kan føre til en reduceret plasmakoncentration af piperakin. Koncentrationen af artemimol kan også være reduceret.

Når piperakin blev administreret sammen med efavirenz, faldt dets plasmakoncentration med 43 %. Reducerede plasmakoncentrationer af piperakin og/eller artemimol kan føre til behandlingssvigt. Samtidig behandling med sådanne lægemidler anbefales derfor ikke.

Pædiatrisk population

Der er kun udført lægemiddel-lægemiddel interaktionsstudier hos voksne. Omfanget af interaktioner i den pædiatriske population er ukendt. De ovenfor nævnte interaktioner for voksne og advarslerne i pkt. 4.4 bør tages i betragtning hos den pædiatriske population.

Oral kontraception

Ved samtidig administration til raske kvinder udøvede Eurartesim kun en minimal virkning på oral kontraceptionsbehandling med østrogen/gestagen. Absorptions hastigheden af ethinylestradiol (udtrykt ved geometrisk gennemsnitlig C_{max}) blev øget med ca. 28 %, men eksponeringen for ethinylestradiol og levonorgestrel blev ikke ændret signifikant, og kontraceptionsaktiviteten blev ikke påvirket, vist ved sammenlignelige plasmakoncentrationer af follikelstimulerende hormon (FSH), luteiniserende hormon (LH) og progesteron efter behandling med orale kontraceptiva med eller uden samtidig administration af Eurartesim.

Fødevarerinteraktion

Absorptionen af piperakin er forhøjet ved tilstedeværelse af fødevarer med højt fedtindhold (se pkt. 4.4 og 5.2), hvilket kan forøge dets virkning på QTc-intervallet. Eurartesim bør derfor kun tages sammen med vand som beskrevet i pkt. 4.2. Eurartesim bør ikke tages sammen med grapefrugt juice, da dette sandsynligvis fører til forhøjede plasmakoncentrationer af piperakin.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er utilstrækkelige data (n=3) fra anvendelse af artemimol/piperakin i graviditetens 1. trimester.

Baseret på data fra dyreforsøg er Eurartesim under mistanke for at medføre alvorlige fødselsdefekter, når det indgives i graviditetens 1. trimester (se pkt. 4.4 og 5.3). Reproduktionsstudier med artemisinin-derivater har vist teratogent potentiale med en forøget risiko under tidlig gestation (se pkt. 5.3). Piperakin var ikke teratogent hos rotter eller kaniner.

Eurartesim bør derfor ikke anvendes i graviditetens 1. trimester, hvor andre hensigtsmæssige og effektive lægemidler mod malaria er tilgængelige (se pkt. 4.4).

En stor mængde data (mere end 3000 eksponerede udfald) fra anvendelse af artemimol/piperakin i det 2. og 3. trimester indikerer ingen føtal toksicitet. I perinatale og postnatale forsøg med rotter var piperakin forbundet med fødselskomplikationer. Der var dog ikke nogen forsinket neonatal udvikling efter eksponering *in utero* eller gennem mælken (se pkt. 5.3).

Som følge heraf kan Eurartesim anvendes i det 2. og 3. trimester, hvis Eurartesim er mere egnet til en gravid kvinde end andre artemisinin-baserede kombinationsbehandlinger med et højere erfaringsgrundlag (eller sulfadoxin-pyrimethamin).

Amning

Data fra dyreforsøg tyder på udskillelse af piperakin i brystmælken, men der foreligger ingen data for mennesker. Kvinder, der tager Eurartesim, bør ikke amme under behandlingen.

Fertilitet

Der foreligger ingen specifikke data angående virkningen af piperakin på fertilitet. Der er dog ikke blevet rapporteret nogen bivirkninger ved klinisk anvendelse. Ydermere viser data fra dyreforsøg, at fertiliteten ikke er påvirket af artemisol hos både hunner og hanner.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Data over uønskede hændelser, som blev indsamlet i kliniske undersøgelser, tyder på, at Eurartesim ikke påvirker evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner, efter patienten er i bedring fra den akutte infektion.

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofil

Sikkerheden af Eurartesim er blevet evalueret i to åbne fase III-undersøgelser af 1239 pædiatriske patienter op til 18 år og 566 voksne patienter >18 år behandlet med Eurartesim.

I en randomiseret undersøgelse, hvor 767 voksne og børn med ukompliceret *P. falciparum* malaria blev eksponeret for Eurartesim, blev 25 % af forsøgspersonerne bedømt til at have bivirkninger relateret til Eurartesim. Der forekom ingen enkelt type af bivirkninger med en incidens på ≥ 5 %. De hyppigste bivirkninger, som blev observeret med en incidens på $\geq 1,0$ %, var: Hovedpine (3,9 %), EKG QTc-forlængelse (3,4 %), *P. falciparum* infektion (3,0 %), anæmi (2,8 %), eosinofili (1,7 %), nedsat hæmoglobin (1,7 %), sinus takykardi (1,7 %), asteni (1,6 %), [nedsat] hæmatokrit (1,6 %), pyreksi (1,5 %), nedsat antal røde blodlegemer (1,4 %). I alt 6 (0,8 %) af forsøgspersonerne havde alvorlige bivirkninger i denne undersøgelse.

I en anden randomiseret undersøgelse blev 1038 børn i alderen fra 6 måneder til 5 år eksponeret for Eurartesim og 71 % af forsøgspersonerne blev bedømt til at have oplevet en bivirkning. De følgende bivirkninger blev observeret med en incidens på $\geq 5,0$ % af forsøgspersonerne: Hoste (32 %), pyreksi (22,4 %), influenza (16,0 %), *P. falciparum* infektion (14,1 %), diarré (9,4 %), opkastning (5,5 %) og anoreksi (5,2 %). I alt 15 (1,5 %) af forsøgspersonerne havde alvorlige bivirkninger i denne undersøgelse.

Tabuleret liste over bivirkninger

I tabellerne herunder, er bivirkninger opstillet efter systemorganklasse og rækkefølgen bestemt ud fra hyppighed. Inden for hver hyppighedsgruppering er bivirkningerne opstillet efter sværhedsgrad. De mest alvorlige bivirkninger er anført først: Meget almindelige ($\geq 1/10$), almindelige ($\geq 1/100$ til $1/10$), ikke almindelige ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjældne ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjældne ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Tabellen i dette afsnit gælder kun voksne patienter. En tilsvarende tabel for børn præsenteres i det specifikke afsnit.

Frekvens af bivirkninger blandt voksne patienter, der deltog i kliniske undersøgelser af Eurartesim og data efter markedsføring:

Systemorganklasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig
Infektioner og parasitære sygdomme		<i>P. falciparum</i> infektion	Luftvejsinfektion Influenza
Blod og lymfesystem		Anæmi	
Metabolisme og ernæring			Anoreksi
Nervesystemet		Hovedpine	Krampeanfald Svimmelhed
Hjerte		QTc-forlængelse Takykardi	Overledningsforstyrrelser Sinusarytmi Bradykardi

Systemorganklasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig
Luftveje, thorax og mediastinum			Hoste
Mave-tarm-kanalen			Opkastning Diarré Kvalme Mavesmerter
Lever og galdeveje			Hepatitis Hepatocellulær skade Hepatomegali Unormale leverfunktionsprøver
Hud og subkutane væv			Pruritus
Knogler, led, muskler og bindevæv			Artralgi Myalgi
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		Asteni Pyreksi	

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

De registrerede bivirkninger for Eurartesim var generelt milde i alvorlighedsgrad, og hovedparten var ikke alvorlige. Reaktionen såsom hoste, pyreksi, hovedpine, *P. falciparum* infektion, anæmi, asteni, anoreksi og de observerede ændringer i hæmatologi er i overensstemmelse med de symptomer og fund som ses ved akut malaria. Virkningen på forlængelse af QTc-intervallet blev observeret på dag 2, og var ikke længere tilstede ved dag 7 (hvor der blev udført EKG).

Pædiatrisk population

En oversigt over bivirkningshyppighed hos pædiatriske patienter er opstillet i tabelform herunder. Størsteparten af den pædiatriske erfaring stammer fra afrikanske børn i alderen 6 måneder til 5 år.

Hyppighed af bivirkninger blandt børn, der deltog i kliniske undersøgelser af Eurartesim:

Systemorganklasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig
Infektioner og parasitære sygdomme	Influenza <i>P. falciparum</i> infektion	Luftvejsinfektion Øreinfektion	
Blod og lymfesystem		Trombocytopeni Leukopeni/neutropeni Leukocytose ikke andetsteds klassificeret Anæmi	Trombocytæmi Splenomegali Lymfadenopati Hypokromasi
Metabolisme og ernæring		Anoreksi	
Nervesystemet			Kramper Hovedpine
Øjne		Konjunktivitis	
Hjerte		QT-/QTc-forlængelse Uregelmæssig puls	Konduktanssygdomme i hjertet Hjertemislyd
Luftveje, thorax og mediastinum	Hoste		Rhinorré Epistakse

Systemorganklasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig
Mave-tarm-kanalen		Opkastning Diarré Mavesmerter	Stomatitis Kvalme
Lever og galdeveje			Hepatitis Hepatomegali Unormale leverfunktionsprøver Gulsot
Hud og subkutane væv		Dermatitis Udslæt	Akantose Pruritus
Knogler, led, muskler og bindevæv			Artralgi
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Pyreksi	Asteni	

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

I kliniske undersøgelser fik ni patienter den dobbelt kumulative tilsigtede dosis Eurartesim. Sikkerhedsprofilen for disse patienter var ikke forskellig fra profilen hos patienter, der fik den anbefalede dosis, og ingen patienter rapporteret nogen alvorlige uønskede hændelser.

I tilfælde af en mistænkt overdosering bør symptomatisk og støttende behandling gives som hensigtsmæssigt, herunder EKG-overvågning på grund af muligheden for forlængelse af QTc-intervallet (se pkt. 4.4).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antiprotozo-midler, malariamidler, artemisinin og derivater, kombinationer, ATC-kode: P01BF05

Farmakodynamisk virkning

Artemimol er i stand til at opnå høje koncentrationer i de parasitinficerede erythrocytter. Endoperoxidbroen menes at være essentiel for aktiviteten mod malaria, og forårsager skader fra frie radikaler til parasittens membransystemer, herunder:

- Inhibition af *falciparum* sarkoplasmatiske-endoplasmatiske retikulum calcium ATPase.
- Interferens med mitokondriell elektrontransport.
- Interferens med parasittens transportproteiner.
- Forstyrrelse af parasittens mitokondrielle funktion.

Den nøjagtige virkningsmekanisme for piperakin er ukendt, men afspejler sandsynligvis virkningsmekanisme ved chloroquin, som er en nært beslægtet strukturel analog. Chloroquin bindes til den toksiske hæggruppe (som stammer fra patientens hæmoglobin) i malariaparasitten, og forhindrer afgiftningen via et polymerisationstrin.

Piperaquin er et bisquinolin og denne klasse har udvist god aktivitet mod malaria forårsaget af chloroquin-resistente *Plasmodium* stammer *in vitro*. Den voluminøse bisquinolon-struktur er formentlig vigtig for aktiviteten mod chloroquin-resistente stammer, og kan virke via den følgende mekanisme:

- Hæmning af transportørerne, som får chloroquin til at strømme ud af parasittens fødevakuole.
- Hæmning af hæmgruppens nedbrydningsvej i parasittens fødevakuole.

Der er blevet rapporteret resistens over for piperaquin (når det anvendes som monoterapi).

Sikkerhed og virkning af Eurartesim er blevet vurderet i to store åbne randomiserede kliniske undersøgelser:

Undersøgelse DM040010 blev udført blandt asiatiske voksne og pædiatriske patienter med ukompliceret *P. falciparum* malaria. Eurartesim behandling blev sammenlignet med Artesunat + Mefloquin (AS + MQ). Det primære endepunkt var den PCR-korrigerede helbredelsesrate på Dag 63.

Undersøgelse DM040011 blev udført hos afrikanske pædiatriske patienter med ukompliceret *P. falciparum* malaria. Eurartesim behandling blev sammenlignet med Artemeter + Lumefantrin (A + L). Det primære endepunkt var den PCR-korrigerede helbredeshyppighed ved Dag 28.

Resultaterne for det primære endepunkt i de modificerede intent to treat (m-ITT)populationer (defineret som alle randomiserede patienter, som fik mindst en dosis, med eksklusion af de patienter, der blev tabt for opfølgning af ukendte årsager) var følgende:

Undersøgelse	PCR-korrigeret helbredeshyppighed (m-ITT)			
	Eurartesim	AS + MQ	A + L	95 % tosidet CI for behandlingsforskel (Eurartesim - Komparator), p-værdi
DM040010 (n=1087)	97,0 %	95,3 %	-	(-0,84; 4,19) %, p=0,161
DM040011 (n=1524)	92,7 %	-	94,8 %	(-4,59; 0,45) %, p=0,128

I hvert tilfælde bekræftede resultaterne, at Eurartesim ikke var ringere end komparator-lægemidlet. I begge undersøgelser var den reelle hyppighed af behandlingssvigt under den WHO fastsatte 5 % tærskelværdi for effekt.

Den aldersspecifikke PCR-korrigerede helbredeshyppighed i m-ITT-populationer er opstillet herunder for hhv. asiatiske og afrikanske undersøgelser:

Undersøgelse	PCR-korrigeret helbredeshyppighed (m-ITT)			
	Eurartesim	AS + MQ	A + L	95 % tosidet CI for behandlingsforskel (Eurartesim - Komparator), p-værdi
DM040010 (n=1087)				
≤5 år	100,0 %	100,0 %	-	-
>5 til ≤12 år	98,2 %	96,5 %	-	(-3,67; 7,09) %, 0,605
>12 til ≤18 år	97,3 %	100,0 %	-	(-6,40; 0,99) %, 1,000
>18 til ≤64 år	96,6 %	94,4 %	-	(-0,98; 5,30) %, 0,146
DM040011 (n=1524)				
≤1 år	91,5 %	-	98,5 %	(-12,66; -1,32) % ⁽¹⁾ , 0,064
>1 til ≤2 år	92,6 %	-	94,6 %	(-6,76; 2,63) %, 0,413
>2 til ≤5 år	93,0 %	-	94,0 %	(-4,41; 2,47) %, 0,590

⁽¹⁾Denne CI er asymptotisk, da det præcise CI ikke kunne beregnes

I den europæiske sikkerhedsregistrering blev 25 patienter, der vejede ≥ 100 kg (interval 100-121 kg), behandlet med 4 tabletter 320/40 mg PQP/artenimol i 3 dage. 22 af disse patienter viste sig at være parasitfri ved den sidste mikroskopiske analyse af blodprøven. 3 patienter gennemførte ikke en parasitologisk blodanalyse. Alle patienter blev klinisk helbredt.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

De farmakokinetiske profiler af artenimol og piperakin er blevet undersøgt i dyremodeller, og hos forskellige humane populationer (raske frivillige, voksne patienter og pædiatriske patienter).

Absorption

Artenimol absorberes meget hurtigt. T_{max} indtræffer ca. 1-2 timer efter enkelt- og flerdosering. Hos patienter var den gennemsnitlige C_{max} (CV %) og AUC_{INF} af artenimol (observeret efter den første dosis Eurartesim) hhv. 752 (47 %) ng/ml og 2002 (45 %) ng/ml*t.

Den resulterende biotilgængelighed af artenimol forekommer højere hos malariapatienter end hos raske frivillige, muligvis på grund af, at malaria i sig selv har en virkning på dispositionen af artenimol. Dette kan afspejle den nedsatte leverfunktion forbundet med malaria, hvilket forårsager en forhøjet biotilgængelighed af artenimol (reduktion af den første levervirkning) uden at påvirke den tilsyneladende halveringstid for elimination, som er hastighedsbegrænset for absorption. Hos raske mandlige frivillige under fastende betingelser var gennemsnitlig C_{max} og AUC_{INF} af artenimol i intervallet mellem hhv. 180-252 ng/ml og 516-684 ng/ml*t.

Den systemiske eksponering over for artenimol var lidt lavere efter den sidste dosis Eurartesim (lavere end efter den første dosis med op til 15 %). Artenimols farmakokinetiske parametre blev fundet til at være sammenlignelige hos raske frivillige af asiatisk og kaukasisk oprindelse. Den systemiske eksponering for artenimol på den sidste behandlingsdag var højere hos kvinder end hos mænd. Forskellen var inden for 30 %.

Hos raske frivillige var eksponeringen for artenimol forøget med 43 % ved indgivelse sammen med et måltid med højt kalorieindhold.

Piperakin, et meget lipofilt stof, absorberes langsomt. Hos mennesker har piperakin en T_{max} på ca. 5 timer efter enkeltdosis og gentagen dosis. Hos patienter var den gennemsnitlige (CV %) C_{max} og AUC_{0-24} (observeret efter den første dosis Eurartesim) hhv. 179 (62 %) ng/ml og 1679 (47 %) ng/ml*t. På grund af den langsomme elimination akkumuleres piperakin i plasma efter flere doser med en akkumuleringsfaktor på ca. 3. Piperakins farmakokinetiske parametre fandtes at være sammenlignelige hos raske frivillige af asiatisk og kaukasisk oprindelse. På den anden side var den maksimale plasmakoncentration på den sidste dag af behandling med Eurartesim højere hos kvindelige raske frivillige end hos de mandlige, forskellen var i størrelsesordenen 30 til 50 %.

Hos raske frivillige forhøjedes eksponeringen over for piperakin ca. 3 gange ved indgivelse sammen med et måltid med højt fedtindhold/højt kalorieindhold. Denne farmakokinetiske virkning ledsages af en forøget virkning på forlængelse af QT-intervallet. I overensstemmelse hermed bør Eurartesim indgives ikke senere end 3 timer efter sidste indtagelse af et måltid, og der bør ikke indtages et måltid inden for 3 timer efter den sidste dosis (se pkt. 4.2).

Fordeling

Både piperakin og artenimol bindes i høj grad til humans plasmaproteiner. Den observerede proteinbinding i *in vitro*-undersøgelser var 44-93 % for artenimol og >99 % for piperakin. Ydermere har piperakin og artenimol en tendens til at akkumuleres i de røde blodlegemer (RBC), set fra *in vitro* og *in vivo* data hos dyr.

Artenimol blev observeret til at have et lille fordelingsvolumen hos mennesker (0,8 l/kg, CV 35,5 %). Farmakokinetiske parametre observeret for piperakin hos mennesker indikerer, at dette aktive stof har et stort fordelingsvolumen (730 l/kg, CV 37,5 %).

Biotransformation

Artemimol konverteres hovedsageligt til α -artemimol- β -glukuronid (α -artemimol-G). Undersøgelser af humane levermikrosomer viste, at artemimol blev metaboliseret af UDP-glukuronosyltransferase (UGT1A9 og UGT2B7) til α -artemimol-G uden en cytokrom P450-medieret metabolisme. *In vitro* lægemiddel-lægemiddel interaktionsundersøgelser afslørede, at artemimol er en hæmmer for CYP1A2, derfor er der potentiale for, at artemimol forøger plasmakoncentrationerne af CYP1A2-substrater (se pkt. 4.5).

Undersøgelser af *in vitro* metabolisme viste, at piperakin i ringe grad metaboliseres af humane hepatocytter (ca. 85 % af piperakin var tilbage efter 2 timers inkubering ved 37 °C). Piperakin blev hovedsageligt metaboliseret af CYP3A4 og i en mindre udstrækning af CYP2C9 og CYP2C19. Piperakin fandtes at være en hæmmer af CYP3A4 (også i en tidsafhængig grad) og i en mindre udstrækning af CYP2C19, mens det stimulerede aktiviteten af CYP2E1.

Der blev ikke observeret nogen virkning på metabolitprofilen af piperakin i humane hepatocytter, når piperakin blev inkuberet sammen med artemimol. De hovedsagelige metabolitter for piperakin var et carboxylsyre kløvningsprodukt og et mono-N-oxideret produkt.

I studier med mennesker blev det observeret, at piperakin var en svag hæmmer af CYP3A4-enzymet, mens potente hæmmere af CYP3A4-aktivitet førte til en svag hæmning af metabolismen af piperakin (se pkt. 4.5).

Elimination

Halveringstiden for elimination af artemimol er ca. 1 time. Den gennemsnitlige orale elimination for voksne patienter med malaria var 1,34 l/t/kg. Den gennemsnitlige orale elimination var lidt højere for pædiatriske patienter, men forskellene var imidlertid af en mindre størrelsesorden (<20 %). Artemimol elimineres via metabolismen (hovedsageligt glukurokonjugation). Dets elimination fandtes at være lidt lavere hos kvindelige raske forsøgspersoner end hos mandlige. Data angående udskillelsen af artemimol hos mennesker er begrænsede. Det rapporteres imidlertid i litteraturen, at udskillelsen af uændret aktivt stof i human urin og fæces er ubetydelig for artemisinin-derivater.

Halveringstiden for elimination for piperakin er omkring 22 dage for voksne patienter, og omkring 20 dage for pædiatriske patienter. Den gennemsnitlige orale elimination for voksne patienter med malaria var 2,09 l/t/kg, mens den var 2,43 l/t/kg for pædiatriske patienter. På grund af den lange halveringstid, akkumuleres piperakin efter flere doser.

Dyreforsøg viste, at radioaktivt mærket piperakin udskilles via galden, mens udskillelse i urin er ubetydelig.

Farmakokinetik hos specielle patientpopulationer

Der er ikke udført specifikke farmakokinetiske undersøgelser af patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion, eller af ældre personer.

I en pædiatrisk farmakokinetisk undersøgelse, og baseret på meget begrænset prøveudtagelse, blev der observeret mindre forskelle i artemimols farmakokinetik for pædiatriske og voksne populationer. Den gennemsnitlige elimination (1,45 l/t/kg) var lidt hurtigere hos pædiatriske patienter sammenlignet med voksne patienter (1,34 l/t/kg), mens den gennemsnitlige fordelingsvolumen hos pædiatriske patienter (0,705 l/kg) var lavere end hos voksne (0,801 l/kg).

Den samme sammeligning viste, at piperakins hastighedskonstanter for absorption og terminal halveringstid hos børn var overvejende sammenlignelige med parametre for voksne. Den tilsyneladende elimination var imidlertid hurtigere (1,30 versus 1,14 l/t/kg) og den tilsyneladende fordelingsvolumen var lavere i den pædiatriske population (623 versus 730 l/kg).

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Generel toksicitet

Data fra litteraturen angående piperaquins kroniske toksicitet hos hunde og aber indikerer nogen hepatotoksicitet og mild reversibel undertrykkelse af det totale antal hvide blodlegemer og neutrofilal.

De vigtigste ikke kliniske sikkerhedsfund efter gentagen dosering var infiltrationen af makrofager med intracytoplasmatisk basofilt granulært materiale i overensstemmelse med fosfolipidose og degenerative læsioner af flere organer og væv. Disse bivirkninger er set i dyrestudier efter eksponering for plasmakoncentrationer, der svarer til human-terapeutiske doser, og kan muligvis være klinisk relevante. Det er ukendt, om disse toksiske virkninger er reversible.

Artenimol og piperaquin var ikke genotoksiske/klastogene baseret på *in vitro* og *in vivo* testing.

Der er ikke udført karcinogenicitetsundersøgelser.

Artenimol forårsagede embryoletalitet og teratogenicitet hos rotter og kaniner.

Piperaquin inducerede ikke misdannelse hos rotter og kaniner. I en undersøgelse af perinatal og postnatal udvikling (segment III) hos hunrotter behandlet med 80 mg/kg, oplevede nogle dyr, at fødslen blev udsat, hvilket inducerede mortalitet af afkommet. Hundyr, som gennemgik en normal fødsel, oplevede normal udvikling, adfærd og vækst af det overlevende afkom efter eksponering *in utero* eller gennem mælken.

Der er ikke udført toksicitetsundersøgelser af reproduktion med kombinationen artenimol og piperaquin.

Toksicitet af centralnervesystemet (CNS)

Der er potentiale for neurotoksicitet af artemisinin-derivater hos mennesker og dyr. Dette er stærkt korreleret med dosis, indgivelsesvej og formuleringer af de forskellige artenimol prodrugs. Hos mennesker kan den potentielle neurotoksicitet af oralt indgivet artenimol anses for meget usandsynlig, set i forhold til den hurtige elimination af artenimol og korte eksponering (3 dages behandling for malariapatienter). Der var ikke evidens for artenimol-inducerede læsioner i de specifikke kerner hos rotter eller hunde, selv ved en dødelig dosis.

Kardiovaskulær toksicitet

Virkning på blodtryk og længden af PR og QRS blev observeret ved høje doser af piperaquin. Den vigtigste potentielle kardiale virkning var relateret til kardial konduktion.

I hERG-undersøgelsen var IC_{50} 0,15 μ mol for piperaquin og 7,7 μ mol for artenimol. Associationen mellem artenimol og piperaquin producerer ikke en større hERG-hæmning end af de enkelte stoffer.

Fototoksicitet

Ingen overvejelse af artenimols fototoksicitet er nødvendigt, da det ikke absorberer i intervallet 290-700 nm.

Piperaquin har et absorptionsmaksimum ved 352 nm. Da piperaquin forefindes i huden (ca. 9 % hos ikke-pigmenterede rotter og kun 3 % hos pigmenterede rotter), blev der observeret milde fototoksicitetsreaktioner (hævelse og erytem) 24 timer efter oral behandling hos mus eksponeret over for UV-stråling.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletter

Prægelatiniseret stivelse,

dextrin,
hypromellose (E464),
croscarmellose natrium,
magnesiumstearat (E572).

Filmovertræk

Hypromellose (E464),
titandioxid (E171),
macrogol 400.

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys og fugt.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Eurartesim tabletter er pakket i blisters af PVC/PVDC/aluminium, som indeholder 3 tabletter.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ingen særlige forholdsregler

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

Tlf.: +39 051 6489602

Fax: +39 051 388689

E-mail: antonietta.pazardjikian@alfasigma.com

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/11/716/005

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 27. oktober 2011

Dato for seneste fornyelse: September 09, 2016

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Eurartesim 320 mg/40 mg filmovertrukne tabletter.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukne tablet indeholder 320 mg piperaquintetrafosfat (som tetrahydrat, PQP) og 40 mg artemimol.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet (tablet)

Hvid, aflang, bikonveks filmovertrukket tablet (dimensioner 16 x 8 mm/tykkelse 5,5 mm) med en delekærv og præget på den ene side med to bogstaver "σ".

Tabletten kan deles i to lige store doser.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Eurartesim er indiceret til behandling af ukompliceret *Plasmodium falciparum* malaria hos voksne, unge, børn og spædbørn med en alder over 6 måneder, med en minimumsvægt på 5 kg.

Ved anvendelse skal der tages hensyn til officielle retningslinjer for anvendelse af lægemidler mod malaria, herunder information om prævalensen af resistens over for artemimol/piperaquin i det geografiske område, hvor infektionen blev erhvervet (se pkt. 4.4).

4.2 Dosering og administration

Dosering

Eurartesim indgives i tre på hinanden følgende dage med i alt tre doser, som indtages på samme tidspunkt hver dag.

Dosering baseres på legemsvægt som vist i den nedenstående tabel:

Legemsvægt (kg)	Daglig dosis (mg)		Tabletstyrke og antal tabletter pr. dosis
	PQP	Artemimol	
5 til <7	80	10	½ x 160 mg / 20 mg tablet
7 til <13	160	20	1 x 160 mg / 20 mg tablet
13 til <24	320	40	1 x 320 mg / 40 mg tablet
24 til <36	640	80	2 x 320 mg / 40 mg tabletter
36 til <75	960	120	3 x 320 mg / 40 mg tabletter
>75*	1,280	160	4 x 320 mg / 40 mg tabletter

* se pkt. 5.1

Hvis en patient kaster op inden for 30 minutter efter indtagelse af Eurartesim, skal hele dosis indgives igen. Hvis en patient kaster op inden for 30-60 minutter, skal halvdelen af dosis indgives igen. Gentagen dosering med Euratesim må ikke forsøges mere end én gang. Hvis den anden dosis kastes op, skal alternativ behandling mod malaria påbegyndes.

Hvis en dosis springes over, skal denne tages så snart det opdages, og den anbefalede behandling skal fortsætte indtil hele behandlingsforløbet er gennemført.

Der foreligger ingen data om et yderligere behandlingsforløb.

Der må ikke gives over to behandlingsforløb i løbet af en 12-måneders periode (se pkt. 4.4 og 5.3).

Behandling med Eurartesim bør ikke gentages inden for 2 måneder efter første behandlingsforløb, på grund af den lange halveringstid for elimination af piperaquin (se pkt. 4.4 og 5.2).

Specielle populationer

Ældre

Kliniske undersøgelser med Eurartesim omfattede ikke patienter i alderen 65 år og derover, derfor kan der ikke gives nogen dosisbefaling. Der skal udvises forsigtighed, når præparatet indgives til ældre ved risiko for aldersbetinget nedsat lever- og nyrefunktion eller risiko for hjertesygdom (se pkt. 4.3 og 4.4). Der skal udvises forsigtighed ved administration af præparatet til ældre.

Nedsat lever- og nyrefunktion

Eurartesim er ikke blevet evalueret hos forsøgspersoner med moderat eller alvorlig nyre og lever insufficiens. Der rådes der til forsigtighed, når Eurartesim indgives til disse patienter (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

Eurartesims sikkerhed og virkning hos spædbørn i alderen under 6 måneder og hos børn, der vejer under 5 kg, er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data for disse pædiatriske undergrupper.

Administration

Euratesim skal tages oralt sammen med vand og uden føde.
Hver dosis skal tages mindst 3 timer efter sidste fødeindtagelse.
Der må ikke indtages føde inden for 3 timer efter hver dosis.

For patienter, der ikke er i stand til at sluge tabletterne, såsom spædbørn og små børn, kan Eurartesim knuses og blandes med vand. Blandingen skal anvendes straks efter den forberedes.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Svær malaria ifølge WHO's definitioner.
- Familiær anamnese med pludselige dødsfald i familien eller medfødt forlængelse af QTc-intervallet.
- Verificeret medfødt forlængelse af QTc-intervallet eller en klinisk tilstand, som vides at forlænge QTc-intervallet..
- Anamnese med symptomatiske kardiale arytmier eller med klinisk relevant bradykardi.

- Alle prædisponerende hjertesygdomme for arythmi, såsom svær hypertension, venstre ventrikel hypertrofi (herunder hypertrofisk kardiomyopati) eller kronisk hjerteinsufficiens ledsaget af nedsat venstre ventrikel funktion.
- Elektrolytforstyrrelser, især hypokaliæmi, hypocalcæmi eller hypomagnesæmi.
- Indtagelse af lægemidler, der vides at forlænge QTc-intervallet. Disse omfatter (men er ikke begrænset til):
 - Antiarytmika (f.eks. amiodaron, disopyramid, dofetilid, ibutilid, procainamid, quinidin, hydroquinidin, sotalol).
 - Antipsykotika (f.eks. phenothiaziner, sertindol, sultoprid, chlorpromazin, haloperidol, mesoridazin, pimozid eller thioridazin), antidepressiva.
 - Visse antimikrobielle lægemidler, herunder lægemidler fra de følgende klasser:
 - Makrolider (f.eks. erythromycin, clarithromycin).
 - Fluoroquinoloner (f.eks. moxifloxacin, sparfloxacin).
 - imidazol og triazol antimykotika
 - samt pentamidin og saquinavir).
 - Visse ikke-sederende antihistaminer (f.eks. terfenadin, astemizol, mizolastin).
 - Cisaprid, droperidol, domperidon, bepridil, diphemanil, probucol, levomethadyl, metadon, vinca alkaloider, arseniktrioxid.
- Nylig behandling med lægemidler, som vides at forlænge QTc-intervallet, og som har lang halveringstid ved påbegyndelse af Euratesim (f.eks. mefloquin, halofantrin, lumefantrin, chloroquin, quinin og andre lægemidler mod malaria), under hensyntagen til deres halveringstid for elimination.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Euratesim bør ikke anvendes til behandling af svær falciparum-malaria (se pkt. 4.3) og på grund af utilstrækkelige data, bør det ikke anvendes til behandling af malaria, som skyldes *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae* eller *Plasmodium ovale*.

Piperaquins lange halveringstid (omkring 22 dage) skal tages i betragtning, hvis et andet middel mod malaria startes på grund af behandlingssvigt eller en ny malariainfektion (se nedenfor og pkt. 4.3 og 4.5).

Piperaquin er en svag hæmmer af CYP3A4. Der rådes til forsigtighed, når Euratesim indgives samtidigt med lægemidler som hæmmer, inducerer eller konkurrerer om CYP3A4, da der hermed er potentiel risiko for ændring af de terapeutiske og/eller toksiske virkninger af visse lægemidler ved samtidig indgift.

Piperaquin er også substrat for CYP3A4. En moderat forhøjelse af piperaquin-plasmakoncentrationen (< 2 gange) blev observeret ved administration sammen med potente CYP3A4-hæmmere, hvilket fører til en mulig forstærket virkning på QTc-forlængelse (se pkt. 4.5).

Eksposeringen for piperaquin kan også være øget ved administration sammen med svage eller moderate CYP3A4-hæmmere (f.eks. oral kontraktion). Der bør derfor udvises forsigtighed, når Euratesim administreres sammen med CYP3A4-hæmmere, og EKG-overvågning bør overvejes.

Da der ikke foreligger farmakokinetiske data for piperakin efter gentagne doser, bør administration af en potent CYP3A4-hæmmer undgås, efter Eurartesimbehandling er påbegyndt (dvs. efter den første dosis) (se pkt. 4.5 og 5.2).

Eurartesim bør ikke anvendes i graviditetens 1. trimester, hvor andre hensigtsmæssige og effektive lægemidler mod malaria er tilgængelige (se pkt. 4.6).

Da der ikke foreligger undersøgelsesdata om karcinogenicitet og på grund af manglende klinisk erfaring med gentagne behandlingsforløb hos mennesker, bør flere end to behandlingsforløb med Eurartesim i løbet af en 12-måneders periode ikke gives (se pkt. 4.2 og 5.3).

Virksomheder på hjertets repolarisation

Ved kliniske undersøgelser af Eurartesim blev et begrænset antal af patienter monitoreret med EKG. Disse viste, at QTc-forlængelse forekom hyppigere og i større udstrækning i forbindelse med behandling med Eurartesim i sammenligning medkomparative midler (se pkt. 5.1 for detaljer om komparative midler). Ved analyse af kardielle uønskede hændelser blev disse rapporteret hyppigere hos patienter behandlet med Eurartesim end hos patienter, der blev behandlet med sammenlignende lægemidler mod malaria (se pkt. 4.8). Før indgift af tredje dosis af Eurartesim, blev det rapporteret, at 3/767 patienter (0,4 %) havde et QTcF-niveau på > 500 ms versus ingen patienter i sammenligningsgruppen.

Eurartesims potentiale til at forlænge QTc-intervallet blev undersøgt blandt parallelle grupper med raske frivillige, som tog hver dosis sammen med måltider med højt (~1000 Kcal) eller lavt (~400 Kcal) kalorieindhold, eller under fastende betingelser. Sammenlignet med placebo var de maksimale gennemsnitlige forhøjelser i QTcF på dag 3 for dosering med Eurartesim 45,2, 35,5 og 21,0 msek under de respektive doseringsbetingelser. QTcF-forlængelsen observeret under fastende betingelser varede fra 4-11 timer efter den sidste dosis var indgivet på dag 3. Den gennemsnitlige QTcF-forlængelse sammenlignet med placebo faldt til 11,8 msek ved 24 timer og til 7,5 msek ved 48 timer. Ingen raske forsøgspersoner, der blev doseret under fastende betingelser, havde et QTcF længere end 480 msek, eller en forhøjelse fra baseline større end 60 msek. Antallet af forsøgspersoner med QTcF over 480 msek efter dosering sammen med måltider med lavt fedtindhold var 3/64, mens 10/64 havde QTcF-værdier over denne tærskelværdi efter dosering sammen med måltider med højt fedtindhold. Ingen forsøgspersoner havde en QTcF-værdi over 500 msek under nogen af doseringsbetingelserne.

Et EKG skal optages så tidligt som muligt under behandling med Eurartesim og EKG-overvågning skal udføres hos patienter ved risiko for udvikling af arytmi i forbindelse med QTc-forlængelse (se herunder).

Når det er klinisk hensigtsmæssigt, skal det overvejes at optage et EKG hos alle patienter før den sidste af de tre daglige doser tages og ca. 4-6 timer efter den sidste dosis, da risikoen for forlængelse af QTc-intervallet kan være størst i løbet af denne periode (se pkt. 5.2). QTc-intervaller på over 500 msek er forbundet med en udtalt risiko for potentielt livstruende ventrikel takyarytmier. Derfor skal der udføres EKG-overvågning i de følgende 24-48 timer for patienter, hvor en forlængelse af denne størrelsesorden er påvist. Disse patienter må ikke få yderligere dosis af Eurartesim, og alternativ behandling af malaria skal igangsættes.

Sammenlignet med voksne mænd har kvindelige patienter og ældre patienter længere QTc-intervaller. Derfor kan de være mere følsomme over for virkningen af QTc-forlængende medicin, såsom Eurartesim, hvorfor der kræves speciel forsigtighed.

Forsinket hæmolytisk anæmi

Forsinket hæmolytisk anæmi er observeret op til én måned efter anvendelse af i.v.-artesunat og oral artemisininbaseret kombinationsbehandling (ACT), herunder rapporter, der involverer Eurartesim. Risikofaktorer kan indbefatte lav alder (børn under 5 år) og tidligere behandling med i.v.-artesunat.

Patienter og plejere skal informeres om at være opmærksomme på tegn og symptomer på hæmolyse efter behandling, såsom bleghed, gulsot, mørkfarvet urin, feber, træthed, stakåndethed, svimmelhed og forvirring.

Pædiatrisk population

Det tilrådes at tage specielle forholdsregler ved opkastning hos små børn, da de let kan udvikle elektrolytforstyrrelse, hvilket kan forøge den QTc-forlængende virkning af Eurartesim (se pkt. 4.3).

Nedsat lever- og nyrefunktion

Eurartesim er ikke blevet evalueret hos patienter med moderat eller svært nedsat nyre- eller leverfunktion (se pkt. 4.2). På grund af potentialet for, at der kan forekomme højere plasmakoncentrationer af piperakin, rådes der til forsigtighed, hvis Eurartesim indgives til patienter med gulsot og /eller med moderat eller svært nedsat nyre- eller leverfunktion, og der rådes til overvågning med EKG og af kaliumniveauet i blodet.

Geografisk lægemiddelresistens

Mønstre for lægemiddelresistens hos *P. falciparum* kan variere geografisk. Der er rapporteret forøget resistens hos *P. falciparum* mod artemisininer og/eller piperakin, overvejende i Sydøstasien. I tilfælde af påvist eller mistænkt genopblussen af malariainfektioner efter behandling med artemimol/piperakin, skal patienterne behandles med et andet malariamiddel.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Eurartesim er kontraindiceret hos patienter, der allerede tager andre lægemidler, der vides at forlænge QTc-intervallet, på grund af risikoen for en farmakodynamisk interaktion, der fører til en additiv virkning på QTc-intervallet (se pkt. 4.3 og 4.4).

Et begrænset antal farmakokinetiske lægemiddel-lægemiddel interaktionsstudier med Eurartesim er udført hos raske, voksne personer. Derfor er vurderingen af potentialet for, at lægemiddel-lægemiddel interaktioner kan forekomme, baseret på enten *in vivo*- eller *in vitro*-studier.

Virkning af Eurartesim på samtidigt administrerede lægemidler

Piperakin metaboliseres af og er en hæmmer af CYP3A4. Samtidig administration af oral Eurartesim og 7,5 mg oral midazolam, et testsubstrat for CYP3A4, fører til en moderat forhøjelse (≤ 2 gange) af eksponeringen for midazolam og dets metabolitter hos raske, voksne personer. Denne hæmmende virkning var ikke længere evident en uge efter sidste administration af Eurartesim. Derfor skal der tages særligt hensyn, når lægemidler, som har et snævert terapeutisk indeks (f.eks. antiretrovirale lægemidler og ciclosporin), indgives samtidigt med Eurartesim.

I følge *in vitro*-data gennemgår piperakin CYP2C19-metabolisering på lavt niveau og er også en hæmmer af dette enzym. Der er potentiale for at reducere metaboliseringshastigheden af andre substrater for dette enzym, såsom omeprazol, med en resulterende forhøjelse af deres plasmakoncentration, og derfor af deres toksicitet.

Piperakin har potentiale for at forøge metaboliseringshastigheden for CYP2E1-substrater, hvilket resulterer i en reduktion af plasmakoncentrationen af substrater såsom paracetamol eller theophyllin og de anæstesiologiske gasser enfluran, halothan og isofluran. Den primære følge af denne interaktion kunne være en reduktion i virkningen af samtidigt indgivne lægemidler.

Indgivelse med artemimol kan resultere i en let reduktion i CYP1A2-aktivitet. Der rådes derfor til forsigtighed, når Eurartesim indgives samtidigt med lægemidler, der metaboliseres af dette enzym og har et snævert terapeutisk indeks, såsom theophyllin. Det er ikke sandsynligt, at virkningerne varer længere end 24 timer efter den sidste indtagelse af artemimol.

Samtidigt administrerede lægemidlers virkning på Eurartesim

Piperaquin metaboliseres af CYP3A4 *in vitro*. Samtidig administration af en enkelt oral dosis clarithromycin (et teststof for potent CYP3A4-hæmning) og en enkelt oral dosis Eurartesim førte til en moderat forhøjelse (≤ 2 gange) af eksponeringen for piperaquin hos raske, voksne personer. Denne øgede eksponering for kombinationen mod malaria kan føre til en forstærket virkning på QTc (se pkt. 4.4). Derfor kræves særlig hensyntagen, hvis Eurartesim indgives til patienter, som tager potente CYP3A4-hæmmere (f.eks. visse hiv-proteasehæmmere [atazanavir, darunavir, indinavir, lopinavir, ritonavir] eller verapamil), og EKG-overvågning skal overvejes på grund af risikoen for øgede plasmakoncentrationer af piperaquin (se pkt. 4.4).

Det er sandsynligt, at enzym-inducerende lægemidler, såsom rifampicin, carbamazepin, phenytoin, phenobarbital, perikon (*Hypericum perforatum*) kan føre til en reduceret plasmakoncentration af piperaquin. Koncentrationen af arteminol kan også være reduceret.

Når piperaquin blev administreret sammen med efavirenz, faldt dets plasmakoncentration med 43 %. Reducerede plasmakoncentrationer af piperaquin og/eller arteminol kan føre til behandlingssvigt. Samtidig behandling med sådanne lægemidler anbefales derfor ikke.

Pædiatrisk population

Der er kun udført lægemiddel-lægemiddel interaktionsstudier hos voksne. Omfanget af interaktioner i den pædiatriske population er ukendt. De ovenfor nævnte interaktioner for voksne og advarslerne i pkt. 4.4 bør tages i betragtning hos den pædiatriske population.

Oral kontraception

Ved samtidig administration til raske kvinder udøvede Eurartesim kun en minimal virkning på oral kontraceptionsbehandling med østrogen/gestagen. Absorptions hastigheden af ethinylestradiol (udtrykt ved geometrisk gennemsnitlig C_{max}) blev øget med ca. 28 %, men eksponeringen for ethinylestradiol og levonorgestrel blev ikke ændret signifikant, og kontraceptionsaktiviteten blev ikke påvirket, vist ved sammenlignelige plasmakoncentrationer af follikelstimulerende hormon (FSH), luteiniserende hormon (LH) og progesteron efter behandling med orale kontraceptiva med eller uden samtidig administration af Eurartesim.

Fødevarerinteraktion

Absorptionen af piperaquin er forhøjet ved tilstedeværelse af fødevarer med højt fedtindhold (se pkt. 4.4 og 5.2), hvilket kan forøge dets virkning på QTc-intervallet. Eurartesim bør derfor kun tages sammen med vand som beskrevet i pkt. 4.2. Eurartesim bør ikke tages sammen med grapefrugt juice, da dette sandsynligvis fører til forhøjede plasmakoncentrationer af piperaquin.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er utilstrækkelige data (n=3) fra anvendelse af arteminol/piperaquin i graviditetens 1. trimester.

Baseret på data fra dyreforsøg er Eurartesim under mistanke for at medføre alvorlige fødselsdefekter, når det indgives i graviditetens 1. trimester (se pkt. 4.4 og 5.3). Reproduktionsstudier med artemisinin-derivater har vist teratogent potentiale med en forøget risiko under tidlig gestation (se pkt. 5.3). Piperaquin var ikke teratogent hos rotter eller kaniner.

Eurartesim bør derfor ikke anvendes i graviditetens 1. trimester, hvor andre hensigtsmæssige og effektive lægemidler mod malaria er tilgængelige (se pkt. 4.4).

En stor mængde data (mere end 3000 eksponerede udfald) fra anvendelse af arteminol/piperaquin i det 2. og 3. trimester indikerer ingen føtal toksicitet. I perinatale og postnatale forsøg med rotter var piperaquin forbundet med fødselskomplikationer. Der var dog ikke nogen forsinket neonatal udvikling efter eksponering *in utero* eller gennem mælken (se pkt. 5.3).

Som følge heraf kan Eurartesim anvendes i det 2. og 3. trimester, hvis Eurartesim er mere egnet til en gravid kvinde end andre artemisinin-baserede kombinationsbehandlinger med et højere erfaringsgrundlag (eller sulfadoxin-pyrimethamin).

Amning

Data fra dyreforsøg tyder på udskillelse af piperaquin i brystmælken, men der foreligger ingen data for mennesker. Kvinder, der tager Eurartesim, bør ikke amme under behandlingen.

Fertilitet

Der foreligger ingen specifikke data angående virkningen af piperaquin på fertilitet. Der er dog ikke blevet rapporteret nogen bivirkninger ved klinisk anvendelse. Ydermere viser data fra dyreforsøg, at fertiliteten ikke er påvirket af artenimol hos både hunner og hanner.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Data over uønskede hændelser, som blev indsamlet i kliniske undersøgelser, tyder på, at Eurartesim ikke påvirker evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner, efter patienten er i bedring fra den akutte infektion.

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofil

Sikkerheden af Eurartesim er blevet evalueret i to åbne fase III-undersøgelser af 1239 pædiatriske patienter op til 18 år og 566 voksne patienter >18 år behandlet med Eurartesim.

I en randomiseret undersøgelse, hvor 767 voksne og børn med ukompliceret *P. falciparum* malaria blev eksponeret for Eurartesim, blev 25 % af forsøgspersonerne bedømt til at have bivirkninger relateret til Eurartesim. Der forekom ingen enkelt type af bivirkninger med en incidens på ≥ 5 %. De hyppigste bivirkninger, som blev observeret med en incidens på $\geq 1,0$ %, var: Hovedpine (3,9 %), EKG QTc-forlængelse (3,4 %), *P. falciparum* infektion (3,0 %), anæmi (2,8 %), eosinofili (1,7 %), nedsat hæmoglobin (1,7 %), sinus takykardi (1,7 %), asteni (1,6 %), [nedsat] hæmatokrit (1,6 %), pyreksi (1,5 %), nedsat antal røde blodlegemer (1,4 %). I alt 6 (0,8 %) af forsøgspersonerne havde alvorlige bivirkninger i denne undersøgelse.

I en anden randomiseret undersøgelse blev 1038 børn i alderen fra 6 måneder til 5 år eksponeret for Eurartesim og 71 % af forsøgspersonerne blev bedømt til at have oplevet en bivirkning. De følgende bivirkninger blev observeret med en incidens på $\geq 5,0$ % af forsøgspersonerne: Hoste (32 %), pyreksi (22,4 %), influenza (16,0 %), *P. falciparum* infektion (14,1 %), diarré (9,4 %), opkastning (5,5 %) og anoreksi (5,2 %). I alt 15 (1,5 %) af forsøgspersonerne havde alvorlige bivirkninger i denne undersøgelse.

Tabuleret liste over bivirkninger

I tabellerne herunder, er bivirkninger opstillet efter systemorganklasse og rækkefølgen bestemt ud fra hyppighed. Inden for hver hyppighedsgruppering er bivirkningerne opstillet efter sværhedsgrad. De mest alvorlige bivirkninger er anført først: Meget almindelige ($\geq 1/10$), almindelige ($\geq 1/100$ til $1/10$), ikke almindelige ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjældne ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjældne ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Tabellen i dette afsnit gælder kun voksne patienter. En tilsvarende tabel for børn præsenteres i det specifikke afsnit.

Frekvens af bivirkninger blandt voksne patienter, der deltog i kliniske undersøgelser af Eurartesim og data efter markedsføring:

Systemorganklasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig
Infektioner og parasitære sygdomme		<i>P. falciparum</i> infektion	Luftvejsinfektion Influenza
Blod og lymfesystem		Anæmi	

Systemorganklasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig
Metabolisme og ernæring			Anoreksi
Nervesystemet		Hovedpine	Krampeanfald Svimmelhed
Hjerte		QTc-forlængelse Takykardi	Overledningsforstyrrelser Sinusarytmi Bradykardi
Luftveje, thorax og mediastinum			Hoste
Mave-tarm-kanalen			Opkastning Diarré Kvalme Mavesmerter
Lever og galdeveje			Hepatitis Hepatocellulær skade Hepatomegali Unormale leverfunktionsprøver
Hud og subkutane væv			Pruritus
Knogler, led, muskler og bindevæv			Artralgi Myalgi
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		Asteni Pyreksi	

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

De registrerede bivirkninger for Eurartesim var generelt milde i alvorlighedsgrad, og hovedparten var ikke alvorlige. Reaktionen såsom hoste, pyreksi, hovedpine, *P. falciparum* infektion, anæmi, asteni, anoreksi og de observerede ændringer i hæmatologi er i overensstemmelse med de symptomer og fund som ses ved akut malaria. Virkningen på forlængelse af QTc-intervallet blev observeret på dag 2, og var ikke længere tilstede ved dag 7 (hvor der blev udført EKG).

Pædiatrisk population

En oversigt over bivirkningshyppighed hos pædiatriske patienter er opstillet i tabelform herunder. Størsteparten af den pædiatriske erfaring stammer fra afrikanske børn i alderen 6 måneder til 5 år.

Hyppighed af bivirkninger blandt børn, der deltog i kliniske undersøgelser af Eurartesim:

Systemorganklasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig
Infektioner og parasitære sygdomme	Influenza <i>P. falciparum</i> infektion	Luftvejsinfektion Øreinfektion	
Blod og lymfesystem		Trombocytopeni Leukopeni/neutropeni Leukocytose ikke andetsteds klassificeret Anæmi	Trombocytæmi Splénomegali Lymfadenopati Hypokromasi
Metabolisme og ernæring		Anoreksi	
Nervesystemet			Kramper Hovedpine
Øjne		Konjunktivitis	

Systemorganklasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig
Hjerte		QT-/QTc-forlængelse Uregelmæssig puls	Konduktanssygdomme i hjertet Hjertemislyd
Luftveje, thorax og mediastinum	Hoste		Rhinoré Epistakse
Mave-tarm-kanalen		Opkastning Diarré Mavesmerter	Stomatitis Kvalme
Lever og galdeveje			Hepatitis Hepatomegali Unormale leverfunktionsprøver Gulsot
Hud og subkutane væv		Dermatitis Udslæt	Akantose Pruritus
Knogler, led, muskler og bindevæv			Artralgi
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Pyreksi	Asteni	

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via **det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#)**.

4.9 Overdosering

I kliniske undersøgelser fik ni patienter den dobbelt kumulative tilsigtede dosis Eurartesim. Sikkerhedsprofilen for disse patienter var ikke forskellig fra profilen hos patienter, der fik den anbefalede dosis, og ingen patienter rapporteret nogen alvorlige uønskede hændelser.

I tilfælde af en mistænkt overdosering bør symptomatisk og støttende behandling gives som hensigtsmæssigt, herunder EKG-overvågning på grund af muligheden for forlængelse af QTc-intervallet (se pkt. 4.4).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antiprotozo-midler, malariamidler, artemisinin og derivater, kombinationer, ATC-kode: P01BF05

Farmakodynamisk virkning

Artenimol er i stand til at opnå høje koncentrationer i de parasitinficerede erythrocytter. Endoperoxid-brøen menes at være essentiel for aktiviteten mod malaria, og forårsager skader fra frie radikaler til parasittens membransystemer, herunder:

- Inhibition af *falciparum* sarkoplasmatisk-endoplasmatisk retikulum calcium ATPase.
- Interferens med mitokondriel elektrontransport.
- Interferens med parasittens transportproteiner.
- Forstyrrelse af parasittens mitokondrielle funktion.

Den nøjagtige virkningsmekanisme for piperakin er ukendt, men afspejler sandsynligvis virkningsmekanisme ved chloroquin, som er en nært beslægtet strukturel analog. Chloroquin bindes til den toksiske hæmgruppe (som stammer fra patientens hæmoglobin) i malariaparasitten, og forhindrer afgiftningen via et polymerisationstrin.

Piperakin er et bisquinolin og denne klasse har udvist god aktivitet mod malaria forårsaget af chloroquin-resistente *Plasmodium* stammer *in vitro*. Den voluminøse bisquinolon-struktur er formentlig vigtig for aktiviteten mod chloroquin-resistente stammer, og kan virke via den følgende mekanisme:

- Hæmning af transportørerne, som får chloroquin til at strømme ud af parasittens fødevakuole.
- Hæmning af hæmgruppens nedbrydningsvej i parasittens fødevakuole.

Der er blevet rapporteret resistens over for piperakin (når det anvendes som monoterapi).

Sikkerhed og virkning af Eurartesim er blevet vurderet i to store åbne randomiserede kliniske undersøgelser:

Undersøgelse DM040010 blev udført blandt asiatiske voksne og pædiatriske patienter med ukompliceret *P. falciparum* malaria. Eurartesim behandling blev sammenlignet med Artesunat + Mefloquin (AS + MQ). Det primære endepunkt var den PCR-korrigerede helbredelsesrate på Dag 63.

Undersøgelse DM040011 blev udført hos afrikanske pædiatriske patienter med ukompliceret *P. falciparum* malaria. Eurartesim behandling blev sammenlignet med Artemeter + Lumefantrin (A + L). Det primære endepunkt var den PCR-korrigerede helbredelseshyppighed ved Dag 28.

Resultaterne for det primære endepunkt i de modificerede intent to treat (m-ITT)populationer (defineret som alle randomiserede patienter, som fik mindst en dosis, med eksklusion af de patienter, der blev tabt for opfølgning af ukendte årsager) var følgende:

Undersøgelse	PCR-korrigeret helbredelseshyppighed (m-ITT)			
	Eurartesim	AS + MQ	A + L	95 % tosidet CI for behandlingsforskel (Eurartesim - Komparator), p-værdi
DM040010 (n=1087)	97,0 %	95,3 %	-	(-0,84; 4,19) %, p=0,161
DM040011 (n=1524)	92,7 %	-	94,8 %	(-4,59; 0,45) %, p=0,128

I hvert tilfælde bekræftede resultaterne, at Eurartesim ikke var ringere end komparator-lægemidlet. I begge undersøgelser var den reelle hyppighed af behandlingssvigt under den WHO fastsatte 5 % tærskelværdi for effekt.

Den aldersspecifikke PCR-korrigerede helbredelseshyppighed i m-ITT-populationer er opstillet herunder for hhv. asiatiske og afrikanske undersøgelser:

Undersøgelse	PCR-korrigeret helbredelseshyppighed (m-ITT)			
	Eurartesim	AS + MQ	A + L	95 % tosidet CI for behandlingsforskel (Eurartesim - Komparator), p-værdi
DM040010 (n=1087)				
≤5 år	100,0 %	100,0 %	-	-
>5 til ≤12 år	98,2 %	96,5 %	-	(-3,67; 7,09) %, 0,605
>12 til ≤18 år	97,3 %	100,0 %	-	(-6,40; 0,99) %, 1,000

Undersøgelse	PCR-korrigeret helbredeshyppighed (m-ITT)			
	Eurartesim	AS + MQ	A + L	95 % tosidet CI for behandlingsforskel (Eurartesim - Komparator), p-værdi
>18 til ≤64 år	96,6 %	94,4 %	-	(-0,98; 5,30) %, 0,146
DM040011 (n=1524)				
≤1 år	91,5 %	-	98,5 %	(-12,66; -1,32) % ⁽¹⁾ , 0,064
>1 til ≤2 år	92,6 %	-	94,6 %	(-6,76; 2,63) %, 0,413
>2 til ≤5 år	93,0 %	-	94,0 %	(-4,41; 2,47) %, 0,590

⁽¹⁾Denne CI er asymptotisk, da det præcise CI ikke kunne beregnes

I den europæiske sikkerhedsregistrering blev 25 patienter, der vejede ≥ 100 kg (interval 100-121 kg), behandlet med 4 tabletter 320/40 mg PQP/artenimol i 3 dage. 22 af disse patienter viste sig at være parasitfri ved den sidste mikroskopiske analyse af blodprøven. 3 patienter gennemførte ikke en parasitologisk blodanalyse. Alle patienter blev klinisk helbredt.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

De farmakokinetiske profiler af artenimol og piperaquin er blevet undersøgt i dyremodeller, og hos forskellige humane populationer (raske frivillige, voksne patienter og pædiatriske patienter).

Absorption

Artenimol absorberes meget hurtigt. T_{\max} indtræffer ca. 1-2 timer efter enkelt- og flerdosering. Hos patienter var den gennemsnitlige C_{\max} (CV %) og AUC_{INF} af artenimol (observeret efter den første dosis Eurartesim) hhv. 752 (47 %) ng/ml og 2002 (45 %) ng/ml*t.

Den resulterende biotilgængelighed af artenimol forekommer højere hos malariapatienter end hos raske frivillige, muligvis på grund af, at malaria i sig selv har en virkning på dispositionen af artenimol. Dette kan afspejle den nedsatte leverfunktion forbundet med malaria, hvilket forårsager en forhøjet biotilgængelighed af artenimol (reduktion af den første levertvirkning) uden at påvirke den tilsyneladende halveringstid for elimination, som er hastighedsbegrænset for absorption. Hos raske mandlige frivillige under fastende betingelser var gennemsnitlig C_{\max} og AUC_{INF} af artenimol i intervallet mellem hhv. 180-252 ng/ml og 516-684 ng/ml*t.

Den systemiske eksponering over for artenimol var lidt lavere efter den sidste dosis Eurartesim (lavere end efter den første dosis med op til 15 %). Artenimols farmakokinetiske parametre blev fundet til at være sammenlignelige hos raske frivillige af asiatisk og kaukasisk oprindelse. Den systemiske eksponering for artenimol på den sidste behandlingsdag var højere hos kvinder end hos mænd. Forskellen var inden for 30 %.

Hos raske frivillige var eksponeringen for artenimol forøget med 43 % ved indgivelse sammen med et måltid med højt kalorieindhold.

Piperaquin, et meget lipofilt stof, absorberes langsomt. Hos mennesker har piperaquin en T_{\max} på ca. 5 timer efter enkeltdosis og gentagen dosis. Hos patienter var den gennemsnitlige (CV %) C_{\max} og AUC_{0-24} (observeret efter den første dosis Eurartesim) hhv. 179 (62 %) ng/ml og 1679 (47 %) ng/ml*t. På grund af den langsomme elimination akkumuleres piperaquin i plasma efter flere doser med en akkumuleringsfaktor på ca. 3. Piperaquins farmakokinetiske parametre fandtes at være sammenlignelige hos raske frivillige af asiatisk og kaukasisk oprindelse. På den anden side var den maksimale plasmakoncentration på den sidste dag af behandling med Eurartesim højere hos kvindelige raske frivillige end hos de mandlige, forskellen var i størrelsesordenen 30 til 50 %.

Hos raske frivillige forhøjedes eksponeringen over for piperaquin ca. 3 gange ved indgivelse sammen med et måltid med højt fedtindhold/højt kalorieindhold. Denne farmakokinetiske virkning ledsages af en forøget virkning på forlængelse af QT-intervallet. I overensstemmelse hermed bør Eurartesim

indgives ikke senere end 3 timer efter sidste indtagelse af et måltid, og der bør ikke indtages et måltid inden for 3 timer efter den sidste dosis (se pkt. 4.2).

Fordeling

Både piperakin og artemimol bindes i høj grad til humans plasmaproteiner. Den observerede proteinbinding i *in vitro*-undersøgelser var 44-93 % for artemimol og >99 % for piperakin. Ydermere har piperakin og artemimol en tendens til at akkumuleres i de røde blodlegemer (RBC), set fra *in vitro* og *in vivo* data hos dyr.

Artemimol blev observeret til at have et lille fordelingsvolumen hos mennesker (0,8 l/kg, CV 35,5 %). Farmakokinetiske parametre observeret for piperakin hos mennesker indikerer, at dette aktive stof har et stort fordelingsvolumen (730 l/kg, CV 37,5 %).

Biotransformation

Artemimol konverteres hovedsageligt til α -artemimol- β -glukuronid (α -artemimol-G). Undersøgelser af humane levermikrosomer viste, at artemimol blev metaboliseret af UDP-glukuronosyltransferase (UGT1A9 og UGT2B7) til α -artemimol-G uden en cytokrom P450-medieret metabolisme. *In vitro* lægemiddel-lægemiddel interaktionsundersøgelser afslørede, at artemimol er en hæmmer for CYP1A2, derfor er der potentiale for, at artemimol forhøjer plasmakoncentrationerne af CYP1A2-substrater (se pkt. 4.5).

Undersøgelser af *in vitro* metabolisme viste, at piperakin i ringe grad metaboliseres af humane hepatocytter (ca. 85 % af piperakin var tilbage efter 2 timers inkubering ved 37 °C). Piperakin blev hovedsageligt metaboliseret af CYP3A4 og i en mindre udstrækning af CYP2C9 og CYP2C19. Piperakin fandtes at være en hæmmer af CYP3A4 (også i en tidsafhængig grad) og i en mindre udstrækning af CYP2C19, mens det stimulerede aktiviteten af CYP2E1.

Der blev ikke observeret nogen virkning på metabolitprofilen af piperakin i humane hepatocytter, når piperakin blev inkuberet sammen med artemimol. De hovedsagelige metabolitter for piperakin var et carboxylsyre kløvningsprodukt og et mono-N-oxideret produkt.

I studier med mennesker blev det observeret, at piperakin var en svag hæmmer af CYP3A4-enzymet, mens potente hæmmere af CYP3A4-aktivitet førte til en svag hæmning af metabolismen af piperakin (se pkt. 4.5).

Elimination

Halveringstiden for elimination af artemimol er ca. 1 time. Den gennemsnitlige orale elimination for voksne patienter med malaria var 1,34 l/t/kg. Den gennemsnitlige orale elimination var lidt højere for pædiatriske patienter, men forskellene var imidlertid af en mindre størrelsesorden (<20 %). Artemimol elimineres via metabolismen (hovedsageligt glukurokonjugation). Dets elimination fandtes af være lidt lavere hos kvindelige raske forsøgspersoner end hos mandlige. Data angående udskillelsen af artemimol hos mennesker er begrænsede. Det rapporteres imidlertid i litteraturen, at udskillelsen af uændret aktivt stof i human urin og fæces er ubetydelig for artemisinin-derivater.

Halveringstiden for elimination for piperakin er omkring 22 dage for voksne patienter, og omkring 20 dage for pædiatriske patienter. Den gennemsnitlige orale elimination for voksne patienter med malaria var 2,09 l/t/kg, mens den var 2,43 l/t/kg for pædiatriske patienter. På grund af den lange halveringstid, akkumuleres piperakin efter flere doser.

Dyreforsøg viste, at radioaktivt mærket piperakin udskilles via galden, mens udskillelse i urin er ubetydelig.

Farmakokinetik hos specielle patientpopulationer

Der er ikke udført specifikke farmakokinetiske undersøgelser af patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion, eller af ældre personer.

I en pædiatrisk farmakokinetisk undersøgelse, og baseret på meget begrænset prøveudtagelse, blev der observeret mindre forskelle i artenimols farmakokinetik for pædiatriske og voksne populationer. Den gennemsnitlige elimination (1,45 l/t/kg) var lidt hurtigere hos pædiatriske patienter sammenlignet med voksne patienter (1,34 l/t/kg), mens det gennemsnitlige fordelingsvolumen hos pædiatriske patienter (0,705 l/kg) var lavere end hos voksne (0,801 l/kg).

Den samme sammeligning viste, at piperaquins hastighedskonstanter for absorption og terminal halveringstid hos børn var overvejende sammenlignelige med parametre for voksne. Den tilsyneladende elimination var imidlertid hurtigere (1,30 versus 1,14 l/t/kg) og det tilsyneladende fordelingsvolumen var lavere i den pædiatriske population (623 versus 730 l/kg).

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Generel toksicitet

Data fra litteraturen angående piperaquins kroniske toksicitet hos hunde og aber indikerer nogen hepatotoksicitet og mild reversibel undertrykkelse af det totale antal hvide blodlegemer og neutrofilal.

De vigtigste ikke kliniske sikkerhedsfund efter gentagen dosering var infiltrationen af makrofager med intracytoplasmatisk basofilt granulært materiale i overensstemmelse med fosfolipidose og degenerative læsioner af flere organer og væv. Disse bivirkninger er set i dyrestudier efter eksponering for plasmakoncentrationer, der svarer til human-terapeutiske doser, og kan muligvis være klinisk relevante. Det er ukendt, om disse toksiske virkninger er reversible.

Artenimol og piperquin var ikke genotoksiske/klastogene baseret på *in vitro* og *in vivo* testing.

Der er ikke udført karcinogenicitetsundersøgelser.

Artenimol forårsagede embryoletalitet og teratogenicitet hos rotter og kaniner.

Piperquin inducerede ikke misdannelse hos rotter og kaniner. I en undersøgelse af perinatal og postnatal udvikling (segment III) hos hunrotter behandlet med 80 mg/kg, oplevede nogle dyr, at fødslen blev udsat, hvilket inducerede mortalitet af afkommet. Hundyr, som gennemgik en normal fødsel, oplevede normal udvikling, adfærd og vækst af det overlevende afkom efter eksponering *in utero* eller gennem mælken.

Der er ikke udført toksicitetsundersøgelser af reproduktion med kombinationen artenimol og piperquin.

Toksicitet af centralnervesystemet (CNS)

Der er potentiale for neurotoksicitet af artemisinin-derivater hos mennesker og dyr. Dette er stærkt korreleret med dosis, indgivelsesvej og formuleringer af de forskellige artenimol prodrugs. Hos mennesker kan den potentielle neurotoksicitet af oralt indgivet artenimol anses for meget usandsynlig, set i forhold til den hurtige elimination af artenimol og korte eksponering (3 dages behandling for malariapatienter). Der var ikke evidens for artenimol-inducerede læsioner i de specifikke kerner hos rotter eller hunde, selv ved en dødelig dosis.

Kardiovaskulær toksicitet

Virkning på blodtryk og længden af PR og QRS blev observeret ved høje doser af piperquin. Den vigtigste potentielle kardiale virkning var relateret til kardial konduktion.

I hERG-undersøgelsen var IC₅₀ 0,15 µmol for piperquin og 7,7 µmol for artenimol. Associationen mellem artenimol og piperquin producerer ikke en større hERG-hæmning end af de enkelte stoffer.

Fototoksicitet

Ingen overvejelse af artenimols fototoksicitet er nødvendigt, da det ikke absorberer i intervallet 290-700 nm.

Piperaquin har et absorptionsmaksimum ved 352 nm. Da piperaquin forefindes i huden (ca. 9 % hos ikke-pigmenterede rotter og kun 3 % hos pigmenterede rotter), blev der observeret milde fototoksicitetsreaktioner (hævelse og erytem) 24 timer efter oral behandling hos mus eksponeret over for UV-stråling.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletter

Prægelatiniseret stivelse,
dextrin,
hypromellose (E464),
croscarmellose natrium,
magnesiumstearat (E572).

Filmovertræk

Hypromellose (E464),
titandioxid (E171),
macrogol 400.

6.2 Uforligneligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys og fugt.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Eurartesim-tabletter er pakket i blisters af PVC/PVDC/aluminium, som indeholder 3, 6, 9, 12, 270 eller 300 tabletter.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ingen særlige forholdsregler

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

Tlf.: +39 051 6489602
Fax: +39 051 388689
E-mail: antonietta.pazardjiklian@alfasigma.com

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 27. oktober 2011
Dato for seneste fornyelse: September 09, 2016

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

Hvis tidsfristen for en PSUR og for opdatering af en RMP er sammenfaldende, kan de fremsendes samtidig.

- **Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at alle læger, som forventes at ordinere eller anvende Eurartesim, får udleveret en uddannelsespakke til sundhedspersonale, der indeholder følgende:

- Produktresumé
- Indlægsseddel
- Lægebroschur, herunder kontraindicerede betingelser for brug og afkrydsningsliste for kontraindiceret samtidig medicin

Lægebroschuren bør indeholde følgende nøgleinformation:

- At Eurartesim kan forlænge QTc-intervallet, hvilket kan føre til potentielt dødelige arytmier.
- At absorptionen af piperquin forøges under tilstedeværende af fødevarer; for at reducere denne risiko for QTc-forlængelse skal patienterne derfor rådes til at tage tabletterne sammen med

vand, uden føde, højst 3 timer efter den sidste indtagelse af fødevarer. Der må ikke indtages fødevarer inden for 3 timer efter hver dosis.

- At Eurartesim er kontraindiceret hos patienter med svær malaria ifølge WHO-definitionen og hos patienter med tidligere kliniske tilstande, der kan føre til en forlængelse af QTc-intervallet, og hos patienter, der tager lægemidler, der er kendt for at forlænge QTc-intervallet.
- Anbefalinger for EKG-overvågning.
- Formålet for og anvendelsen af de kontraindicerede betingelser for brug og afkrydsningslisten for kontraindiceret samtidig medicin.
- At der er en potentiel risiko for teratogenicitet, og Eurartesim derfor ikke bør anvendes i graviditetens 1. trimester, hvor andre hensigtsmæssige og effektive midler mod malaria er tilgængelige.
- Behovet for at rådgive patienterne om vigtige risici i forbindelse med Eurartesim-behandlingen og hensigtsmæssige forholdsregler, når denne medicin anvendes.
- At patienterne skal rådes til at kontakte lægen vedrørende uønskede hændelser, og at lægerne/apoteket skal indrapportere formodede bivirkninger ved Eurartesim og især bivirkninger forbundet med QT-forlængelse.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Eurartesim 160 mg/20 mg filmovertrukne tabletter.
piperaquintetrafosfat/artenimol.

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukne tablet indeholder 160 mg piperaquintetrafosfat (som tetrahydrat) og 20 mg artenimol.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertrukket tablet
3 tabletter.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Tages mindst 3 timer før eller efter mad.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys og fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/11/716/005 3-filmovertrukne tabletter

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING

Receiptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Eurartesim

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC: {nummer} [produktkode]
SN: {nummer} [serienummer]
NN: {nummer} [nationalt refusionsnummer eller andet nationalt nummer, der identificerer lægemidlet]

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Eurartesim 160 mg/20 mg tabletter
piperazintetrafosfat/artenimol

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Alfasigma S.p.A

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE
YDRE KARTON**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Eurartesim 320 mg/40 mg filmovertukne tabletter.
piperaintetrafosfat/artenimol.

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertukne tablet indeholder 320 mg piperaintetrafosfat (som tetrahydrat) og 40 mg artenimol.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertukne tabletter. 3 tabletter
Filmovertukne tabletter. 6 tabletter
Filmovertukne tabletter. 9 tabletter
Filmovertukne tabletter. 12 tabletter
Filmovertukne tabletter. 270 tabletter
Filmovertukne tabletter. 300 tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Tages mindst 3 timer før eller efter mad.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys og fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Eurartesim

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC: {nummer} [produktkode]
SN: {nummer} [serienummer]
NN: {nummer} [nationalt refusionsnummer eller andet nationalt nummer, der identificerer lægemidlet]

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Eurartesim 320 mg/40 mg tabletter
piperacintetrafosfat/artenimol

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Alfasigma S.p.A

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Eurartesim 160 mg/20 mg filmovertrukne tabletter

Piperaquintetrafosfat/artenimol

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du eller dit barn begynder at tage Eurartesim
3. Sådan skal du tage Eurartesim
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Eurartesim indeholder de aktive stoffer piperaquintetrafosfat og artenimol. Det anvendes til at behandle ukompliceret malaria, når det er hensigtsmæssigt at give medicin via munden.

Malaria forårsages af en infektion med en parasit kaldet *Plasmodium*, som spredes via et stik fra en inficeret mosquito. Der er forskellige typer af parasitten *Plasmodium*. Eurartesim dræber parasitten *Plasmodium falciparum*.

Medicinen kan tages af voksne, unge, børn og spædbørn over 6 måneder, som vejer 5 kg eller derover.

2. Det skal du vide, før du eller dit barn begynder at tage Eurartesim

Tag ikke Eurartesim hvis du eller dit barn:

- er allergiske over for de aktive stoffer, piperaquintetrafosfat eller artenimol eller et af de øvrige indholdsstoffer i Eurartesim (angivet i punkt 6),
- har en alvorlig form for malariainfektion, som har påvirket legemsdele såsom hjernen, lungerne eller nyrerne,
- har en hjertesygdom, såsom ændringer af hjerterytmen eller hvor hurtigt hjertet slår, eller en hjertesygdom,
- ved at et familiemedlem (forældre, bedsteforældre, brødre eller søstre) døde pludseligt på grund af et hjerteproblem, eller havde medfødte hjerteproblemer,
- lider af ændringer i saltniveauet i kroppen (elektrolytforstyrrelser),
- tager anden medicin, der kan have en virkning på hjerterytmen, såsom:
 - quinidin, disopyramid, procainamid, amiodaron, dofetilid, ibutilid, hydroquinidin eller sotalol,
 - medicin, der anvendes til at behandle depression, såsom amitriptylin, fluoxetin eller sertralin,
 - medicin, der anvendes til at behandle psykiatiske problemer, såsom phenothiaziner, sertindol, sultoprid, chlorpromazin, haloperidol, mesoridazin, pimozid eller tioridazin,

- medicin, der anvendes til at behandle infektioner. Disse omfatter nogle former for medicin, der anvendes til at behandle bakterielle infektioner (makrolider [såsom erythromycin eller clarithromycin] og fluoroquinoloner [såsom moxifloxacin og sparfloracin]), eller svampeinfektioner (herunder fluconazol og imidazol) samt pentamidin (anvendes til at behandle en specifik form for lungebetændelse) og saquinavir (til behandling af hiv),
- antihistaminer, der anvendes til at behandle allergier eller betændelse, såsom terfenadin, astemizol eller mizolastin,
- visse former for medicin, der anvendes til at behandle maveproblemer, såsom cisaprid, domperidon eller droperidol,
- anden medicin, såsom vinca alkaloider og arseniktrioxid (anvendes til at behandle visse former for kræft), bepridil (anvendes til at behandle angina), diphemanil (anvendes til at behandle maveforstyrrelser), levomethadyl og methadon (anvendes til at behandle afhængighed af lægemidler) og probucol (anvendes til at behandle høje niveauer af kolesterol i blodet).
- er for nyligt (for eksempel inden for ca. en måned) blevet behandlet for malaria med visse former for medicin, eller har taget visse former for medicin for at undgå malaria. Disse former for medicin omfatter: mefloquin, halofantrin, lumefantrin, chloroquin eller quinin.

Hvis noget af det ovenstående gælder for dig eller dit barn, eller du er i tvivl, skal du fortælle det til lægen eller apotekspersonalet, før du tager eller giver Eurartesim.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før I tager denne medicin, hvis du eller dit barn:

- har problemer med lever- eller nyrer,
- har en malariainfektion, som er forårsaget af en anden parasit end *Plasmodium falciparum*,
- tager eller har taget anden medicin til behandling af malaria (udover dem, der er nævnt ovenfor),
- er i graviditetens 1. trimester eller ammer (se nedenfor),
- er kvinde, ældre (over 65 år) eller kaster op,
- tager visse former for anden medicin, som kan give mulige metaboliske interaktioner. Eksempler findes i afsnittet "Brug af anden medicin sammen med Eurartesim",
- hvis malariainfektion forekommer gentagne gange eller ikke er helbredt efter behandling med Eurartesim, kan din læge ordinere et andet lægemiddel.

Hvis du er i tvivl om noget af det ovenstående, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet.

Børn

Denne medicin må ikke gives til spædbørn under 6 måneder eller med en vægt på under 5 kg.

Brug af anden medicin sammen med Eurartesim

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du eller dit barn tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin. Nogle former for medicin kan påvirke den måde, Eurartesim virker på, og din læge kan beslutte, at Eurartesim ikke er hensigtsmæssigt, eller at yderligere kontroller er nødvendige, mens du eller dit barn tager medicin, som kan give mulige interaktioner. Eksempler findes nedenfor (men der er flere andre):

- nogle former for medicin, der anvendes til at behandle høje kolesterolniveauer i blodet (såsom atorvastatin, lovastatin, simvastatin),
- medicin, der anvendes til at behandle hypertension og hjerteproblemer (såsom diltiazem, nifedipin, nitrendipin, verapamil, felodipin, amlodipin),
- nogle former for medicin, der anvendes til at behandle hiv (antiretroviral medicin): hiv-proteasehæmmere (såsom atazanavir, darunavir, indinavir, lopinavir, ritonavir), non-nukleosid revers transcriptase-hæmmere (såsom efavirenz, nevirapin),
- nogle former for medicin, som anvendes til at behandle mikrobielle infektioner (såsom telithromycin, rifampicin, dapson),
- medicin, der anvendes til at hjælpe dig med at falde i søvn: benzodiazepiner (såsom midazolam, triazolam, diazepam, alprazolam), zaleplon, zolpidem,

- medicin, der anvendes til at forebygge/behandle epileptiske anfald: barbiturater (såsom phenobarbital), carbamazepin eller phenytoin,
- medicin, der anvendes efter organtransplantation og ved autoimmunsygdomme (såsom cyclosporin, tacrolimus),
- kønshormoner, herunder dem, der findes i hormonale præventionsmidler (såsom gestoden, progesteron, østradiol), testosteron,
- glukokortikoider (hydrokortison, dexamethason),
- omeprazol (anvendes til at behandle sygdomme relateret til produktionen af mavesyre),
- paracetamol (anvendes til at behandle smerter og feber),
- theophyllin (anvendes til at forbedre den bronkiale luftgennemstrømning),
- nefazodon (anvendes til at behandle depression),
- aprepitant (anvendes til at behandle kvalme),
- nogle gasser (såsom enfluran, halothan og isofluran) anvendes til at give generel anæstesi.

Brug af Eurartesim sammen med mad og drikke

Du bør kun tage Eurartesim tabletter sammen med vand.

Eurartesim må ikke tages sammen med grapefrugt juice på grund af mulige interaktioner.

Graviditet og amning

Fortæl det til lægen, hvis du er i graviditetens 1. trimester, har mistanke om, at du er gravid eller bliver gravid, eller hvis du ammer. Baseret på data fra dyreforsøg er Eurartesim under mistanke for at skade det ufødte barn, hvis det anvendes i løbet af de første 3 måneder af graviditeten. Eurartesim må derfor ikke anvendes i graviditetens 1. trimester, hvis din læge kan give dig en alternativ medicin. Hvis du finder ud af, at du er gravid, inden for én måned, efter du har taget Eurartesim, bedes du informere din læge. Eksponering af gravide kvinder i det 2. og 3. trimester har ikke været forbundet med nogen skade på det ufødte barn. Hvis Eurartesim er mere egnet til en gravid kvinde end andre artemisinin-baserede kombinationsbehandlinger med et højere erfaringsgrundlag (eller sulfadoxin-pyrimethamin), kan Eurartesim anvendes i det 2. og 3. trimester.

Du bør ikke amme dit barn mens du tager denne medicin, da medicinen kan overføres til dit barn via brystmælken.

Hvis du tager folattilskud for at forhindre mulige neuralrørsdefekter, kan du fortsætte med at tage dem samtidigt med Eurartesim.

Spørg lægen eller apotekspersonalet til råds, før du tager nogen form for medicin i løbet af graviditeten eller mens du ammer.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Du kan føre motorkøretøj eller betjene maskiner efter du tager Eurartesim, når du er over din sygdom.

3. Sådan skal du tage Eurartesim

Tag altid Eurartesim nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Du eller dit barn skal tage denne medicin på en tom mave. Du eller dit barn skal tage hver dosis ikke senere end 3 timer efter sidste måltid, og intet måltid skal tages inden for 3 timer efter hver dosis Eurartesim. Du eller dit barn kan til enhver tid drikke vand.

Hvis der er besværligt at sluge tabletterne, kan du knuse dem og blande dem med vand. Drik straks blandingen.

Et behandlingsforløb med Eurartesim varer i tre på hinanden følgende dage. Tag en dosis hver dag. Du skal forsøge at tage dosis på ca. det samme tidspunkt på hver af de tre dage.

Den daglige dosis afhænger af patientens **legemsvægt**. Din læge bør have ordineret den dosis, der er hensigtsmæssig for din vægt eller dit barns vægt, på følgende måde:

Legemsvægt (kg)	Daglig dosis (mg)	Totalt antal tabletter til behandling
5 til under 7	En halv 160 mg/20 mg tablet dagligt	1.5 tablet
7 til under 13	En 160 mg/20 mg tablet dagligt	3 tabletter
13 til under 24	En 320 mg/40 mg tablet dagligt	3 tabletter
24 til under 36	To 320 mg/40 mg tabletter dagligt	6 tabletter
36 til under 75	Tre 320 mg/40 mg tabletter dagligt	9 tabletter
75 og derover	Fire 320 mg/40 mg tabletter dagligt	12 tabletter

Opkastning efter indtagelse af denne medicin

Hvis dette sker inden for:

- 30 minutter af indtagelsen af Eurartesim, skal hele dosis tages igen.
- 31-60 minutter, halvdelen af dosis skal tages igen.

Hvis du eller dit barn også kaster den anden dosis op, skal du ikke tage eller give dit barn en til dosis. Kontakt omgående lægen for at få en alternative behandling mod malaria.

Indtagelse af denne medicin, hvis malariainfektionen vender tilbage

- Hvis du eller dit barn igen får et malaria-anfald, kan du tage et andet behandlingsforløb med Eurartesim inden for et år, eller hvis lægen mener, at dette er hensigtsmæssig behandling. Du eller dit barn må ikke tage over to behandlingsforløb inden for et år. Tal med lægen hvis dette sker. Du eller dit barn må ikke tage et andet forløb med Eurartesim inden for 2 måneder fra det første forløb.
- Hvis du eller dit barn inficeres mere end to gange på et år, vil lægen ordinere en alternativ behandling.

Hvis du eller dit barn har taget for mange Eurartesim tabletter

Hvis du eller dit barn har taget mere end den anbefalede dosis, skal du fortælle det til lægen. Din læge kan foreslå, at du eller dit barn overvåges særligt, da doser over de anbefalede kan have uønskede, alvorlige virkninger på hjertet (se også pkt. 4).

Hvis du eller dit barn har glemt at tage Eurartesim

Hvis du eller dit barn har glemt at tage den anden Eurartesim-dosis til det rigtige tidspunkt, skal du tage den så snart, du husker det. Tag derefter den tredje (sidste) dosis ca. 24 timer efter den anden dosis. Hvis du eller dit barn har glemt at tage den tredje (sidste) dosis til det rigtige tidspunkt, skal du tage den så snart, du husker det. Tag aldrig mere end en dosis på samme dag som erstatning for den glemte dosis.

Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Hvis du eller dit barn holder op med at tage Eurartesim

For at medicinen virker effektivt, skal du eller dit barn tage tabletterne som anvist, og I skal gennemføre det 3-dages behandlingsforløb. Hvis du eller dit barn ikke er i stand til at gøre dette, skal I kontakte lægen eller apotekspersonalet.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. De fleste bivirkninger er ikke alvorlige, og forsvinder normalt i løbet af få dage eller uger efter behandlingen.

Hvis dit barn får udslæt, hævelse af ansigt, læber, tunge eller hals med synke- eller vejrtrækningsbesvær, kan det være tegn på en allergisk reaktion. Fortæl det straks til din læge eller tag straks på skadestuen på dit nærmeste hospital, og medbring denne indlægsseddel.

Et hjerteproblem, som kaldes QT-forlængelse, kan forekomme hos patienter, der tager Eurartesim, og i nogle dage efter indtagelse af den sidste dosis. Dette kan forårsage en unormal hjerterytme, der kan være livstruende.

Din læge kan optage den elektriske aktivitet af hjertet (elektrokardiogram, EKG) under behandlingen af dig eller dit barn, og efter den sidste dosis. Din læge vil informere dig om hvornår disse aflæsninger vil tages.

Hvis du bemærker noget anderledes ved dit eller dit barns hjerterytme eller hvis I har symptomer (såsom hjertebanken eller uregelmæssigt hjerteslag), skal du snarest muligt kontakte lægen, og før næste dosis skal indgives.

Der kan undertiden opstå et problem med de røde blodlegemer, som kaldes hæmolytisk anæmi, efter malariabehandling. Kontakt straks lægen, hvis du eller dit barn får et eller flere af følgende symptomer efter behandling med Eurartesim: bleg hud, generel træthed, hovedpine, stakåndethed og hurtig hjerterytme (især ved fysisk anstrengelse), forvirring, svimmelhed eller mørkfarvet urin.

Bivirkninger hos voksne

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

Anæmi, hovedpine, forstyrrelser af hjerterytmen (EKG-ændringer eller registrering af usædvanligt hurtigt hjerteslag eller hjertebanken), feber, generaliseret svaghed.

Ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

Influenza, luftvejsinfektion, dårlig appetit eller mangel på appetit, svimmelhed, krampeanfald, uregelmæssig eller langsom puls, hoste, opkastning, mavesmerter, diarré, kvalme, betændelse eller forstørrelse af leveren, beskadigelse af leverceller, unormale leverfunktionsprøver, kløe, smerter i muskler eller led.

Bivirkninger hos børn

Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

Influenza, hoste, feber.

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

Luftvejsinfektion, ørebetændelse, anæmi, forstyrrelser af forskellige typer blodlegemer (hvide blodlegemer og blodplader), dårlig appetit eller manglende appetit, øjenbetændelse, forstyrrelser af hjerterytmen (ændringer som for voksne, EKG-ændringer), mavesmerter, opkastning, diarré, betændelse af hud, udslæt, generaliseret svaghed.

Ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

Forstyrrelser af røde blodlegemer, et for stort antal blodplader, forstørrelser af nogle organer (såsom leveren eller milten), hævede lymfeknuder, krampeanfald, hovedpine, unormale hjertelyde (som din læge har hørt med et stetoskop), næseblod, rindende næse, kvalme, mundbetændelse, forstørrelse af leveren, gulsot, unormale leverfunktionsblodprøver, hudkløe og betændelse, smerter i leddene.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Tag ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen efter Exp. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys og fugt.

Brug ikke lægemidlet, hvis du bemærker, at blisteren er åben.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Eurartesim indeholder:

Aktive stoffer: piperaintetraphosphat og arteminol.

Hver filmovertrukne tablet indeholder 160 mg piperaintetrafosfat (som tetrahydrat) og 20 mg arteminol.

Øvrige indholdsstoffer:

Tabletterne: prægelatiniseret stivelse, dextrin, hypromellose (E464), croscarmellose natrium, magnesiumstearat (E572).

Filmovertræk: Hypromellose, titandioxid (E171), macrogol 400.

Udseende og pakningsstørrelser

Eurartesim tabletter er hvide filmovertrukne tabletter, præget og med en delekærv langs midten.

160 mg/20 mg tabletterne har bogstaverne 'S' og 'T' bogstav på den ene side, og kommer i blisters, der indeholder 3 tabletter.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Tlf.: +39 051 6489602
Fax: +39 051 388689
E-mail: antonietta.pazardjiklian@alfasigma.com

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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 02 69
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

Denne indlægsseddel blev senest ændret måned ÅÅÅÅ

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>.

Indlægsseddel: Information til brugeren

Eurartesim 320 mg/40 mg filmovertrukne tabletter

Piperaquintetrafosfat/artenimol

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du eller dit barn begynder at tage Eurartesim
3. Sådan skal du tage Eurartesim
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Eurartesim indeholder de aktive stoffer piperaquintetrafosfat og artenimol. Det anvendes til at behandle ukompliceret malaria, når det er hensigtsmæssigt at give medicin via munden.

Malaria forårsages af en infektion med en parasit kaldet *Plasmodium*, som spredes via et stik fra en inficeret mosquito. Der er forskellige typer af parasitten *Plasmodium*. Eurartesim dræber parasitten *Plasmodium falciparum*.

Medicinen kan tages af voksne, unge, børn og spædbørn over 6 måneder, som vejer 5 kg eller derover.

2. Det skal du vide, før du eller dit barn begynder at tage Eurartesim

Tag ikke Eurartesim hvis du eller dit barn:

- er allergiske over for de aktive stoffer, piperaquintetrafosfat eller artenimol eller et af de øvrige indholdsstoffer i Eurartesim (angivet i punkt 6),
- har en alvorlig form for malariainfektion, som har påvirket legemsdele såsom hjernen, lungerne eller nyrerne,
- har en hjertesygdom, såsom ændringer af hjerterytmen eller hvor hurtigt hjertet slår, eller en hjertesygdom,
- ved at et familiemedlem (forældre, bedsteforældre, brødre eller søstre) døde pludseligt på grund af et hjerteproblem, eller havde medfødte hjerteproblemer,
- lider af ændringer i saltniveauet i kroppen (elektrolytforstyrrelser),
- tager anden medicin, der kan have en virkning på hjerterytmen, såsom:
 - quinidin, disopyramid, procainamid, amiodaron, dofetilid, ibutilid, hydroquinidin eller sotalol,
 - medicin, der anvendes til at behandle depression, såsom amitriptylin, fluoxetin eller sertralin,

- medicin, der anvendes til at behandle psykiatriske problemer, såsom phenothiaziner, sertindol, sultoprid, chlorpromazin, haloperidol, mesoridazin, pimozid eller tioridazin,
 - medicin, der anvendes til at behandle infektioner. Disse omfatter nogle former for medicin, der anvendes til at behandle bakterielle infektioner (makrolider [såsom erythromycin eller clarithromycin] og fluoroquinoloner [såsom moxifloxacin og sparfloxacin]), eller svampeinfektioner (herunder fluconazol og imidazol) samt pentamidin (anvendes til at behandle en specifik form for lungebetændelse) og saquinavir (til behandling af hiv),
 - antihistaminer, der anvendes til at behandle allergier eller betændelse, såsom terfenadin, astemizol eller mizolastin,
 - visse former for medicin, der anvendes til at behandle maveproblemer, såsom cisaprid, domperidon eller droperidol,
 - anden medicin, såsom vinca alkaloider og arseniktrioxid (anvendes til at behandle visse former for kræft), bepridil (anvendes til at behandle angina), diphemanil (anvendes til at behandle maveforstyrrelser), levomethadyl og methadon (anvendes til at behandle afhængighed af lægemidler) og probucol (anvendes til at behandle høje niveauer af kolesterol i blodet).
- er for nyligt (for eksempel inden for ca. en måned) blevet behandlet for malaria med visse former for medicin, eller har taget visse former for medicin for at undgå malaria. Disse former for medicin omfatter: mefloquin, halofantrin, lumefantrin, chloroquin eller quinin.

Hvis noget af det ovenstående gælder for dig eller dit barn, eller du er i tvivl, skal du fortælle det til lægen eller apotekspersonalet, før du tager eller giver Eurartesim.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før I tager denne medicin, hvis du eller dit barn:

- har problemer med lever- eller nyrer,
- har en malariainfektion, som er forårsaget af en anden parasit end *Plasmodium falciparum*,
- tager eller har taget anden medicin til behandling af malaria (udover dem, der er nævnt ovenfor),
- er i graviditetens 1. trimester eller ammer (se nedenfor),
- er kvinde, ældre (over 65 år) eller kaster op,
- tager visse former for anden medicin, som kan give mulige metaboliske interaktioner. Eksempler findes i afsnittet "Brug af anden medicin sammen med Eurartesim",
- hvis malariainfektion forekommer gentagne gange eller ikke er helbredt efter behandling med Eurartesim, kan din læge ordinere et andet lægemiddel.

Hvis du er i tvivl om noget af det ovenstående, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet.

Børn

Denne medicin må ikke gives til spædbørn under 6 måneder eller med en vægt på under 5 kg.

Brug af anden medicin sammen med Eurartesim

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du eller dit barn tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin. Nogle former for medicin kan påvirke den måde, Eurartesim virker på, og din læge kan beslutte, at Eurartesim ikke er hensigtsmæssigt, eller at yderligere kontroller er nødvendige, mens du eller dit barn tager medicin, som kan give mulige interaktioner. Eksempler findes nedenfor (men der er flere andre):

- nogle former for medicin, der anvendes til at behandle høje kolesterolniveauer i blodet (såsom atorvastatin, lovastatin, simvastatin),
- medicin, der anvendes til at behandle hypertension og hjerteproblemer (såsom diltiazem, nifedipin, nitrendipin, verapamil, felodipin, amlodipin),
- nogle former for medicin, der anvendes til at behandle hiv (antiretroviral medicin): hiv-proteasehæmmere (såsom atazanavir, darunavir, indinavir, lopinavir, ritonavir), non-nukleosid revers transcriptase-hæmmere (såsom efavirenz, nevirapin),
- nogle former for medicin, som anvendes til at behandle mikrobielle infektioner (såsom telithromycin, rifampicin, dapson),

- medicin, der anvendes til at hjælpe dig med at falde i søvn: benzodiazepiner (såsom midazolam, triazolam, diazepam, alprazolam), zaleplon, zolpidem,
- medicin, der anvendes til at forebygge/behandle epileptiske anfald: barbiturater (såsom phenobarbital), carbamazepin eller phenytoin,
- medicin, der anvendes efter organtransplantation og ved autoimmunsygdomme (såsom cyclosporin, tacrolimus),
- kønshormoner, herunder dem, der findes i hormonale præventionsmidler (såsom gestoden, progesteron, østradiol), testosteron,
- glukokortikoider (hydrokortison, dexamethason),
- omeprazol (anvendes til at behandle sygdomme relateret til produktionen af mavesyre),
- paracetamol (anvendes til at behandle smerter og feber),
- theophyllin (anvendes til at forbedre den bronkiale luftgennemstrømning),
- nefazodon (anvendes til at behandle depression),
- aprepitant (anvendes til at behandle kvalme),
- nogle gasser (såsom enfluran, halothan og isofluran) anvendes til at give generel anæstesi.

Brug af Eurartesim sammen med mad og drikke

Du bør kun tage Eurartesim tabletter sammen med vand.

Eurartesim må ikke tages sammen med grapefrugt juice på grund af mulige interaktioner.

Graviditet og amning

Fortæl det til lægen, hvis du er i graviditetens 1. trimester, har mistanke om, at du er gravid eller bliver gravid, eller hvis du ammer. Baseret på data fra dyreforsøg er Eurartesim under mistanke for at skade det ufødte barn, hvis det anvendes i løbet af de første 3 måneder af graviditeten. Eurartesim må derfor ikke anvendes i graviditetens 1. trimester, hvis din læge kan give dig en alternativ medicin. Hvis du finder ud af, at du er gravid, inden for én måned, efter du har taget Eurartesim, bedes du informere din læge. Eksponering af gravide kvinder i det 2. og 3. trimester har ikke været forbundet med nogen skade på det ufødte barn. Hvis Eurartesim er mere egnet til en gravid kvinde end andre artemisinin-baserede kombinationsbehandlinger med et højere erfaringsgrundlag (eller sulfadoxin-pyrimethamin), kan Eurartesim anvendes i det 2. og 3. trimester.

Du bør ikke amme dit barn mens du tager denne medicin, da medicinen kan overføres til dit barn via brystmælken.

Hvis du tager folattilskud for at forhindre mulige neuralrørsdefekter, kan du fortsætte med at tage dem samtidigt med Eurartesim.

Spørg lægen eller apotekspersonalet til råds, før du tager nogen form for medicin i løbet af graviditeten eller mens du ammer.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Du kan føre motorkøretøj eller betjene maskiner efter du tager Eurartesim, når du er over din sygdom.

3. Sådan skal du tage Eurartesim

Tag altid Eurartesim nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Du eller dit barn skal tage denne medicin på en tom mave. Du eller dit barn skal tage hver dosis ikke senere end 3 timer efter sidste måltid, og intet måltid skal tages inden for 3 timer efter hver dosis Eurartesim. Du eller dit barn kan til enhver tid drikke vand.

Hvis der er besværligt at sluge tabletterne, kan du knuse dem og blande dem med vand, Drik straks blandingen.

Et behandlingsforløb med Eurartesim varer i tre på hinanden følgende dage. Tag en dosis hver dag. Du skal forsøge at tage dosis på ca. det samme tidspunkt på hver af de tre dage.

Den daglige dosis afhænger af patientens **legemsvægt**. Din læge bør have ordineret den dosis, der er hensigtsmæssig for din vægt eller dit barns vægt, på følgende måde:

Legemsvægt (kg)	Daglig dosis (mg)	Totalt antal tabletter til behandling
5 til under 7	En halv 160 mg/20 mg tablet dagligt	1.5 tablet
7 til under 13	En 160 mg/20 mg tablet dagligt	3 tabletter
13 til under 24	En 320 mg/40 mg tablet dagligt	3 tabletter
24 til under 36	To 320 mg/40 mg tabletter dagligt	6 tabletter
36 til under 75	Tre 320 mg/40 mg tabletter dagligt	9 tabletter
75 og derover	Fire 320 mg/40 mg tabletter dagligt	12 tabletter

Opkastning efter indtagelse af denne medicin

Hvis dette sker inden for:

- 30 minutter af indtagelsen af Eurartesim, skal hele dosis tages igen.
- 31-60 minutter, halvdelen af dosis skal tages igen.

Hvis du eller dit barn også kaster den anden dosis op, skal du ikke tage eller give dit barn en til dosis. Kontakt omgående lægen for at få en alternative behandling mod malaria.

Indtagelse af denne medicin, hvis malariainfektionen vender tilbage

- Hvis du eller dit barn igen får et malaria-anfald, kan du tage et andet behandlingsforløb med Eurartesim inden for et år, eller hvis lægen mener, at dette er hensigtsmæssig behandling. Du eller dit barn må ikke tage over to behandlingsforløb inden for et år. Tal med lægen hvis dette sker. Du eller dit barn må ikke tage et andet forløb med Eurartesim inden for 2 måneder fra det første forløb.
- Hvis du eller dit barn inficeres mere end to gange på et år, vil lægen ordinere en alternativ behandling.

Hvis du eller dit barn har taget for mange Eurartesim tabletter

Hvis du eller dit barn har taget mere end den anbefalede dosis, skal du fortælle det til lægen. Din læge kan foreslå, at du eller dit barn overvåges særligt, da doser over de anbefalede kan have uønskede, alvorlige virkninger på hjertet (se også pkt. 4).

Hvis du eller dit barn har glemt at tage Eurartesim

Hvis du eller dit barn har glemt at tage den anden Eurartesim-dosis til det rigtige tidspunkt, skal du tage den så snart, du husker det. Tag derefter den tredje (sidste) dosis ca. 24 timer efter den anden dosis. Hvis du eller dit barn har glemt at tage den tredje (sidste) dosis til det rigtige tidspunkt, skal du tage den så snart, du husker det. Tag aldrig mere end en dosis på samme dag som erstatning for den glemte dosis.

Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Hvis du eller dit barn holder op med at tage Eurartesim

For at medicinen virker effektivt, skal du eller dit barn tage tabletterne som anvist, og I skal gennemføre det 3-dages behandlingsforløb. Hvis du eller dit barn ikke er i stand til at gøre dette, skal I kontakte lægen eller apotekspersonalet.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. De fleste bivirkninger er ikke alvorlige, og forsvinder normalt i løbet af få dage eller uger efter behandlingen.

Hvis dit barn får udslæt, hævelse af ansigt, læber, tunge eller hals med synke- eller vejtrækningsbesvær, kan det være tegn på en allergisk reaktion. Fortæl det straks til din læge eller tag straks på skadestuen på dit nærmeste hospital, og medbring denne indlægsseddel.

Et hjerteproblem, som kaldes QT-forlængelse, kan forekomme hos patienter, der tager Eurartesim, og i nogle dage efter indtagelse af den sidste dosis. Dette kan forårsage en unormal hjerterytme, der kan være livstruende.

Din læge kan optage den elektriske aktivitet af hjertet (elektrokardiogram, EKG) under behandlingen af dig eller dit barn, og efter den sidste dosis. Din læge vil informere dig om hvornår disse aflæsninger vil tages.

Hvis du bemærker noget anderledes ved dit eller dit barns hjerterytme eller hvis I har symptomer (såsom hjertebanken eller uregelmæssigt hjerteslag), skal du snarest muligt kontakte lægen, og før næste dosis skal indgives.

Der kan undertiden opstå et problem med de røde blodlegemer, som kaldes hæmolytisk anæmi, efter malariabehandling. Kontakt straks lægen, hvis du eller dit barn får et eller flere af følgende symptomer efter behandling med Eurartesim: bleg hud, generel træthed, hovedpine, stakåndethed og hurtig hjerterytme (især ved fysisk anstrengelse), forvirring, svimmelhed eller mørkfarvet urin.

Bivirkninger hos voksne

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

Anæmi, hovedpine, forstyrrelser af hjerterytmen (EKG-ændringer eller registrering af usædvanligt hurtigt hjerteslag eller hjertebanken), feber, generaliseret svaghed.

Ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

Influenza, luftvejsinfektion, dårlig appetit eller mangel på appetit, svimmelhed, krampeanfald, uregelmæssig eller langsom puls, hoste, opkastning, mavesmerter, diarré, kvalme, betændelse eller forstørrelse af leveren, beskadigelse af leverceller, unormale leverfunktionsprøver, kløe, smerter i muskler eller led.

Bivirkninger hos børn

Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

Influenza, hoste, feber.

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

Luftvejsinfektion, ørebetændelse, anæmi, forstyrrelser af forskellige typer blodlegemer (hvide blodlegemer og blodplader), dårlig appetit eller manglende appetit, øjenbetændelse, forstyrrelser af hjerterytmen (ændringer som for voksne, EKG-ændringer), mavesmerter, opkastning, diarré, betændelse af hud, udslæt, generaliseret svaghed.

Ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

Forstyrrelser af røde blodlegemer, et for stort antal blodplader, forstørrelser af nogle organer (såsom leveren eller milten), hævede lymfeknuder, krampeanfald, hovedpine, unormale hjertelyde (som din læge har hørt med et stetoskop), næseblod, rindende næse, kvalme, mundbetændelse, forstørrelse af leveren, gulsot, unormale leverfunktionsblodprøver, hudkløe og betændelse, smerter i leddene.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Tag ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen efter Exp. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys og fugt.

Brug ikke lægemidlet, hvis du bemærker, at blisteren er åben.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Eurartesim indeholder:

Aktive stoffer: piperaquintetraphosphat og artemimol.

Hver filmovertrukne tablet indeholder 320 mg piperaquintetrafosfat (som tetrahydrat) og 40 mg artemimol.

Øvrige indholdsstoffer:

Tabletterne: prægelatiniseret stivelse, dextrin, hypromellose (E464), croscarmellose natrium, magnesiumstearat (E572).

Filmovertræk: Hypromellose, titandioxid (E171), macrogol 400.

Udseende og pakningsstørrelser

Eurartesim tabletter er hvide filmovertrukne tabletter, præget og med en delekærv langs midten.

320 mg/40 mg tabletterne har to bogstaver 'σ' på den ene side, og kommer i blisters, der indeholder 3, 6, 9, 12, 270 eller 300 tabletter.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Tlf.: +39 051 6489602

Fax: +39 051 388689

E-mail: antionietta.pazardjiklian@alfasigma.com

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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 02 69
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.pazardjikian@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, Itàalia, Włochy, Italiya, Ítalia, taliansko, Itālija

Тел/Tel/Tlf/Sími/Puh: +39 051 6489602

alfasigmaspa@legalmail.it

Denne indlægsseddel blev senest ændret måned ÅÅÅÅ

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG IV

VIDENSKABELIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSER FOR ÆNDRING AF BETINGELSERNE FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN/-TILLADELSERNE

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for artenimol/piperaquintetrafosfat er CHMP nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

I betragtning af foreliggende data om hepatocellulær skade fra spontane indberetninger hos voksne, herunder i visse tilfælde en tæt tidsmæssig sammenhæng, en positiv de-challenge, anser PRAC det for at være i det mindste rimeligt sandsynligt, at der er en årsagssammenhæng mellem artenimol/piperaquintetrafosfat og hepatocellulær skade. PRAC har konkluderet, at produktinformationen for produkter, der indeholder artenimol/piperaquintetrafosfat, skal ændres i overensstemmelse hermed.

CHMP tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelse

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for artenimol/piperaquintetrafosfat er CHMP af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder artenimol/piperaquintetrafosfat, forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CHMP anbefaler, at betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelse ændres.