

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Eurartesim 160 mg/20 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 160 mg piperakintetrafosfat (som tetrahydrat, PQP) og 20 mg arteminol.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett).

Hvit, avlang, bikonveks, filmdrasjert tablett (dimensjon 11,5x5,5 mm / tykkelse 4,4 mm) med delestrek og merket på én side med bokstavene "S" og "T".

Tabletten kan deles i like doser.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Eurartesim er indisert til behandling av ukomplisert *Plasmodium falciparum*-malaria hos voksne, ungdom, barn og spedbarn fra 6 måneder som veier minst 5 kg.

Offentlige retningslinjer vedrørende hensiktsmessig bruk av malariamidler må tas med i vurderingen, inkludert opplysninger om prevalens av resistens overfor arteminol/piperakin i den geografiske regionen hvor infeksjonen ble ervervet (se pkt. 4.4).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Eurartesim skal gis over tre påfølgende dager, totalt tre doser, og bør tas på samme tid hver dag.

Dosering bør baseres på kroppsvekt som vist i tabellen under:

Kroppsvekt (kg)	Døgndose (mg)		Tablettstyrke og antall tabletter per dose
	PQP	Artemimol	
5 til <7	80	10	½ x 160 mg / 20 mg tablett
7 til <13	160	20	1 x 160 mg / 20 mg tablett
13 til <24	320	40	1 x 320 mg / 40 mg tablett
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*	1280	160	4 x 320 mg / 40 mg tabletter

* se pkt. 5.1

Hvis en pasient kaster opp innen 30 minutter etter inntak av Eurartesim, skal hele dosen gis på nytt, og hvis en pasient kaster opp innen 30–60 minutter, skal halve dosen gis på nytt. Ny dosering med Eurartesim bør ikke forsøkes mer enn én gang. Hvis andre dose kastes opp bør alternativ malariabehandling startes.

Hvis en dose glemmes, skal den tas så snart dette oppdages og den anbefalte doseringen skal deretter fortsettes til hele behandlingsskuren er fullført.

Det finnes ingen data for en ytterligere behandlingsskur.

Det skal ikke gis mer enn to kurer med Eurartesim i løpet av 12 måneder (se pkt. 4.4 og 5.3).

En ytterligere kur med Eurartesim bør ikke gis før 2 måneder etter første kur, på grunn av den lange halveringstiden til piperakin (se pkt. 4.4 og 5.2).

Spesielle populasjoner

Eldre

Kliniske studier av Eurartesim tabletter inkluderte ikke pasienter over 65 år, og det kan derfor ikke gis doseringsanbefalinger. På grunn av mulig aldersrelatert fall i lever- og nyrefunksjon, samt fare for hjertelidelser (se pkt. 4.3 og 4.4), bør det utvises forsiktighet hvis preparatet gis til eldre.

Nedsatt lever- og nyrefunksjon

Eurartesim er ikke undersøkt hos forsøkspersoner med moderat eller alvorlig nyre- eller leverinsuffisiens. Det bør derfor utvises forsiktighet ved bruk av Eurartesim hos disse pasientene (se pkt. 4.4).

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av Eurartesim hos spedbarn under 6 måneder og hos barn som veier under 5 kg har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data for disse pediatrike undergruppene.

Administrasjonsmåte

Eurartesim skal tas oralt med vann uten mat. Hver dose bør tas minst 3 timer etter siste matinntak. Mat bør ikke inntas før 3 timer etter hver dose.
--

Til pasienter som ikke kan svelge tablettene, som spedbarn og små barn, kan Eurartesim knuses og blandes med vann. Blandingen må brukes umiddelbart etter tillaging.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

- Alvorlig malaria i henhold til WHO-definisjonen.
- Familiebakgrunn med plutselig dødsfall eller medfødt forlengelse av QTc-tiden.
- Kjent medfødt forlengelse av QTc-tiden eller klinisk tilstand som forlenger QTc-tiden.
- Tidligere symptomatisk hjertearytmi, klinisk relevant bradykardi.
- Hjertetilstander som disponerer for arytmier som alvorlig hypertensjon, venstre ventrikkelhypertrofi (inkludert hypertrof kardiomyopati) eller stuvningssvikt med påfølgende redusert venstre ventrikkels ejsjonsfraksjon.
- Elektrolyttforstyrrelser, særlig hypokalemi, hypokalsemi eller hypomagnesemi.
- Bruk av legemidler som forlenger QTc-tiden. Disse omfatter (men er ikke begrenset til):
 - Antiarytmika (f.eks. amiodaron, disopyramid, dofetilid, ibutilid, prokainamid, kinidin, hydrokinidin, sotalol)
 - Antipsykotika (f.eks. fentiaziner, sertindol, sultoprid, klorpromazin, haloperidol, mesoridazin, pimozid og tioridazin), antidepressiva
 - Visse antimikrobielle legemidler, inkludert legemidler i følgende grupper:
 - makrolider (f.eks. erytromycin, klaritromycin)
 - fluorokinoloner (f.eks. moksifloksacin, sparfloksacin)
 - imidazol- og triazolantimykotika
 - samt pentamidin og sakinavir
 - Visse ikke-sederende antihistaminer (f.eks. terfenadin, astemizol, mizolastin)
 - Cisaprid, droperidol, domperidon, bepridil, difemanil, probukol, levometadyl, metadon, vinkaalkaloider, arsentriskid
- Nylig behandling med legemidler som forlenger QTc-tiden og fortsatt kan være i sirkulasjon når behandling med Eurartesim startes (f.eks. meflokin, halofantrin, lumefantrin, klorokin, kinin og andre malariamidler), basert på eliminasjonshalveringstid.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Eurartesim skal ikke brukes til behandling av alvorlig *falciparum*-malaria (se pkt. 4.3) og bør, på grunn av utilstrekkelige data, ikke brukes til behandling av malaria forårsaket av *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae* eller *Plasmodium ovale*.

Den lange halveringstiden til piperakin (ca. 22 dager) bør tas hensyn til ved oppstart av behandling med et annet malarialegemiddel som følge av behandlingssvikt eller en ny malariainfeksjon (se nedenfor og pkt. 4.3 og 4.5).

Piperakin er en svak CYP3A4-hemmer. Forsiktighet anbefales ved samtidig bruk av Eurartesim og legemidler med ulike mønstre av CYP3A4-hemming, -indusering eller -konkurranses da terapeutiske og/eller toksiske effekter av visse legemidler som gis samtidig kan påvirkes.

Piperakin er også et CYP3A4-substrat. Det ble observert en moderat økning av piperakins plasmakonsentrasjon (< 2 ganger) ved samtidig bruk av sterke CYP3A4-hemmere, noe som medfører en potensiell forverring av effekten på QTc-forlengelse (se pkt. 4.5).

Piperakineksponeringen kan også øke ved samtidig bruk av svake eller moderate CYP3A4-hemmere (f.eks. orale antikonseptiva). Det bør derfor utvises forsiktighet ved samtidig bruk av Eurartesim og enhver CYP3A4-hemmer, og EKG-overvåking bør vurderes.

På grunn av manglende farmakokinetikkdata for gjentatt dosering med piperakin bør bruk av enhver sterk CYP3A4-hemmer frarådes etter oppstart (dvs. første dose) av Eurartesim (se pkt. 4.5 og 5.2).

Eurartesim skal ikke brukes under 1. trimester av graviditeten i situasjoner hvor andre egnede og effektive malariamidler er tilgjengelige (se pkt. 4.6).

I fravær av karsinogenitetsdata, og på grunn av manglende klinisk erfaring med gjentatte behandlingkurer hos mennesker, bør det ikke gis mer enn to kurer med Eurartesim i løpet av 12 måneder (se pkt. 4.2 og 5.3).

Påvirkning av hjertepolarisering

I kliniske studier med Eurartesim ble det tatt begrensede EKG under behandlingen. Disse viste at QTc-forlengelse forekom hyppigere og i større grad i forbindelse med Eurartesimbehandling enn med sammenligningspreparater (se pkt. 5.1 for detaljer om sammenligningspreparater). Analyse av hjertebivirkninger i kliniske studier viste at disse ble rapportert hyppigere hos pasienter behandlet med Eurartesim enn hos pasienter behandlet med sammenligningspreparater av malariamidler (se pkt. 4.8). Før den tredje dosen av Eurartesim ble det i en av de to fase III-studiene rapportert om at 3/767 pasienter (0,4 %) hadde en QTcF-verdi på > 500 ms, kontra ingen i sammenligningsgruppen.

Eurartesims potensiale til å forlenge QTc-tiden ble undersøkt i parallellgrupper av friske forsøkspersoner som tok hver dose sammen med fett-/kaloririke (~1000 Kcal) eller fett-/kalorifattige (~400 Kcal) måltider eller i fastende tilstand. I forhold til placebo var maksimal gjennomsnittlig økning i QTcF på dag 3 med dosering med Eurartesim 45,2, 35,5 og 21,0 msek ved de respektive doseringsforholdene. QTcF-forlengelsen sett i fastende tilstand varte i 4 til 11 timer etter at siste dose var gitt på dag 3. Gjennomsnittlig QTcF-forlengelse sammenlignet med placebo falt til 11,8 msek etter 24 timer og til 7,5 msek etter 48 timer. Ingen friske forsøkspersoner dosert i fastende tilstand hadde QTcF over 480 msek eller en økning fra baseline over 60 msek. Antall forsøkspersoner med QTcF over 480 msek etter dosering med fettfattige måltider var 3/64, mens 10/64 hadde QTcF-verdier over denne grenseverdien etter dosering med fettrike måltider. Ingen forsøkspersoner hadde en QTcF-verdi over 500 msek ved noen av disse doseringsforholdene.

Det bør tas EKG så snart som mulig under behandling med Eurartesim og EKG-overvåking bør foretas hos pasienter som kan ha høyere risiko for utvikling av arythmi i forbindelse med QTc-forlengelse (se nedenfor).

Hvis klinisk relevant bør det vurderes å ta EKG hos alle pasienter før den siste av de tre daglige dosene tas og omtrent 4–6 timer etter siste dose, da faren for QTc-forlengelse kan være størst i denne perioden (se pkt. 5.2). QTc-tid over 500 msek er forbundet med uttalt risiko for potensielt livstruende ventrikkeltakyarythmi. Derfor bør pasientene som påvises å ha en slik forlengelse, EKG-overvåkes i de påfølgende 24–48 timene. Disse pasientene må ikke få en ny dose Eurartesim, og alternativ malariaterapi bør igangsettes.

Sammenlignet med voksne menn har kvinnelige pasienter og eldre pasienter lengre QTc-tider. De kan derfor være mer følsomme for effekter av QTc-forlengende legemidler som Eurartesim, slik at spesiell forsiktighet er påkrevd.

Forsinket hemolytisk anemi

Forsinket hemolytisk anemi er observert opptil én måned etter bruk av artesunat intravenøst og oral artemisininbasert kombinasjonsbehandling (ACT), inkludert rapporter som omfatter Eurartesim. Risikofaktorer kan omfatte lav alder (barn yngre enn 5 år) og tidligere behandling med artesunat intravenøst.

Pasienter og omsorgspersoner skal rådes til å være oppmerksomme på tegn og symptomer på hemolyse etter behandling, slik som blekhet, gulsott, mørk urin, feber, fatigue, kortpustethet, svimmelhet og forvirring.

Pediatrik populasjon

Spesiell forsiktighet anbefales hos små barn ved oppkast, da de lett kan få elektrolyttforstyrrelser. Det kan øke Eurartesims QT-forlengende virkning (se pkt. 4.3).

Nedsatt lever- og nyrefunksjon

Eurartesim er ikke undersøkt hos pasienter med moderat eller alvorlig nyre- eller leverinsuffisiens (se pkt. 4.2). På grunn av faren for høyere plasmakonsentrasjoner av piperakin, anbefales forsiktighet hvis Eurartesim gis til pasienter med gulsott og/eller moderat eller alvorlig nyre- eller leverinsuffisiens, og EKG og måling av kalium i blodet anbefales.

Geografisk legemiddelresistens

Legemiddelresistensmønstre for *P. falciparum* kan variere geografisk. Økt resistens hos *P. falciparum* overfor artemisininer og/eller piperakin har blitt rapportert, hovedsakelig i Sørøst-Asia. Ved bekreftet eller mistenkt tilbakefall av malarieinfeksjon etter behandling med arteminol/piperakin, skal pasienter behandles med et annet malarialegemiddel.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Eurartesim er kontraindisert hos pasienter som allerede bruker legemidler som forlenger QTc-tiden, på grunn av fare for en farmakodynamisk interaksjon som medfører en additiv effekt på QTc-tiden (se pkt. 4.3 og 4.4).

Et begrenset antall studier av farmakokinetiske legemiddelinteraksjoner er blitt utført med Eurartesim hos friske voksne forsøkspersoner. Vurdering av potensialet for legemiddelinteraksjoner er derfor basert på studier *in vivo* eller *in vitro*.

Effekt av Eurartesim på legemidler som gis samtidig

Piperakin metaboliseres av og er en hemmer av CYP3A4. Samtidig bruk av oral Eurartesim og 7,5 mg oral midazolam, et CYP3A4-markørsubstrat, medførte en liten økning (≤ 2 ganger) i eksponeringen for midazolam og dets metabolitter hos friske voksne forsøkspersoner. Denne hemmende effekten kunne ikke lenger ses én uke etter siste dose av Eurartesim. Det bør derfor utvises spesiell oppmerksomhet hvis legemidler med smal terapeutisk indeks (f.eks. antiretrovirale legemidler og ciklosporin) gis samtidig med Eurartesim.

Basert på *in vitro*-data metaboliseres piperakin til en viss grad av CYP2C19 og er også en hemmer av dette enzymet. Det har potensiale til å redusere metabolismehastigheten til andre substrater for dette enzymet, som omeprazol, med påfølgende økning i deres plasmakonsentrasjon og derfor deres toksisitet.

Piperakin har potensiale til å øke metabolismehastigheten til CYP2E1-substrater, noe som medfører redusert plasmakonsentrasjon av substrater som paracetamol eller teofyllin og anestesigassene enfluran, halotan og isofluran. Hovedkonsekvensen av denne interaksjonen kan være en reduksjon i effekten av samtidig gitte legemidler.

Arteminoladministrasjon kan medføre en liten reduksjon i CYP1A2-aktivitet. Det anbefales derfor forsiktighet hvis Eurartesim gis samtidig med legemidler som metaboliseres av dette enzymet og har en smal terapeutisk indeks, som teofyllin. Det er lite sannsynlig at eventuelle effekter varer lenger enn 24 timer etter siste inntak av arteminol.

Effekt på Eurartesim av legemidler som gis samtidig

Piperakin metaboliseres av CYP3A4 *in vitro*. Samtidig administrering av en oral enkeltdose av klaritromycin (en sterk CYP3A4-hemmermarkør) og en enkeltdose oral Eurartesim medførte en liten økning (≤ 2 ganger) i piperakineksponeringen hos friske voksne forsøkspersoner. Denne økningen i

eksponering for antimalariakombinasjonen kan medføre forverring av QTc-påvirkningen (se pkt. 4.4). Det kreves derfor spesiell forsiktighet hvis Eurartesim gis til pasienter som bruker sterke CYP3A4-hemmere (f.eks. visse hiv-proteasehemmere [atazanavir, darunavir, indinavir, lopinavir, ritonavir] og verapamil), og EKG-overvåkning bør vurderes på grunn av fare for høyere plasmakonsentrasjon av piperakin (se pkt. 4.4).

Enzyminduserende legemidler som rifampicin, karbamazepin, fenytoin, fenobarbital, johannesurt (*Hypericum perforatum*) kan medføre redusert plasmakonsentrasjon av piperakin. Artemimolkonsentrasjonen kan også reduseres.

Ved samtidig bruk av efavirenz, ble plasmakonsentrasjonen av piperakin redusert med 43 %. Redusert plasmakonsentrasjon av piperakin og/eller artemimol kan medføre terapeutisk svikt. Samtidig behandling med slike legemidler er derfor ikke anbefalt.

Pediatrik populasjon

Legemiddelinteraksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne. Omfanget av interaksjoner i den pediatrike populasjonen er ikke kjent. De ovennevnte interaksjonene hos voksne og advarslene i pkt. 4.4 skal tas hensyn til hos den pediatrike populasjonen.

Orale antikonseptiva

Gitt samtidig til friske kvinner hadde Eurartesim kun en minimal effekt på en oral antikonsepsjonsbehandling med østrogen/progestinkombinasjon, med en økning av absorpsjonshastigheten til etyniløstradiol (uttrykt som geometrisk gjennomsnittlig C_{max}) på ca. 28 %, men det endret ikke signifikant eksponeringen for etyniløstradiol og levonorgestrel og påvirket ikke antikonsepsjonseffekten, som vist ved tilsvarende plasmakonsentrasjon av follikkelstimulerende hormon (FSH), luteiniserende hormon (LH) og progesteron observert etter oral antikonsepsjonsbehandling med eller uten samtidig bruk av Eurartesim.

Matinteraksjon

Absorpsjon av piperakin øker i nærvær av fettrik mat (se pkt. 4.4 og 5.2), som kan øke dets påvirkning av QTc-tiden. Eurartesim bør derfor tas med kun vann som beskrevet i pkt. 4.2. Eurartesim bør ikke tas sammen med grapefruktjuice, da det kan medføre økt plasmakonsentrasjon av piperakin.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er kun begrenset (n = 3) mengde data på bruk av artemimol/piperakin under 1. trimester av graviditeten.

Basert på data fra dyrestudier mistenkes Eurartesim å forårsake alvorlige fødselsdefekter ved bruk i første trimester av graviditet (se pkt. 4.4 og 5.3). Reproduksjonsstudier med artemisininderivater har vist teratogent potensial med økt risiko tidlig i drektigheten (se pkt. 5.3). Piperakin var ikke teratogent hos rotte eller kanin.

Eurartesim skal derfor ikke brukes under 1. trimester av graviditeten i situasjoner hvor andre egnede og effektive malariamidler er tilgjengelige (se pkt. 4.4).

En stor mengde data (utfallet av mer enn 3000 graviditeter) på bruk av artemimol/piperakin under 2. og 3. trimester indikerer ikke føtotoksisitet. I perinatale og postnatale studier med rotter var piperakin forbundet med fødselskomplikasjoner. Det var imidlertid ingen forsinket neonatal utvikling etter eksponering *in utero* eller via melk (se pkt. 5.3).

Følgelig, dersom Eurartesim er bedre egnet for en gravid kvinne enn andre artemisininbaserte kombinasjonsbehandlinger hvor det foreligger mer erfaring (eller sulfadoksin-pyrimetamin), kan Eurartesim brukes under 2. og 3. trimester.

Amning

Data fra dyrestudier indikerer utskillelse av piperakin i morsmelk, men data for mennesker er ikke tilgjengelige. Kvinner som bruker Eurartesim bør ikke amme under behandlingen.

Fertilitet

Det er ingen spesifikke data vedrørende effekt av piperakin på fertilitet, men hittil er det ikke rapportert bivirkninger ved klinisk bruk. Data fra dyrestudier gir også holdepunkter for at fertilitet hos hunner eller hanner ikke påvirkes av artenimol.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Bivirkningsdata innhentet i kliniske studier indikerer at Eurartesim ikke har noen påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner etter at pasienten er restituert etter den akutte infeksjonen.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofil

Eurartesims sikkerhet er undersøkt i to åpne fase III-studier med 1239 pediatriske pasienter under 18 år og 566 voksne pasienter >18 år behandlet med Eurartesim.

I en randomisert studie hvor 767 voksne og barn med ukomplisert *P. falciparum*-malaria ble eksponert for Eurartesim, ble 25 % av forsøkspersonene ansett å ha hatt en bivirkning av Eurartesim. Det forekom ingen enkeltbivirkninger med insidens ≥ 5 %. De hyppigste bivirkningene observert med en insidens $\geq 1,0$ % var: Hodepine (3,9 %), forlenget QTc på elektrokardiogram (3,4 %), *P. falciparum*-infeksjon (3,0 %), anemi (2,8 %), eosinofili (1,7 %), redusert hemoglobin (1,7 %), sinustakykardi (1,7 %), asteni (1,6 %), [reduert] hematokrit (1,6 %), feber (1,5 %), redusert antall røde blodceller (1,4 %). Totalt 6 (0,8 %) av forsøkspersonene hadde alvorlige bivirkninger i studien.

I en annen randomisert studie ble 1038 barn i alderen 6 måneder til 5 år eksponert for Eurartesim, og 71 % av forsøkspersonene ble vurdert å ha hatt en bivirkning. Følgende bivirkninger ble observert med en insidens $\geq 5,0$ %: Hoste (32 %), feber (22,4 %), influensa (16,0 %), *P. falciparum*-infeksjon (14,1 %), diaré (9,4 %), oppkast (5,5 %) og anoreksi (5,2 %). Totalt 15 (1,5 %) forsøkspersoner hadde alvorlige bivirkninger i studien.

Bivirkningstabell

I tabellene under er bivirkningene presentert etter organklassesystem og rangert etter frekvens. Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad, ved hjelp av følgende konvensjon: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Tabellen i dette avsnittet er kun for voksne pasienter. En tilsvarende tabell for pediatriske pasienter er presentert i det spesifikke avsnittet nedenfor.

Frekvens av bivirkninger hos voksne pasienter som deltok i kliniske studier med Eurartesim og data etter markedsføring:

Organklassesystem	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige
Infeksiøse og parasittære sykdommer		<i>P. falciparum</i> -infeksjon	Luftveisinfeksjon Influensa
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Anemi	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer			Anoreksi
Nevrologiske sykdommer		Hodepine	Kramper Svimmelhet

Organklassesystem	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige
Hjertesykdommer		QTc-forlengelse Takykardi	Ledningsforstyrrelser i hjertet Sinusarytmi Bradykardi
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum			Hoste
Gastrointestinale sykdommer			Oppkast Diaré Kvalme Abdominale smerter
Sykdommer i lever og galleveier			Hepatitt Hepatocellulær skade Hepatomegali Unormale leverfunksjonsprøver
Hud- og underhudssykdommer			Kløe
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett			Artralgi Myalgi
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Asteni Feber	

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Bivirkningene registrert med Eurartesim var vanligvis lette og de fleste var ikke alvorlige. Reaksjoner som hoste, feber, hodepine, *P. falciparum*-infeksjon, anemi, asteni, anoreksi og de observerte endringene i blodcelleparametre samsvarer med de som forventes hos pasienter med akutt malaria. Effekten på QTc-forlengelsen ble observert på dag 2 og hadde opphørt innen dag 7 (neste tidspunkt EKG ble tatt).

Pediatrik populasjon

En tabelloversikt over frekvensen av bivirkningene hos pediatriske pasienter er presentert under. Mesteparten av den pediatriske erfaringen kommer fra afrikanske barn i alderen 6 måneder til 5 år.

Frekvens av bivirkninger hos pediatriske pasienter som deltok i kliniske studier med Eurartesim:

Organklassesystem	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Influensa <i>P. falciparum</i> -infeksjon	Luftveisinfeksjon Øreinfeksjon	
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Trombocytopeni Leukopeni/nøytropeni Leukocytose (ikke klassifisert annet sted) Anemi	Trombocytemi Forstørret milt Lymfadenopati Hypokromasi
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Anoreksi	
Nevrologiske sykdommer			Kramper Hodepine
Øyesykdommer		Konjunktivitt	

Organklassesystem	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige
Hjertesykdommer		QT/QTc-forlengelse Uregelmessig hjerterefrekvens	Ledningsforstyrrelser i hjertet Hjertelyder
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Hoste		Rhinoré Epistakse
Gastrointestinale sykdommer		Oppkast Diaré Abdominale smerter	Stomatitt Kvalme
Sykdommer i lever og galleveier			Hepatitt Hepatomegali Unormale leverfunksjonsprøver Gulsott
Hud- og underhudssykdommer		Dermatitt Utslett	Akantose Kløe
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett			Artralgi
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Feber	Asteni	

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

I kliniske studier fikk ni pasienter det doble av kumulativ tiltenkt dose av Eurartesim. Sikkerhetsprofilen hos disse pasientene var ikke annerledes enn hos pasienter som fikk anbefalt dose, og ingen pasienter rapporterte SAEer.

Ved mistenkt overdosering bør det gis symptomatisk og støttende behandling etter behov, inkludert EKG-overvåking på grunn av fare for QTc-forlengelse (se pkt. 4.4).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Protozomidler, malariamidler, artemisinin og derivater, kombinasjoner, ATC-kode: P01BF05

Farmakodynamiske effekter

Det kan oppnås høy artenimolkonsentrasjon i parasittholdige erytrocytter. Dets endoperoksidbro antas å være essensiell for effekten mot malaria ved å gi skader i parasittmembransystemer forårsaket av frie radikaler, inkludert:

- Hemming av *falciparums* sarkoplasmatisk-endoplasmatisk retikulum kalsium-ATPase.
- Påvirkning av mitokondrienes elektrontransport.
- Påvirkning av parasittære transportproteiner.
- Forstyrrelse av parasittære mitokondriefunksjon.

Den eksakte virkningsmekanismen til piperakin er ukjent, men den gjenspeiler trolig klorokins, en nær strukturanalog. Klorokin bindes til toksisk hem (fra pasientens hemoglobin) i malariaparasitten, og hindrer detoksifisering av dette via et polymeriseringstrinn.

Piperakin er et biskinolin og denne gruppen har vist god effekt mot malaria forårsaket av klorokinresistente *Plasmodium*-stammer *in vitro*. Den omfangsrrike biskinolonstrukturen kan være viktig for aktivitet overfor klorokinresistente stammer og kan virke via følgende mekanismer:

- Hemming av transportproteiner som pumper ut klorokin fra parasittens næringsvakuole.
- Hemming av hemnedbrytningsveier i parasittens næringsvakuole.

Piperakinresistens (ved bruk som monoterapi) er rapportert.

Effekt og sikkerhet av Eurartesim er undersøkt i to store åpne, randomiserte kliniske studier:

Studie DM040010 ble gjennomført hos asiatiske voksne og pediatriske pasienter med ukomplisert *P. falciparum*-malaria. Eurartesimbehandling ble sammenlignet med artesunat + meflokin (AS + MQ). Primært endepunkt var PCR-korrigert kureringsgrad ved dag 63.

Studie DM040011 ble gjennomført hos afrikanske pediatriske pasienter med ukomplisert *P. falciparum*-malaria. Eurartesimbehandling ble sammenlignet med artemeter + lumefantrin (A + L). Primært endepunkt var PCR-korrigert kureringsgrad ved dag 28.

Resultater for det primære endepunktet i modifiserte “intent to treat” (m-ITT) populasjoner (definert som alle randomiserte pasienter som fikk minst én dose studiemedisin, med unntak av pasienter som av ukjent årsak ikke var mulige å følge opp) var som følger:

Studie	PCR-korrigert kureringsgrad (m-ITT)			
	Eurartesim	AS + MQ	A + L	95 % tosidig CI for behandlingsforskjell (Eurartesim – sammenligningspreparat), p-verdi
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 tilfelle bekreftet resultatene at Eurartesim ikke var dårligere enn sammenligningspreparatet. I begge studier var reell grad av behandlingssvikt under effektgrensen på 5 % fastsatt av WHO.

Aldersspesifikk PCR-korrigert kureringsgrad i m-ITT-populasjonene er presentert i tabellen under for henholdsvis den asiatiske og afrikanske studien:

Studie	PCR-korrigert kureringsgrad (m-ITT)			
	Eurartesim	AS + MQ	A + L	95 % tosidig CI for behandlingsforskjell (Eurartesim – sammenligningspreparat), p-verdi
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

Studie	PCR-korrigert kureringsgrad (m-ITT)			
	Eurartesim	AS + MQ	A + L	95 % tosidig CI for behandlingsforskjell (Eurartesim – sammenligningspreparat), p-verdi
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 fordi eksakt CI ikke kunne beregnes

I det europeiske sikkerhetsregisteret ble 25 pasienter som veide ≥ 100 kg (område 100 - 121 kg) behandlet med 4 tabletter 320/40 mg PQP/artenimol i 3 dager. Tjueto av disse pasientene ble vist å være parasittfrie ved siste mikroskopianalyse av blodprøven; tre pasienter fullførte ikke parasittologisk blodanalyse. Alle pasientene ble klinisk kurert.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikkprofilene til artenimol og piperakin er undersøkt i dyremodeller og i forskjellige humane populasjoner (friske forsøkspersoner, voksne pasienter og pediatriske pasienter).

Absorpsjon

Artenimol absorberes svært raskt. T_{max} er ca. 1–2 timer etter enkeltdose og gjentatt dosering. Hos pasienter var gjennomsnittlig C_{max} (CV %) og AUC_{INF} for artenimol (observert etter første dose av Eurartesim) henholdsvis 752 (47 %) ng/ml og 2002 (45 %) ng/ml*time.

Artenimols biotilgjengelighet synes å være høyere hos malariapasienter enn hos friske forsøkspersoner, muligens fordi malaria i seg selv påvirker artenimolomsetningen. Dette kan gjenspeile malariarelatert nedsatt leverfunksjon som gir økt artenimolbiotilgjengelighet (reduksjon av first pass-effekt i lever) uten å påvirke tilsynelatende eliminasjonshalveringstid, som begrenses av absorpsjonshastigheten. Hos friske menn i fastende tilstand var gjennomsnittlig C_{max} og AUC_{INF} for artenimol henholdsvis 180-252 ng/ml og 516-684 ng/ml*time.

Systemisk artenimoleksponering var noe lavere etter siste dose av Eurartesim (inntil 15 % lavere enn etter første dose). Artenimols farmakokinetikkparametre ble funnet å være like hos friske forsøkspersoner av asiatisk og kaukasisk opphav. Derimot ble systemisk artenimoleksponering siste behandlingsdag funnet å være høyere hos kvinner enn hos menn, med en forskjell innenfor 30 %.

Hos friske forsøkspersoner økte artenimoleksponeringen med 43 % ved samtidig inntak av et fettriikt/kaloririkt måltid.

Piperakin, en svært lipofil forbindelse, absorberes langsomt. Hos mennesker har piperakin en T_{max} på ca. 5 timer etter enkeltdose og gjentatt dosering. Hos pasienter var gjennomsnittlig C_{max} (CV %) og AUC_{0-24} (observert etter første dose av Eurartesim) henholdsvis 179 (62 %) ng/ml og 1679 (47 %) ng/ml*time. På grunn av langsom eliminasjon akkumuleres piperakin i plasma etter gjentatte doser med en akkumuleringsfaktor på ca. 3. Piperakins farmakokinetikkparametre ble funnet å være like hos friske forsøkspersoner av asiatisk og kaukasisk opphav. Derimot var piperakins maksimale plasmakonsentrasjon siste behandlingsdag med Eurartesim høyere hos kvinner enn hos menn, med en forskjell på 30 til 50 %.

Hos friske forsøkspersoner økte piperakineksponeringen ca. 3 ganger ved samtidig inntak av et fettriikt/kaloririkt måltid. Denne farmakokinetiske effekten ledsages av en økt effekt på forlengelse av QT-tiden. Eurartesim bør derfor tas med vann minst 3 timer etter siste matinntak, og mat må ikke inntas før 3 timer etter hver dose (se pkt. 4.2).

Distribusjon

Både piperakin og artemimol bindes i høy grad til humane plasmaproteiner: proteinbinding observert i *in vitro*-studier var 44–93 % for artemimol og >99 % for piperakin. Videre synes piperakin og artemimol, basert på *in vitro*- og *in vivo*-data fra dyr, å akkumuleres i røde blodceller.

Artemimol ble observert å ha lite distribusjonsvolum hos mennesker (0,8 l/kg, CV 35,5 %). Farmakokinetikkparametre observert for piperakin hos mennesker indikerer at dette virkestoffet har et stort distribusjonsvolum (730 l/kg, CV 37,5 %).

Biotransformasjon

Artemimol omdannes hovedsakelig til α -artemimol- β -glukuronid (α -artemimol-G). Studier med humane levermikrosomer har vist at artemimol metaboliseres av UDP-glukuronosyltransferase (UGT1A9 og UGT2B7) til α -artemimol-G uten cytokrom P450-mediert metabolisme. *In vitro* legemiddelinteraksjonsstudier har vist at artemimol er en CYP1A2-hemmer, og det er derfor potensiale for at artemimol øker plasmakonsentrasjonen av CYP1A2-substrater (se pkt. 4.5).

In vitro-studier av metabolisme har vist at piperakin metaboliseres i humane leverceller (ca. 85 % gjenværende piperakin etter 2 timers inkubering ved 37 °C). Piperakin ble hovedsakelig metabolisert av CYP3A4 og i mindre grad av CYP2C9 og CYP2C19. Piperakin ble funnet å være en hemmer av CYP3A4 (også på en tidsavhengig måte) og i mindre grad av CYP2C19, mens det stimulerte CYP2E1-aktivitet.

Det ble ikke observert påvirkning av piperakins metabolittprofil i humane leverceller når piperakin ble inkubert sammen med artemimol. Piperakins hovedmetabolitter var et spaltningsprodukt av karboksylsyre og et mono-N-oksideret produkt.

I kliniske studier ble piperakin funnet å være en svak hemmer av CYP3A4-enzym mens sterke hemmere av CYP3A4-aktivitet medførte en svak hemming av piperakins metabolisme (se pkt. 4.5).

Eliminasjon

Artemimols eliminasjonshalveringstid er ca. 1 time. Gjennomsnittlig oral clearance hos voksne pasienter med malaria var 1,34 l/time/kg. Gjennomsnittlig oral clearance var litt høyere hos pediatriske pasienter, men forskjellen var liten (<20 %). Artemimol elimineres ved metabolisme (hovedsakelig glukurokonjugering). Hos friske forsøkspersoner ble clearance funnet å være litt lavere hos kvinner enn hos menn. Data vedrørende artemimolutskillelse hos mennesker er begrensede, men det er rapportert i litteraturen at utskillelse av uendret virkestoff i human urin og fæces er ubetydelig for artemisininderivater.

Piperakins eliminasjonshalveringstid er ca. 22 dager hos voksne pasienter og ca. 20 dager hos pediatriske pasienter. Gjennomsnittlig oral clearance var 2,09 l/time/kg hos voksne pasienter med malaria og 2,43 l/time/kg hos pediatriske pasienter. På grunn av den lange eliminasjonshalveringstiden akkumuleres piperakin etter gjentatt dosering.

Dyrestudier har vist at radiomerket piperakin utskilles via galle, med ubetydelig urinutskillelse.

Farmakokinetikk hos spesielle pasientpopulasjoner

Det er ikke utført spesifikke farmakokinetikkstudier med pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon eller eldre personer.

I en pediatrisk farmakokinetikkstudie og basert på et svært lite prøvemateriale, ble det observert små forskjeller i artemimols farmakokinetikk mellom den pediatriske og voksne populasjonen.

Gjennomsnittlig clearance (1,45 l/time/kg) var litt høyere hos pediatriske pasienter enn hos voksne pasienter (1,34 l/time/kg), mens gjennomsnittlig distribusjonsvolum hos pediatriske pasienter (0,705 l/kg) var mindre enn hos voksne (0,801 l/kg).

Denne sammenligningen viste også at hastighetskonstanten for piperakinabsorpsjon og terminal halveringstid hos barn var hovedsakelig omtrent som hos voksne. Tilsynelatende clearance var høyere

(1,30 mot 1,14 l/time/kg) og tilsynelatende totalt distribusjonsvolum var mindre hos den pediatriske populasjonen (623 mot 730 l/kg).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Generell toksisitet

Litteratordata vedrørende kronisk toksisitet av piperakin hos hunder og aper indikerer en viss levertoksisitet og lett, reversibel reduksjon i totalt antall hvite blodceller og nøytrofiler.

De viktigste prekliniske sikkerhetsfunnene etter gjentatt dosering var makrofaginfiltrasjon av intracytoplasmatisk basofilt granulært materiale forenlig med fosfolipidose og degenerative skader i flere organer og vev. Disse bivirkningene ble sett hos dyr ved eksponeringsnivåer tilsvarende kliniske eksponeringsnivåer og har mulig relevans for klinisk bruk. Det er ikke kjent om disse toksiske effektene er reversible.

Artemimol og piperakin var ikke gentoksiske/klastogene basert på *in vitro*- og *in vivo*-testing.

Ingen karsinogenitetsstudier er utført.

Artemimol gir embryoletalitet og teratogenitet hos rotter og kaniner.

Piperakin ga ikke misdannelser rotter og kaniner. I en studie av perinatal og postnatal utvikling (segment III) hos hunnrotter behandlet med 80 mg/kg, hadde noen dyr forsinket fødsel som induserte neonatal mortalitet. Hos hunner som fødte normalt var utvikling, atferd og vekst hos overlevende avkom normal etter eksponering *in utero* eller via melk.

Ingen studier av reproduksjonstoksisitet er utført med kombinasjonen av artemimol og piperakin.

Toksisitet i sentralnervesystemet (CNS)

Det er potensiale for nevrotoksisitet av artemisininderivater hos mennesker og dyr, som er sterkt knyttet til dose, administrasjonsvei og formulering av ulike artemimol-prodruks. Hos mennesker kan potensiell nevrotoksisitet av oralt administrert artemimol anses svært usannsynlig, gitt artemimols høye clearance og korte eksponering (3 dagers behandling for malariapasienter). Det var ingen holdepunkter for artemimolinduserte skader i spesifikke kjerner hos rotter eller hunder, selv ved letal dose.

Kardiovaskulær toksisitet

Påvirkning av blodtrykk og PR- og QRS-tid ble observert ved høye piperakindoser. Den viktigste potensielle hjertepåvirkningen var knyttet til overledning.

I hERG-testen var IC₅₀ 0,15 µmol for piperakin og 7,7 µmol for artemimol. Kombinasjonen av artemimol og piperakin gir ikke større hERG-hemming enn enkeltkomponentene.

Fototoksisitet

Det er ingen fototoksisitetsproblemer med artemimol da det ikke absorberer i området 290–700 nm. Piperakin har en absorpsjonstopp på 352 nm. Da piperakin finnes i huden (ca. 9 % hos upigmenterte rotter og kun 3 % hos pigmenterte rotter), ble det observert svake fototoksisitetsreaksjoner (hevelse og erytem) 24 timer etter oral behandling av mus eksponert for UV-stråling.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne

Stivelse, pregelatinisert

Dekstrin

Hypromellose (E464)

Krysskarmellosenatrium
Magnesiumstearat (E572)

Filmdrasjering

Hypromellose (E464)
Titandioksid (E171)
Makrogol 400

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Eurartesim tabletter er pakket i blisterpakninger av PVC/PVDC/aluminium inneholdende 3 tabletter.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

Tlf: +39 051 6489602
Faks: +39 051 388689
E-post: antonietta.pazardjiklian@alfasigma.com

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/716/005

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 27. oktober 2011
Dato for siste fornyelse: 09. september 2016

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Eurartesim 320 mg/40 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 320 mg piperakintetrafosfat (som tetrahydrat, PQP) og 40 mg artemimol.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett).

Hvit, avlang, bikonveks, filmdrasjert tablett (dimensjon 16x8 mm / tykkelse 5,5 mm) med delestrek og merket på én side med to “σ”-symboler.

Tabletten kan deles i like doser.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Eurartesim er indisert til behandling av ukomplisert *Plasmodium falciparum*-malaria hos voksne, ungdom, barn og spedbarn fra 6 måneder som veier minst 5 kg.

Offentlige retningslinjer vedrørende hensiktsmessig bruk av malariamidler må tas med i vurderingen, inkludert opplysninger om prevalens av resistens overfor artemimol/piperakin i den geografiske regionen hvor infeksjonen ble ervervet (se pkt. 4.4).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Eurartesim skal gis over tre påfølgende dager, totalt tre doser, og bør tas på samme tid hver dag.

Dosering bør baseres på kroppsvekt som vist i tabellen under:

Kroppsvekt (kg)	Døgndose (mg)		Tablettstyrke og antall tabletter per dose
	PQP	Artemimol	
5 til <7	80	10	½ x 160 mg / 20 mg tablett
7 til <13	160	20	1 x 160 mg / 20 mg tablett
13 til <24	320	40	1 x 320 mg / 40 mg tablett
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*	1280	160	4 x 320 mg / 40 mg tabletter

* se pkt. 5.1

Hvis en pasient kaster opp innen 30 minutter etter inntak av Eurartesim, skal hele dosen gis på nytt, og hvis en pasient kaster opp innen 30–60 minutter, skal halve dosen gis på nytt. Ny dosering med Eurartesim bør ikke forsøkes mer enn én gang. Hvis andre dose kastes opp bør alternativ malariabehandling startes.

Hvis en dose glemmes, skal den tas så snart dette oppdages og den anbefalte doseringen skal deretter fortsettes til hele behandlingkuren er fullført.

Det finnes ingen data for en ytterligere behandlingstur.

Det skal ikke gis mer enn to kurer med Eurartesim i løpet av 12 måneder (se pkt. 4.4 og 5.3).

En ytterligere kur med Eurartesim bør ikke gis før 2 måneder etter første kur, på grunn av den lange halveringstiden til piperakin (se pkt. 4.4 og 5.2).

Spesielle populasjoner

Eldre

Kliniske studier av Eurartesim tabletter inkluderte ikke pasienter over 65 år, og det kan derfor ikke gis doseringsanbefalinger. På grunn av mulig aldersrelatert fall i lever- og nyrefunksjon, samt fare for hjertelidelser (se pkt. 4.3 og 4.4), bør det utvises forsiktighet hvis preparatet gis til eldre.

Nedsatt lever- og nyrefunksjon

Eurartesim er ikke undersøkt hos forsøkspersoner med moderat eller alvorlig nyre- eller leverinsuffisiens. Det bør derfor utvises forsiktighet ved bruk av Eurartesim hos disse pasientene (se pkt. 4.4).

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av Eurartesim hos spedbarn under 6 måneder og hos barn som veier under 5 kg har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data for disse pediatrike undergruppene.

Administrasjonsmåte

Eurartesim skal tas oralt med vann uten mat.
Hver dose bør tas minst 3 timer etter siste matinntak.
Mat bør ikke inntas før 3 timer etter hver dose.

Til pasienter som ikke kan svelge tablettene, som spedbarn og små barn, kan Eurartesim knuses og blandes med vann. Blandingen må brukes umiddelbart etter tillaging.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Alvorlig malaria i henhold til WHO-definisjonen.
- Familiebakgrunn med plutselig dødsfall eller medfødt forlengelse av QTc-tiden.
- Kjent medfødt forlengelse av QTc-tiden eller klinisk tilstand som forlenger QTc-tiden.
- Tidligere symptomatisk hjertearytmi, klinisk relevant bradykardi.
- Hjertetilstander som disponerer for arytmi som alvorlig hypertensjon, venstre ventrikelhypertrofi (inkludert hypertrof kardiomyopati) eller stuvningssvikt med påfølgende redusert venstre ventrikkels ejsjonsfraksjon.
- Elektrolyttforstyrrelser, særlig hypokalemi, hypokalsemi eller hypomagnesemi.

- Bruk av legemidler som forlenger QTc-tiden. Disse omfatter (men er ikke begrenset til):
 - Antiarytmika (f.eks. amiodaron, disopyramid, dofetilid, ibutilid, prokainamid, kinidin, hydrokinidin, sotalol)
 - Antipsykotika (f.eks. fentiaziner, sertindol, sultoprid, klorpromazin, haloperidol, mesoridazin, pimozid og tioridazin), antidepressiva
 - Visse antimikrobielle legemidler, inkludert legemidler i følgende grupper:
 - makrolider (f.eks. erytromycin, klaritromycin)
 - fluorokinoloner (f.eks. moksifloksacin, sparfloksacin)
 - imidazol- og triazolantimykotika
 - samt pentamidin og sakonavir
 - Visse ikke-sederende antihistaminer (f.eks. terfenadin, astemizol, mizolastin)
 - Cisaprid, droperidol, domperidon, bepridil, difemanil, probukol, levometadyl, metadon, vinkaalkaloïder, arsenetrioksid
- Nyelig behandling med legemidler som forlenger QTc-tiden og fortsatt kan være i sirkulasjon når behandling med Eurartesim startes (f.eks. meflokin, halofantrin, lumefantrin, klorokin, kinin og andre malariamidler), basert på eliminasjonshalveringstid.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Eurartesim skal ikke brukes til behandling av alvorlig *falciparum*-malaria (se pkt. 4.3) og bør, på grunn av utilstrekkelige data, ikke brukes til behandling av malaria forårsaket av *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae* eller *Plasmodium ovale*.

Den lange halveringstiden til piperakin (ca. 22 dager) bør tas hensyn til ved oppstart av behandling med et annet malarialegemiddel som følge av behandlingssvikt eller en ny malariainfeksjon (se nedenfor og pkt. 4.3 og 4.5).

Piperakin er en svak CYP3A4-hemmer. Forsiktighet anbefales ved samtidig bruk av Eurartesim og legemidler med ulike mønstre av CYP3A4-hemming, -indusering eller -konkurranses da terapeutiske og/eller toksiske effekter av visse legemidler som gis samtidig kan påvirkes.

Piperakin er også et CYP3A4-substrat. Det ble observert en moderat økning av piperakins plasmakonsentrasjon (< 2 ganger) ved samtidig bruk av sterke CYP3A4-hemmere, noe som medfører en potensiell forverring av effekten på QTc-forlengelse (se pkt. 4.5).

Piperakineksponeringen kan også øke ved samtidig bruk av svake eller moderate CYP3A4-hemmere (f.eks. orale antikonseptiva). Det bør derfor utvises forsiktighet ved samtidig bruk av Eurartesim og enhver CYP3A4-hemmer, og EKG-overvåking bør vurderes.

På grunn av manglende farmakokinetikkdata for gjentatt dosering med piperakin bør bruk av enhver sterk CYP3A4-hemmer frarådes etter oppstart (dvs. første dose) av Eurartesim (se pkt. 4.5 og 5.2).

Eurartesim skal ikke brukes under 1. trimester av graviditeten i situasjoner hvor andre egnede og effektive malariamidler er tilgjengelige (se pkt. 4.6).

I fravær av karsinogenitetsdata, og på grunn av manglende klinisk erfaring med gjentatte behandlingsskurer hos mennesker, bør det ikke gis mer enn to kurer med Eurartesim i løpet av 12 måneder (se pkt. 4.2 og 5.3).

Påvirkning av hjerterepolarisering

I kliniske studier med Eurartesim ble det tatt begrensede EKG under behandlingen. Disse viste at QTc-forlengelse forekom hyppigere og i større grad i forbindelse med Eurartesimbehandling enn med sammenligningspreparater (se pkt. 5.1 for detaljer om sammenligningspreparater). Analyse av hjertebivirkninger i kliniske studier viste at disse ble rapportert hyppigere hos pasienter behandlet med Eurartesim enn hos pasienter behandlet med sammenligningspreparater av malariamidler (se pkt. 4.8). Før den tredje dosen av Eurartesim ble det i en av de to fase III-studiene rapportert om at 3/767 pasienter (0,4 %) hadde en QTcF-verdi på > 500 ms, kontra ingen i sammenligningsgruppen.

Eurartesims potensiale til å forlenge QTc-tiden ble undersøkt i parallellgrupper av friske forsøkspersoner som tok hver dose sammen med fett-/kaloririke (~1000 Kcal) eller fett-/kalorifattige (~400 Kcal) måltider eller i fastende tilstand. I forhold til placebo var maksimal gjennomsnittlig økning i QTcF på dag 3 med dosering med Eurartesim 45,2, 35,5 og 21,0 msek ved de respektive doseringsforholdene. QTcF-forlengelsen sett i fastende tilstand varte i 4 til 11 timer etter at siste dose var gitt på dag 3. Gjennomsnittlig QTcF-forlengelse sammenlignet med placebo falt til 11,8 msek etter 24 timer og til 7,5 msek etter 48 timer. Ingen friske forsøkspersoner dosert i fastende tilstand hadde QTcF over 480 msek eller en økning fra baseline over 60 msek. Antall forsøkspersoner med QTcF over 480 msek etter dosering med fettfattige måltider var 3/64, mens 10/64 hadde QTcF-verdier over denne grenseverdien etter dosering med fettrike måltider. Ingen forsøkspersoner hadde en QTcF-verdi over 500 msek ved noen av disse doseringsforholdene.

Det bør tas EKG så snart som mulig under behandling med Eurartesim og EKG-overvåking bør foretas hos pasienter som kan ha høyere risiko for utvikling av arytmi i forbindelse med QTc-forlengelse (se nedenfor).

Hvis klinisk relevant bør det vurderes å ta EKG hos alle pasienter før den siste av de tre daglige dosene tas og omtrent 4–6 timer etter siste dose, da faren for QTc-forlengelse kan være størst i denne perioden (se pkt. 5.2). QTc-tid over 500 msek er forbundet med uttalt risiko for potensielt livstruende ventrikkeltakyarytmi. Derfor bør pasientene som påvises å ha en slik forlengelse, EKG-overvåkes i de påfølgende 24–48 timene. Disse pasientene må ikke få en ny dose Eurartesim, og alternativ malariaterapi bør igangsettes.

Sammenlignet med voksne menn har kvinnelige pasienter og eldre pasienter lengre QTc-tider. De kan derfor være mer følsomme for effekter av QTc-forlengende legemidler som Eurartesim, slik at spesiell forsiktighet er påkrevd.

Forsinket hemolytisk anemi

Forsinket hemolytisk anemi er observert opptil én måned etter bruk av artesunat intravenøst og oral artemisininbasert kombinasjonsbehandling (ACT), inkludert rapporter som omfatter Eurartesim. Risikofaktorer kan omfatte lav alder (barn yngre enn 5 år) og tidligere behandling med artesunat intravenøst.

Pasienter og omsorgspersoner skal rådes til å være oppmerksomme på tegn og symptomer på hemolyse etter behandling, slik som blekhet, gulsott, mørk urin, feber, fatigue, kortpustethet, svimmelhet og forvirring.

Pediatrik populasjon

Spesiell forsiktighet anbefales hos små barn ved oppkast, da de lett kan få elektrolyttforstyrrelser. Det kan øke Eurartesims QT-forlengende virkning (se pkt. 4.3).

Nedsatt lever- og nyrefunksjon

Eurartesim er ikke undersøkt hos pasienter med moderat eller alvorlig nyre- eller leverinsuffisiens (se pkt. 4.2). På grunn av faren for høyere plasmakonsentrasjoner av piperakin, anbefales forsiktighet hvis Eurartesim gis til pasienter med gulsott og/eller moderat eller alvorlig nyre- eller leverinsuffisiens, og EKG og måling av kalium i blodet anbefales.

Geografisk legemiddelresistens

Legemiddelresistensmønstre for *P. falciparum* kan variere geografisk. Økt resistens hos *P. falciparum* overfor artemisininer og/eller piperakin har blitt rapportert, hovedsakelig i Sørøst-Asia. Ved bekreftet eller mistenkt tilbakefall av malarieinfeksjon etter behandling med artemimol/piperakin, skal pasienter behandles med et annet malarialegemiddel.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Eurartesim er kontraindisert hos pasienter som allerede bruker legemidler som forlenger QTc-tiden, på grunn av fare for en farmakodynamisk interaksjon som medfører en additiv effekt på QTc-tiden (se pkt. 4.3 og 4.4).

Et begrenset antall studier av farmakokinetiske legemiddelinteraksjoner er blitt utført med Eurartesim hos friske voksne forsøkspersoner. Vurdering av potensialet for legemiddelinteraksjoner er derfor basert på studier *in vivo* eller *in vitro*.

Effekt av Eurartesim på legemidler som gis samtidig

Piperakin metaboliseres av og er en hemmer av CYP3A4. Samtidig bruk av oral Eurartesim og 7,5 mg oral midazolam, et CYP3A4-markørsubstrat, medførte en liten økning (≤ 2 ganger) i eksponeringen for midazolam og dets metabolitter hos friske voksne forsøkspersoner. Denne hemmende effekten kunne ikke lenger ses én uke etter siste dose av Eurartesim. Det bør derfor utvises spesiell oppmerksomhet hvis legemidler med smal terapeutisk indeks (f.eks. antiretrovirale legemidler og ciklosporin) gis samtidig med Eurartesim.

Basert på *in vitro*-data metaboliseres piperakin til en viss grad av CYP2C19 og er også en hemmer av dette enzymet. Det har potensiale til å redusere metabolismehastigheten til andre substrater for dette enzymet, som omeprazol, med påfølgende økning i deres plasmakonsentrasjon og derfor deres toksisitet.

Piperakin har potensiale til å øke metabolismehastigheten til CYP2E1-substrater, noe som medfører redusert plasmakonsentrasjon av substrater som paracetamol eller teofyllin og anestesigassene enfluran, halotan og isofluran. Hovedkonsekvensen av denne interaksjonen kan være en reduksjon i effekten av samtidig gitte legemidler.

Artemimoladministrasjon kan medføre en liten reduksjon i CYP1A2-aktivitet. Det anbefales derfor forsiktighet hvis Eurartesim gis samtidig med legemidler som metaboliseres av dette enzymet og har en smal terapeutisk indeks, som teofyllin. Det er lite sannsynlig at eventuelle effekter varer lenger enn 24 timer etter siste inntak av artemimol.

Effekt på Eurartesim av legemidler som gis samtidig

Piperakin metaboliseres av CYP3A4 *in vitro*. Samtidig administrering av en oral enkeltdose av klaritromycin (en sterk CYP3A4-hemmermarkør) og en enkeltdose oral Eurartesim medførte en liten økning (≤ 2 ganger) i piperakineksponeringen hos friske voksne forsøkspersoner. Denne økningen i eksponering for antimalariakombinasjonen kan medføre forverring av QTc-påvirkningen (se pkt. 4.4). Det kreves derfor spesiell forsiktighet hvis Eurartesim gis til pasienter som bruker sterke CYP3A4-hemmere (f.eks. visse hiv-proteasehemmere [atazanavir, darunavir, indinavir, lopinavir, ritonavir] og verapamil), og EKG-overvåking bør vurderes på grunn av fare for høyere plasmakonsentrasjon av piperakin (se pkt. 4.4).

Enzyminduserende legemidler som rifampicin, karbamazepin, fenytoin, fenobarbital, johannesurt (*Hypericum perforatum*) kan medføre redusert plasmakonsentrasjon av piperakin. Artemimolkonsentrasjonen kan også reduseres.

Ved samtidig bruk av efavirenz, ble plasmakonsentrasjonen av piperakin redusert med 43 %. Redusert plasmakonsentrasjon av piperakin og/eller artemimol kan medføre terapeutisk svikt. Samtidig behandling med slike legemidler er derfor ikke anbefalt.

Pediatrik populasjon

Legemiddelinteraksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne. Omfanget av interaksjoner i den pediatrike populasjonen er ikke kjent. De ovennevnte interaksjonene hos voksne og advarslene i pkt. 4.4 skal tas hensyn til hos den pediatrike populasjonen.

Orale antikonseptiva

Gitt samtidig til friske kvinner hadde Eurartesim kun en minimal effekt på en oral antikonsepsjonsbehandling med østrogen/progestinkombinasjon, med en økning av absorpsjonshastigheten til etyniløstradiol (uttrykt som geometrisk gjennomsnittlig C_{max}) på ca. 28 %, men det endret ikke signifikant eksponeringen for etyniløstradiol og levonorgestrel og påvirket ikke antikonsepsjonseffekten, som vist ved tilsvarende plasmakonsentrasjon av follikkelstimulerende hormon (FSH), luteiniserende hormon (LH) og progesteron observert etter oral antikonsepsjonsbehandling med eller uten samtidig bruk av Eurartesim.

Matinteraksjon

Absorpsjon av piperakin øker i nærvær av fettrik mat (se pkt. 4.4 og 5.2), som kan øke dets påvirkning av QTc-tiden. Eurartesim bør derfor tas med kun vann som beskrevet i pkt. 4.2. Eurartesim bør ikke tas sammen med grapefruktjuice, da det kan medføre økt plasmakonsentrasjon av piperakin.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er kun begrenset (n = 3) mengde data på bruk av arteminol/piperakin under 1. trimester av graviditeten.

Basert på data fra dyrestudier mistenkes Eurartesim å forårsake alvorlige fødselsdefekter ved bruk i første trimester av graviditet (se pkt. 4.4 og 5.3). Reproduksjonsstudier med artemisininderivater har vist teratogent potensial med økt risiko tidlig i drektigheten (se pkt. 5.3). Piperakin var ikke teratogent hos rotte eller kanin.

Eurartesim skal derfor ikke brukes under 1. trimester av graviditeten i situasjoner hvor andre egnede og effektive malariamidler er tilgjengelige (se pkt. 4.4).

En stor mengde data (utfallet av mer enn 3000 graviditeter) på bruk av arteminol/piperakin under 2. og 3. trimester indikerer ikke føtotoksisitet. I perinatale og postnatale studier med rotter var piperakin forbundet med fødselskomplikasjoner. Det var imidlertid ingen forsinket neonatal utvikling etter eksponering *in utero* eller via melk (se pkt. 5.3).

Følgelig, dersom Eurartesim er bedre egnet for en gravid kvinne enn andre artemisininbaserte kombinasjonsbehandlinger hvor det foreligger mer erfaring (eller sulfadoksin-pyrimetamin), kan Eurartesim brukes under 2. og 3. trimester.

Amming

Data fra dyrestudier indikerer utskillelse av piperakin i morsmelk, men data for mennesker er ikke tilgjengelige. Kvinner som bruker Eurartesim bør ikke amme under behandlingen.

Fertilitet

Det er ingen spesifikke data vedrørende effekt av piperakin på fertilitet, men hittil er det ikke rapportert bivirkninger ved klinisk bruk. Data fra dyrestudier gir også holdepunkter for at fertilitet hos hunner eller hanner ikke påvirkes av arteminol.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Bivirkningsdata innhentet i kliniske studier indikerer at Eurartesim ikke har noen påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner etter at pasienten er restituert etter den akutte infeksjonen.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofil

Eurartesims sikkerhet er undersøkt i to åpne fase III-studier med 1239 pediatrike pasienter under 18 år og 566 voksne pasienter >18 år behandlet med Eurartesim.

I en randomisert studie hvor 767 voksne og barn med ukomplisert *P. falciparum*-malaria ble eksponert for Eurartesim, ble 25 % av forsøkspersonene ansett å ha hatt en bivirkning av Eurartesim. Det forekom ingen enkeltbivirkninger med insidens ≥ 5 %. De hyppigste bivirkningene observert med en insidens $\geq 1,0$ % var: Hodepine (3,9 %), forlenget QTc på elektrokardiogram (3,4 %), *P. falciparum*-infeksjon (3,0 %), anemi (2,8 %), eosinofili (1,7 %), redusert hemoglobin (1,7 %), sinustakykardi (1,7 %), asteni (1,6 %), [redusert] hematokrit (1,6 %), feber (1,5 %), redusert antall røde blodceller (1,4 %). Totalt 6 (0,8 %) av forsøkspersonene hadde alvorlige bivirkninger i studien.

I en annen randomisert studie ble 1038 barn i alderen 6 måneder til 5 år eksponert for Eurartesim, og 71 % av forsøkspersonene ble vurdert å ha hatt en bivirkning. Følgende bivirkninger ble observert med en insidens $\geq 5,0$ %: Hoste (32 %), feber (22,4 %), influensa (16,0 %), *P. falciparum*-infeksjon (14,1 %), diaré (9,4 %), oppkast (5,5 %) og anoreksi (5,2 %). Totalt 15 (1,5 %) forsøkspersoner hadde alvorlige bivirkninger i studien.

Bivirkningstabell

I tabellene under er bivirkningene presentert etter organklassesystem og rangert etter frekvens. Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad, ved hjelp av følgende konvensjon: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Tabellen i dette avsnittet er kun for voksne pasienter. En tilsvarende tabell for pediatriske pasienter er presentert i det spesifikke avsnittet nedenfor.

Frekvens av bivirkninger hos voksne pasienter som deltok i kliniske studier med Eurartesim og data etter markedsføring:

Organklassesystem	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige
Infeksiøse og parasittære sykdommer		<i>P. falciparum</i> -infeksjon	Luftveisinfeksjon Influensa
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Anemi	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer			Anoreksi
Nevrologiske sykdommer		Hodepine	Kramper Svimmelhet
Hjertesykdommer		QTc-forlengelse Takykardi	Ledningsforstyrrelser i hjertet Sinusarytmi Bradykardi
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum			Hoste
Gastrointestinale sykdommer			Oppkast Diaré Kvalme Abdominale smerter
Sykdommer i lever og galleveier			Hepatitt Hepatocellulær skade Hepatomegali Unormale leverfunksjonsprøver
Hud- og underhudssykdommer			Kløe
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett			Artralgi Myalgi

Organklassesystem	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Asteni Feber	

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Bivirkningene registrert med Eurartesim var vanligvis lette og de fleste var ikke alvorlige. Reaksjoner som hoste, feber, hodepine, *P. falciparum*-infeksjon, anemi, asteni, anoreksi og de observerte endringene i blodcelleparametre samsvarer med de som forventes hos pasienter med akutt malaria. Effekten på QTc-forlengelsen ble observert på dag 2 og hadde opphørt innen dag 7 (neste tidspunkt EKG ble tatt).

Pediatrik populasjon

En tabelloversikt over frekvensen av bivirkningene hos pediatrike pasienter er presentert under. Mesteparten av den pediatrike erfaringen kommer fra afrikanske barn i alderen 6 måneder til 5 år.

Frekvens av bivirkninger hos pediatrike pasienter som deltok i kliniske studier med Eurartesim:

Organklassesystem	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Influensa <i>P. falciparum</i> -infeksjon	Luftveisinfeksjon Øreinfeksjon	
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Trombocytopeni Leukopeni/nøytropeni Leukocytose (ikke klassifisert annet sted) Anemi	Trombocytemi Forstørret milt Lymfadenopati Hypokromasi
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Anoreksi	
Nevrologiske sykdommer			Kramper Hodepine
Øyesykdommer		Konjunktivitt	
Hjertesykdommer		QT/QTc-forlengelse Uregelmessig hjertefrekvens	Ledningsforstyrrelser i hjertet Hjertelyder
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Hoste		Rhinoré Epistakse
Gastrointestinale sykdommer		Oppkast Diaré Abdominale smerter	Stomatitt Kvalme
Sykdommer i lever og galleveier			Hepatitt Hepatomegali Unormale leverfunksjonsprøver Gulsott
Hud- og underhudssykdommer		Dermatitt Utslett	Akantose Kløe
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett			Artralgi
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Feber	Asteni	

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

I kliniske studier fikk ni pasienter det doble av kumulativ tiltenkt dose av Eurartesim. Sikkerhetsprofilen hos disse pasientene var ikke annerledes enn hos pasienter som fikk anbefalt dose, og ingen pasienter rapporterte SAEer.

Ved mistenkt overdosering bør det gis symptomatisk og støttende behandling etter behov, inkludert EKG-overvåking på grunn av fare for QTc-forlengelse (se pkt. 4.4).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Protozomidler, malariamidler, artemisinin og derivater, kombinasjoner, ATC-kode: P01BF05

Farmakodynamiske effekter

Det kan oppnås høy artenimolkonsentrasjon i parasittholdige erythrocytter. Dets endoperoksidbro antas å være essensiell for effekten mot malaria ved å gi skader i parasittmembransystemer forårsaket av frie radikaler, inkludert:

- Hemming av *falciparums* sarkoplasmatiske-endoplasmatiske retikulum kalsium-ATPase.
- Påvirkning av mitokondrienes elektrontransport.
- Påvirkning av parasittære transportproteiner.
- Forstyrrelse av parasittære mitokondriefunksjon.

Den eksakte virkningsmekanismen til piperakin er ukjent, men den gjenspeiler trolig klorokins, en nær strukturanalog. Klorokin bindes til toksisk hem (fra pasientens hemoglobin) i malariaparasitten, og hindrer detoksifisering av dette via et polymeriseringstrinn.

Piperakin er et bisquinolin og denne gruppen har vist god effekt mot malaria forårsaket av klorokinresistente *Plasmodium*-stammer *in vitro*. Den omfangsrrike bisquinolonstrukturen kan være viktig for aktivitet overfor klorokinresistente stammer og kan virke via følgende mekanismer:

- Hemming av transportproteiner som pumper ut klorokin fra parasittens næringsvakuole.
- Hemming av hemnedbrytningsveier i parasittens næringsvakuole.

Piperakinresistens (ved bruk som monoterapi) er rapportert.

Effekt og sikkerhet av Eurartesim er undersøkt i to store åpne, randomiserte kliniske studier:

Studie DM040010 ble gjennomført hos asiatiske voksne og pediatriske pasienter med ukomplisert *P. falciparum*-malaria. Eurartesimbehandling ble sammenlignet med artesunat + meflokin (AS + MQ). Primært endepunkt var PCR-korrigert kureringsgrad ved dag 63.

Studie DM040011 ble gjennomført hos afrikanske pediatriske pasienter med ukomplisert *P. falciparum*-malaria. Eurartesimbehandling ble sammenlignet med artemeter + lumefantrin (A + L). Primært endepunkt var PCR-korrigert kureringsgrad ved dag 28.

Resultater for det primære endepunktet i modifiserte “intent to treat” (m-ITT) populasjoner (definert som alle randomiserte pasienter som fikk minst én dose studiemedisin, med unntak av pasienter som av ukjent årsak ikke var mulige å følge opp) var som følger:

Studie	PCR-korrigert kureringsgrad (m-ITT)			
	Eurartesim	AS + MQ	A + L	95 % tosidig CI for behandlingsforskjell (Eurartesim – sammenligningspreparat), p-verdi
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 tilfelle bekreftet resultatene at Eurartesim ikke var dårligere enn sammenligningspreparatet. I begge studier var reell grad av behandlingssvikt under effektgrensen på 5 % fastsatt av WHO.

Aldersspesifikk PCR-korrigert kureringsgrad i m-ITT-populasjonene er presentert i tabellen under for henholdsvis den asiatiske og afrikanske studien:

Studie	PCR-korrigert kureringsgrad (m-ITT)			
	Eurartesim	AS + MQ	A + L	95 % tosidig CI for behandlingsforskjell (Eurartesim – sammenligningspreparat), p-verdi
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 fordi eksakt CI ikke kunne beregnes

I det europeiske sikkerhetsregisteret ble 25 pasienter som veide ≥ 100 kg (område 100 - 121 kg) behandlet med 4 tabletter 320/40 mg PQP/artenimol i 3 dager. Tjueto av disse pasientene ble vist å være parasittfrie ved siste mikroskopianalyse av blodprøven; tre pasienter fullførte ikke parasittologisk blodanalyse. Alle pasientene ble klinisk kurert.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikkprofilene til artenimol og piperakin er undersøkt i dyremodeller og i forskjellige humane populasjoner (friske forsøkspersoner, voksne pasienter og pediatriske pasienter).

Absorpsjon

Artenimol absorberes svært raskt. T_{max} er ca. 1–2 timer etter enkeltdose og gjentatt dosering. Hos pasienter var gjennomsnittlig C_{max} (CV %) og AUC_{INF} for artenimol (observert etter første dose av Eurartesim) henholdsvis 752 (47 %) ng/ml og 2002 (45 %) ng/ml*time.

Artenimols biotilgjengelighet synes å være høyere hos malariapasienter enn hos friske forsøkspersoner, muligens fordi malaria i seg selv påvirker artenimolomsetningen. Dette kan

gjenspeile malariarelatert nedsatt leverfunksjon som gir økt artemimolbiotilgjengelighet (reduksjon av first pass-effekt i lever) uten å påvirke tilsynelatende eliminasjonshalveringstid, som begrenses av absorpsjonshastigheten. Hos friske menn i fastende tilstand var gjennomsnittlig C_{max} og AUC_{INF} for artemimol henholdsvis 180-252 ng/ml og 516-684 ng/ml*time.

Systemisk artemimoleksponering var noe lavere etter siste dose av Eurartesim (inntil 15 % lavere enn etter første dose). Artemimols farmakokinetikkparametre ble funnet å være like hos friske forsøkspersoner av asiatisk og kaukasisk opphav. Derimot ble systemisk artemimoleksponering siste behandlingsdag funnet å være høyere hos kvinner enn hos menn, med en forskjell innenfor 30 %.

Hos friske forsøkspersoner økte artemimoleksponeringen med 43 % ved samtidig inntak av et fettriikt/kaloririkt måltid.

Piperakin, en svært lipofil forbindelse, absorberes langsomt. Hos mennesker har piperakin en T_{max} på ca. 5 timer etter enkelt dose og gjentatt dosering. Hos pasienter var gjennomsnittlig C_{max} (CV %) og AUC_{0-24} (observert etter første dose av Eurartesim) henholdsvis 179 (62 %) ng/ml og 1679 (47 %) ng/ml*time. På grunn av langsom eliminering akkumuleres piperakin i plasma etter gjentatte doser med en akkumuleringsfaktor på ca. 3. Piperakins farmakokinetikkparametre ble funnet å være like hos friske forsøkspersoner av asiatisk og kaukasisk opphav. Derimot var piperakins maksimale plasmakonsentrasjon siste behandlingsdag med Eurartesim høyere hos kvinner enn hos menn, med en forskjell på 30 til 50 %.

Hos friske forsøkspersoner økte piperakineksponeringen ca. 3 ganger ved samtidig inntak av et fettriikt/kaloririkt måltid. Denne farmakokinetiske effekten ledsages av en økt effekt på forlengelse av QT-tiden. Eurartesim bør derfor tas med vann minst 3 timer etter siste matinntak, og mat må ikke inntas før 3 timer etter hver dose (se pkt. 4.2).

Distribusjon

Både piperakin og artemimol bindes i høy grad til humane plasmaproteiner: proteinbinding observert i *in vitro*-studier var 44–93 % for artemimol og >99 % for piperakin. Videre synes piperakin og artemimol, basert på *in vitro*- og *in vivo*-data fra dyr, å akkumuleres i røde blodceller.

Artemimol ble observert å ha lite distribusjonsvolum hos mennesker (0,8 l/kg, CV 35,5 %). Farmakokinetikkparametre observert for piperakin hos mennesker indikerer at dette virkestoffet har et stort distribusjonsvolum (730 l/kg, CV 37,5 %).

Biotransformasjon

Artemimol omdannes hovedsakelig til α -artemimol- β -glukuronid (α -artemimol-G). Studier med humane levermikrosomer har vist at artemimol metaboliseres av UDP-glukuronosyltransferase (UGT1A9 og UGT2B7) til α -artemimol-G uten cytokrom P450-mediert metabolisme. *In vitro* legemiddelinteraksjonsstudier har vist at artemimol er en CYP1A2-hemmer, og det er derfor potensiale for at artemimol øker plasmakonsentrasjonen av CYP1A2-substrater (se pkt. 4.5).

In vitro-studier av metabolisme har vist at piperakin metaboliseres i humane leverceller (ca. 85 % gjenværende piperakin etter 2 timers inkubering ved 37 °C). Piperakin ble hovedsakelig metabolisert av CYP3A4 og i mindre grad av CYP2C9 og CYP2C19. Piperakin ble funnet å være en hemmer av CYP3A4 (også på en tidsavhengig måte) og i mindre grad av CYP2C19, mens det stimulerte CYP2E1-aktivitet.

Det ble ikke observert påvirkning av piperakins metabolittprofil i humane leverceller når piperakin ble inkubert sammen med artemimol. Piperakins hovedmetabolitter var et spaltningsprodukt av karboksylsyre og et mono-N-oksidert produkt.

I kliniske studier ble piperakin funnet å være en svak hemmer av CYP3A4-enzym mens sterke hemmere av CYP3A4-aktivitet medførte en svak hemming av piperakins metabolisme (se pkt. 4.5).

Eliminasjon

Artenimols eliminasjonshalveringstid er ca. 1 time. Gjennomsnittlig oral clearance hos voksne pasienter med malaria var 1,34 l/time/kg. Gjennomsnittlig oral clearance var litt høyere hos pediatrike pasienter, men forskjellen var liten (<20 %). Artenimol elimineres ved metabolisme (hovedsakelig glukurokonjugering). Hos friske forsøkspersoner ble clearance funnet å være litt lavere hos kvinner enn hos menn. Data vedrørende artemimolutskillete hos mennesker er begrensede, men det er rapportert i litteraturen at utskillete av uendret virkestoff i human urin og fæces er ubetydelig for artemisininderivater.

Piperakins eliminasjonshalveringstid er ca. 22 dager hos voksne pasienter og ca. 20 dager hos pediatrike pasienter. Gjennomsnittlig oral clearance var 2,09 l/time/kg hos voksne pasienter med malaria og 2,43 l/time/kg hos pediatrike pasienter. På grunn av den lange eliminasjonshalveringstiden akkumuleres piperakin etter gjentatt dosering.

Dyrestudier har vist at radiomerket piperakin utskilletes via galle, med ubetydelig urinutskillete.

Farmakokinetikk hos spesielle pasientpopulasjoner

Det er ikke utført spesifikke farmakokinetikkstudier med pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon eller eldre personer.

I en pediatrik farmakokinetikkstudie og basert på et svært lite prøvemateriale, ble det observert små forskjeller i artemimols farmakokinetikk mellom den pediatrike og voksne populasjonen. Gjennomsnittlig clearance (1,45 l/time/kg) var litt høyere hos pediatrike pasienter enn hos voksne pasienter (1,34 l/time/kg), mens gjennomsnittlig distribusjonsvolum hos pediatrike pasienter (0,705 l/kg) var mindre enn hos voksne (0,801 l/kg).

Denne sammenligningen viste også at hastighetskonstanten for piperakinabsorpsjon og terminal halveringstid hos barn var hovedsakelig omtrent som hos voksne. Tilsynelatende clearance var høyere (1,30 mot 1,14 l/time/kg) og tilsynelatende totalt distribusjonsvolum var mindre hos den pediatrike populasjonen (623 mot 730 l/kg).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Generell toksisitet

Litteraturdata vedrørende kronisk toksisitet av piperakin hos hunder og aper indikerer en viss levertoksisitet og lett, reversibel reduksjon i totalt antall hvite blodceller og nøytrofiler.

De viktigste prekliniske sikkerhetsfunnene etter gjentatt dosering var makrofaginfiltrasjon av intracytoplasmatisk basofilt granulært materiale forenlig med fosfolipidose og degenerative skader i flere organer og vev. Disse bivirkningene ble sett hos dyr ved eksponeringsnivåer tilsvarende kliniske eksponeringsnivåer og har mulig relevans for klinisk bruk. Det er ikke kjent om disse toksiske effektene er reversible.

Artemimol og piperakin var ikke gentoksiske/klastogene basert på *in vitro*- og *in vivo*-testing.

Ingen karsinogenitetsstudier er utført.

Artemimol gir embryoletalitet og teratogenitet hos rotter og kaniner.

Piperakin ga ikke misdannelser rotter og kaniner. I en studie av perinatal og postnatal utvikling (segment III) hos hunnrotter behandlet med 80 mg/kg, hadde noen dyr forsinket fødsel som induserte neonatal mortalitet. Hos hunner som fødte normalt var utvikling, atferd og vekst hos overlevende avkom normal etter eksponering *in utero* eller via melk.

Ingen studier av reproduksjonstoksisitet er utført med kombinasjonen av artemimol og piperakin.

Toksisitet i sentralnervesystemet (CNS)

Det er potensiale for nevrotoksisitet av artemisininderivater hos mennesker og dyr, som er sterkt knyttet til dose, administrasjonsvei og formulering av ulike artemimol-prodrugs. Hos mennesker kan potensiell nevrotoksisitet av oralt administrert artemimol anses svært usannsynlig, gitt artemimols høye clearance og korte eksponering (3 dagers behandling for malariapasienter). Det var ingen holdepunkter for artemimolinduserte skader i spesifikke kjerner hos rotter eller hunder, selv ved letal dose.

Kardiovaskulær toksisitet

Påvirkning av blodtrykk og PR- og QRS-tid ble observert ved høye piperakindoser. Den viktigste potensielle hjertepåvirkningen var knyttet til overledning.

I hERG-testen var IC₅₀ 0,15 µmol for piperakin og 7,7 µmol for artemimol. Kombinasjonen av artemimol og piperakin gir ikke større hERG-hemming enn enkeltkomponentene.

Fototoksisitet

Det er ingen fototoksisitetsproblemer med artemimol da det ikke absorberer i området 290–700 nm. Piperakin har en absorpsjonstopp på 352 nm. Da piperakin finnes i huden (ca. 9 % hos upigmenterte rotter og kun 3 % hos pigmenterte rotter), ble det observert svake fototoksisitetsreaksjoner (hevelse og erytem) 24 timer etter oral behandling av mus eksponert for UV-stråling.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne

Stivelse, pregelatinisert
Dekstrin
Hypromellose (E464)
Krysskarmellosenatrium
Magnesiumstearat (E572)

Filmdrasjering

Hypromellose (E464)
Titandioksid (E171)
Makrogol 400

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Eurartesim tabletter er pakket i blisterpakninger av PVC/PVDC/aluminium inneholdende 3, 6, 9, 12, 270 eller 300 tabletter.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

Tlf: +39 051 6489602

Faks: +39 051 388689

E-post: antonietta.pazardjiklian@alfasigma.com

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (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 MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 27. oktober 2011

Dato for siste fornyelse: 09. september 2016

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Alfasigma S.p.A.
Via Pontina Km 30.40
IT-00071 Pomezia (RM)
Italia

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

Hvis innsendelse av en PSUR og oppdateringen av en RMP faller på samme tidspunkt, kan de sendes inn samtidig.

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Innehaveren av markedsføringstillatelsen bør sørge for at alle leger som forventes å foreskrive eller anvende Eurartesim får tildelt en utdanningspakke for helsepersonell som inneholder følgende:

- Preparatomtalen
- Pakningsvedlegget
- Informasjonsbrosjyren for leger inklusive listen over kontraindikasjoner ved bruk og kontraindiserte samtidige legemidler

Informasjonsbrosjyren for leger skal inneholde følgende viktige informasjon:

- Eurartesim kan forårsake forlengelse av QTc-intervallet som kan føre til potensielt livstruende arytmier.

- Absorpsjon av piperakin økes ved inntak av mat og derfor bør pasientene tilrådes å ta tablettene med vann, på fastende mage, minst tre timer etter det siste måltidet for å redusere risikoen for forlengelse av QTc-intervallet. Ingen mat må inntas innen tre timer etter hver dose.
- Eurartesim er kontraindisert hos pasienter med alvorlig malaria i henhold til WHO's definisjon og hos pasienter med tidligere kliniske tilstander som kan føre til forlengelse av QTc-intervallet samt hos pasienter som tar legemidler som er kjente for å forlenge QTc-intervallet.
- Anbefalinger for EKG-monitorering.
- Formålet med og anvendelsen av listen over kontraindikasjoner ved bruk og kontraindiserte samtidige legemidler.
- Det finnes en potensiell risiko for teratogenitet og derfor bør ikke Eurartesim brukes i 1. trimester av graviditeten i situasjoner der andre egnede og effektive malarialegemidler er tilgjengelige.
- Behovet for å underrette pasienter om viktige risikoer assosiert med behandling med Eurartesim og egnede forsiktighetsregler ved bruk av legemidlet.
- Pasienter skal oppfordres til å kontakte lege angående bivirkninger og leger/apotekpersonell bør rapportere mistenkte bivirkninger av Eurartesim, spesielt de assosiert med QT-forlengelse.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**YTTERESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Eurartesim 160 mg/20 mg filmdrasjerte tabletter
piperakintetrafosfat/artenimol

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 160 mg piperakintetrafosfat (som tetrahydrat) og 20 mg artenimol.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

3 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Tas minst 3 timer før eller etter mat.

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Eurartesim

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC: {nummer} [produktkode]

SN: {nummer} [serienummer]

NN: {nummer} [nasjonal refusjonskode eller ett annet nasjonalt nummer som gjør det mulig å
identifisere legemidlet]

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Eurartesim 160 mg/20 mg tabletter
piperakintetrafosfat/artenimol

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Alfasigma S.p.A

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Eurartesim 320 mg/40 mg filmdrasjerte tabletter
piperakintetrafosfat/artenimol

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 320 mg piperakintetrafosfat (som tetrahydrat) og 40 mg artenimol.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

3 filmdrasjerte tabletter
6 filmdrasjerte tabletter
9 filmdrasjerte tabletter
12 filmdrasjerte tabletter
270 filmdrasjerte tabletter
300 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Tas minst 3 timer før eller etter mat.

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Eurartesim

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC: {nummer} [produktkode]
SN: {nummer} [serienummer]
NN: {nummer} [nasjonal refusjonskode eller ett annet nasjonalt nummer som gjør det mulig å
identifisere legemidlet]

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Eurartesim 320 mg/40 mg tabletter
piperakintetrafosfat/artenimol

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Alfasigma S.p.A

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Eurartesim 160 mg/20 mg filmdrasjerte tabletter

piperakintetrafosfat/artenimol

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Eurartesim er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du eller barnet ditt bruker Eurartesim
3. Hvordan du bruker Eurartesim
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Eurartesim
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Eurartesim er og hva det brukes mot

Eurartesim inneholder virkestoffene piperakintetrafosfat og artenimol. Det brukes til å behandle ukomplisert malaria når det er egnet å bruke et legemiddel som tas gjennom munnen.

Malaria skyldes infeksjon med en parasitt kalt *Plasmodium*, som spres gjennom bitt fra en infisert mygg. Det finnes forskjellige typer *Plasmodium*-parasitter. Eurartesim dreper *Plasmodium falciparum*-parasitten.

Legemidlet kan tas av voksne, ungdom, barn og spedbarn over 6 måneder som veier minst 5 kg.

2. Hva du må vite før du eller barnet ditt bruker Eurartesim

Bruk ikke Eurartesim dersom du eller barnet ditt

- er allergisk overfor virkestoffene piperakintetrafosfat eller artenimol, eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- har en alvorlig type malariainfeksjon som har rammet deler av kroppen som hjerne, lunger eller nyrer
- har en hjertelidelse, som endringer i hjerterytme eller hastighet av hjerteslag, eller hjertesykdom
- vet at et familiemedlem (foreldre, besteforeldre, brødre eller søstre) har dødd plutselig på grunn av et hjerteproblem eller ble født med hjerteproblemer
- har endringer i nivået av salter i kroppen (elektrolyttforstyrrelser)
- tar andre legemidler som kan påvirke hjerterytmen, som:
 - kinidin, disopyramid, prokainamid, amiodaron, dofetilid, ibutilid, hydrokinidin eller sotalol
 - legemidler som brukes til behandling av depresjon, som amitriptylin, fluoksetin eller sertralin
 - legemidler som brukes til behandling av sinnslidelser, som fentiaziner, sertindol, sultoprid, klorpromazin, haloperidol, mesoridazin, pimozid og tioridazin

- legemidler som brukes til behandling av infeksjoner. Dette omfatter noen av legemiddeltypene som brukes til å behandle bakterieinfeksjoner (makrolider [som erytromycin og klaritromycin] og fluorokinoloner [som moksifloksacin og sparfloksacin]), og soppinfeksjoner (inkludert flukonazol og imidazol), samt pentamidin (brukes til behandling av en spesifikk type av lungebetennelse) og sakinavir (til behandling av hiv)
- antihistaminer som brukes til behandling av allergier eller betennelser, som terfenadin, astemizol og mizolastin
- visse legemidler som brukes til behandling av mageproblemer, som cisaprid, domperidon eller droperidol
- andre legemidler som vinkaalkaloider og arsenetrioksid (brukes til behandling av visse krefttyper), bepridil (brukes til behandling av angina), difemanil (brukes til behandling av mageproblemer), levometadyl og metadon (brukes til behandling av rusmiddelavhengighet) og probukol (brukes til behandling av høyt kolesterolnivå i blodet)
- nylig (for eksempel den siste måneden) har fått malariabehandling med visse legemidler eller har brukt visse legemidler til malariaforebygging. Disse legemidlene omfatter: meflokin, halofantrin, lumefantrin, klorokin eller kinin.

Informér lege eller apotek før du tar eller gir Eurartesim hvis noe av det ovennevnte gjelder deg eller barnet ditt eller du er usikker.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet hvis du eller barnet ditt:

- har lever- eller nyreproblemer
- har en malaraiinfeksjon forårsaket av en annen parasitt enn *Plasmodium falciparum*
- bruker eller har brukt andre legemidler til behandling av malaria (utenom de som er nevnt over)
- er i 1. trimester av graviditeten eller ammer (se nedenfor)
- er kvinne, eldre (over 65 år) eller kaster opp
- bruker visse andre legemidler som kan gi stoffskiftereaksjoner. Eksempler er nevnt i punktet "Andre legemidler og Eurartesim"
- dersom malaraiinfeksjonen kommer tilbake flere ganger og ikke kureres etter behandling med Eurartesim, kan legen foreskrive et annet legemiddel

Rådfør deg med lege eller apotek hvis du er usikker på noe av det ovennevnte.

Barn

Dette legemidlet skal ikke gis til spedbarn under 6 måneder eller med vekt under 5 kg.

Andre legemidler og Eurartesim

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du eller barnet ditt bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Noen legemidler kan påvirke måten Eurartesim virker på, og legen kan avgjøre at Eurartesim ikke er egnet eller at det er behov for ekstra kontroller mens du eller barnet ditt tar legemidler som kan gi mulige reaksjoner. Eksempler er nevnt nedenfor (men det er mange andre):

- visse legemidler som brukes til behandling av høyt kolesterolnivå i blodet (som atorvastatin, lovastatin, simvastatin)
- legemidler som brukes til behandling av høyt blodtrykk og hjerteproblemer (som diltiazem, nifedipin, nitrendipin, verapamil, felodipin, amlodipin)
- visse legemidler som brukes til behandling av hiv (antiretrovirale legemidler): hiv-proteasehemmere (som atazanavir, darunavir, indinavir, lopinavir, ritonavir), ikke-nukleoside reverstranskriptasehemmere (som efavirenz, nevirapin)
- visse legemidler som brukes til behandling av mikrobielle infeksjoner (som telitromycin, rifampicin, dapson)
- sovemedisiner: benzodiazepiner (som midazolam, triazolam, diazepam, alprazolam), zaleplon, zolpidem
- legemidler som brukes til å forebygge/behandle epilepsianfall: barbiturater (som fenobarbital), karbamazepin eller fenytoin

- legemidler som brukes etter organtransplantasjon og ved autoimmune sykdommer (som ciklosporin, tacrolimus)
- kjønnshormoner, inkludert de som finnes i hormonelle prevensjonsmidler (som gestoden, progesteron, østradiol), testosteron
- glukokortikoider (hydrokortison, deksametason)
- omeprazol (brukes til behandling av lidelser knyttet til magesyreproduksjon)
- paracetamol (brukes til behandling av smerter og feber)
- teofyllin (brukes til å bedre luftstrøm i bronkiene)
- nefazodon (brukes til behandling av depresjon)
- aprepitant (brukes til behandling av kvalme)
- visse gasser (som enfluran, halotan og isofluran) som brukes til å gi narkose

Inntak av Eurartesim sammen med mat og drikke

Du skal ta Eurartesim tablettene kun med vann.

Eurartesim bør ikke tas sammen med grapefruktjuice på grunn av fare for reaksjoner.

Graviditet og amming

Informer lege dersom du er i 1. trimester av graviditeten, tror at du kan være gravid eller bli gravid, eller hvis du ammer. Basert på data fra dyrestudier mistenkes Eurartesim å skade det ufødte barnet ved bruk de tre første månedene graviditeten. Eurartesim skal derfor ikke brukes under 1. trimester av graviditeten hvis legen kan gi deg et annet legemiddel. Informer legen dersom du finner ut at du er gravid innen én måned etter at du har tatt Eurartesim. Bruk av Eurartesim hos gravide kvinner under 2. og 3. trimester av graviditeten var ikke forbundet med skade hos det ufødte barnet. Dersom Eurartesim er bedre egnet for en gravid kvinne enn andre artemisininbaserte kombinasjonsbehandlinger hvor det foreligger mer erfaring (eller sulfadoksin-pyrimetamin), kan Eurartesim brukes i 2. og 3. trimester.

Du bør ikke amme barnet ditt mens du tar dette legemidlet fordi legemidlet kan overføres til barnet ditt gjennom morsmelken.

Hvis du tar folattilskudd til forebygging av mulig nevrallrørsdefekter, kan du fortsette å ta dette samtidig med Eurartesim.

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar noen form for medisin ved graviditet og amming.

Kjøring og bruk av maskiner

Du kan kjøre og bruke maskiner etter inntak av Eurartesim så snart du er frisk etter sykdommen.

3. Hvordan du bruker Eurartesim

Bruk alltid Eurartesim nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Du eller barnet ditt skal ta dette legemidlet på tom mage. Du eller barnet ditt skal ta hver dose minst 3 timer etter siste matinntak og ikke spise før 3 timer etter hver dose med Eurartesim. Du eller barnet ditt kan drikke vann når som helst.

Hvis tablettene er vanskelige å svelge, kan du knuse dem og blande dem med vann. Drikk blandingen omgående.

En kur med Eurartesim varer i tre påfølgende dager. Ta én dose hver dag. Du skal forsøke å ta dosen til omtrent samme tid på hver av de tre dagene.

Døgndosen avhenger av pasientens **kroppsvekt**. Legen skal ha skrevet ut en dose som passer til din eller barnets kroppsvekt, som følger:

Kroppsvekt (kg)	Døgndose (mg)	Totalt antall tabletter til behandlingen
5 til under 7	Halv 160 mg/20 mg tablett daglig	1,5 tablett
7 til under 13	Én 160 mg/20 mg tablett daglig	3 tabletter
13 til under 24	Én 320 mg/40 mg tablett daglig	3 tabletter
24 til under 36	To 320 mg/40 mg tabletter daglig	6 tabletter
36 til under 75	Tre 320 mg/40 mg tabletter daglig	9 tabletter
> 75	Fire 320 mg/40 mg tabletter daglig	12 tabletter

Oppkast ved inntak av legemidlet

Hvis dette skjer innen:

- 30 minutter etter inntak av Eurartesim, skal hele dosen tas på nytt
- 31–60 minutter, skal halve dosen tas på nytt

Hvis du eller barnet ditt også kaster opp andre dose, skal du ikke ta eller gi barnet ditt en ny dose. Kontakt legen din omgående for å få en annen malariabehandling.

Bruk av legemidlet hvis malariainfeksjonen kommer tilbake

- Hvis du eller barnet ditt får et nytt malariaanfall, kan du ta en andre kur med Eurartesim innen ett år hvis legen mener det er en egnet behandling. Du eller barnet ditt må ikke ta mer enn to kurer på ett år. Rådfør deg med lege hvis dette skjer. Du eller barnet ditt må ikke ta den andre Eurartesimkuren før 2 måneder etter første kur.
- Hvis du eller barnet ditt smittes mer enn to ganger i løpet av et år, vil legen foreskrive en annen behandling.

Dersom du eller barnet ditt tar for mye av Eurartesim

Informér legen din hvis du eller barnet ditt tar mer enn den anbefalte dosen. Legen kan foreslå spesiell oppfølging av deg eller barnet ditt, da høyere doser enn de anbefalte kan ha en uønsket, alvorlig effekt på hjertet (se også punkt 4).

Dersom du eller barnet ditt har glemt å ta Eurartesim

Dersom du eller barnet ditt har glemt å ta den andre dosen av Eurartesim til riktig tid, skal du ta den så snart du husker. Ta deretter den tredje (den siste) dosen ca. 24 timer etter den andre dosen. Hvis du eller barnet ditt glemmer å ta den tredje (den siste) dosen til riktig tid, skal du ta den så snart du husker. Ta aldri mer enn én dose på samme dag som erstatning for en glemt dose. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Dersom du eller barnet ditt avbryter behandling med Eurartesim

For at legemidlet skal virke effektivt skal du eller barnet ditt ta tablettene som forskrevet og fullføre behandlingskuren på 3 dager. Rådfør deg med lege eller apotek hvis du eller barnet ditt ikke kan gjennomføre dette.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. De fleste bivirkningene er ikke alvorlige og forsvinner vanligvis i løpet av noen få dager eller uker etter behandling.

Hvis du eller barnet ditt får utslett, hevelse i ansikt, lepper, tunge eller svelg med svelge- eller pustevansker, kan dette være tegn på en allergisk reaksjon. Informer lege omgående eller oppsøk nærmeste legevakt, og ta med deg dette pakningsvedlegget.

Et hjerteproblem, kalt QT-forlengelse, kan oppstå ved bruk av Eurartesim og noen dager etter inntak av siste dose. Dette kan gi livstruende, unormal hjerterytme.

Legen kan ta elektriske målinger av hjertet (elektrokardiogram, EKG) mens du eller barnet ditt behandles og etter at siste dose er gitt. Legen gir deg beskjed om når disse målingene skal tas. Kontakt legen din så snart som mulig og før neste dose, hvis du merker forandringer i din eller ditt barns hjerterytme eller symptomer (som hjertebank eller uregelmessige hjerteslag).

Noen ganger kan et problem med de røde blodcellene, kalt hemolytisk anemi, oppstå etter at du har fått malariabehandling. Kontakt legen din umiddelbart hvis du eller barnet ditt får ett eller flere av følgende symptomer etter behandling med Eurartesim: blek hud, generell svakhet, hodepine, kortpustethet og rask hjerterytme; særlig ved fysisk aktivitet, forvirring, svimmelhet eller mørk urin.

Bivirkninger som kan forekomme hos voksne

Vanlige (kan ramme inntil 1 av 10 personer)

Blodmangel, hodepine, hjerterytmeforstyrrelser (EKG-forandringer eller uvanlig raske hjerteslag eller hjertebank), feber, generell svakhet.

Mindre vanlige (kan ramme inntil 1 av 100 personer)

Influenza, luftveisinfeksjon, dårlig appetitt eller tap av appetitt, svimmelhet, kramper (anfall), uregelmessig eller langsom hjerterytme, hoste, oppkast, magesmerter, diaré, kvalme, betennelse i eller forstørrelse av lever, levercelleskade, unormale leverfunksjonsprøver, kløe, smerter i muskler og ledd.

Bivirkninger som kan forekomme hos barn

Svært vanlige (kan ramme flere enn 1 av 10 personer)

Influenza, hoste, feber.

Vanlige (kan ramme inntil 1 av 10 personer)

Luftveisinfeksjon, øreinfeksjon, blodmangel, forstyrrelser i ulike typer blodceller (hvite blodceller og blodplater), dårlig appetitt eller tap av appetitt, øyeinfeksjon, hjerterytmeforstyrrelser (endring som hos voksne, EKG-forandringer), magesmerter, oppkast, diaré, hudbetennelse, utslett, generell svakhet.

Mindre vanlige (kan ramme inntil 1 av 100 personer)

Forstyrrelser i røde blodceller, for mange blodplater, forstørrelse av visse organer (som lever eller milt), hovne lymfekjertler, kramper (anfall), hodepine, unormale hjertelyder (høres av legen med stetoskop), neseblødning, rennende nese, kvalme, betennelse i munnen, betennelse i eller forstørrelse av lever, gulsott, unormale leverfunksjonsprøver, kløe og betennelse i huden, leddsmerter.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Eurartesim

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på pakningen etter "Utløpsdato"/"EXP". Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.

Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager at blisterpakningen er åpen.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Eurartesim

Virkestoffer er piperakintetrafosfat og artenimol.

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 160 mg piperakintetrafosfat (som tetrahydrat) og 20 mg artenimol.

Andre innholdsstoffer er:

Tablettkjerne: pregelatinisert stivelse, dekstrin, hypromellose (E464), krysskarmellosenatrium, magnesiumstearat (E572).

Filmdrasjering: hypromellose, titandioksid (E171), makrogol 400.

Hvordan Eurartesim ser ut og innholdet i pakningen

Eurartesim tabletter er filmdrasjerte, hvite tabletter, preget og med delestrek langs midten.

Tablettene på 160/20 mg har bokstavene "S" og "T" på den ene siden og leveres i blisterpakning inneholdende 3 tabletter.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tlf: +39 051 6489602
Faks: +39 051 388689
E-post: antonietta.pazardjiklian@alfasigma.com

Tilvirker

Alfasigma S.p.A.
Via Pontina km. 30,400
I-00071 Pomezia (Roma)
Italia

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

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

Nederland

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

Deutschland

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

España

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

Portugal

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

France

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

Ελλάδα

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

Italy

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

Κύπρος

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

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

Alfasigma S.p.A.

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

Тел/Tel/Tlf/ Sími/Puh: +39 051 6489602
alfasigmaspa@legalmail.it

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert (MM ÅÅÅÅ)

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu/>.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Eurartesim 320 mg/40 mg filmdrasjerte tabletter

piperakintetrafosfat/artenimol

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Eurartesim er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du eller barnet ditt bruker Eurartesim
3. Hvordan du bruker Eurartesim
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Eurartesim
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Eurartesim er og hva det brukes mot

Eurartesim inneholder virkestoffene piperakintetrafosfat og artenimol. Det brukes til å behandle ukomplisert malaria når det er egnet å bruke et legemiddel som tas gjennom munnen.

Malaria skyldes infeksjon med en parasitt kalt *Plasmodium*, som spres gjennom bitt fra en infisert mygg. Det finnes forskjellige typer *Plasmodium*-parasitter. Eurartesim dreper *Plasmodium falciparum*-parasitten.

Legemidlet kan tas av voksne, ungdom, barn og spedbarn over 6 måneder som veier minst 5 kg.

2. Hva du må vite før du eller barnet ditt bruker Eurartesim

Bruk ikke Eurartesim dersom du eller barnet ditt

- er allergisk overfor virkestoffene piperakintetrafosfat eller artenimol, eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- har en alvorlig type malariainfeksjon som har rammet deler av kroppen som hjerne, lunger eller nyrer
- har en hjertelidelse, som endringer i hjerterytme eller hastighet av hjerteslag, eller hjertesykdom
- vet at et familiemedlem (foreldre, besteforeldre, brødre eller søstre) har dødd plutselig på grunn av et hjerteproblem eller ble født med hjerteproblemer
- har endringer i nivået av salter i kroppen (elektrolyttforstyrrelser)
- tar andre legemidler som kan påvirke hjerterytmen, som:
 - kinidin, disopyramid, prokainamid, amiodaron, dofetilid, ibutilid, hydrokinidin eller sotalol
 - legemidler som brukes til behandling av depresjon, som amitriptylin, fluoksetin eller sertralin
 - legemidler som brukes til behandling av sinnslidelser, som fentiaziner, sertindol, sultoprid, klorpromazin, haloperidol, mesoridazin, pimozid og tioridazin
 - legemidler som brukes til behandling av infeksjoner. Dette omfatter noen av legemiddeltypene som brukes til å behandle bakterieinfeksjoner (makrolider [som

- erytromycin og klaritromycin] og fluorokinoloner [som moksifloksacin og sparfloksacin]), og soppinfeksjoner (inkludert flukonazol og imidazol), samt pentamidin (brukes til behandling av en spesifikk type av lungebetennelse) og sakinavir (til behandling av hiv)
- antihistaminer som brukes til behandling av allergier eller betennelser, som terfenadin, astemizol og mizolastin
- visse legemidler som brukes til behandling av mageproblemer, som cisaprid, domperidon eller droperidol
- andre legemidler som vinkaalkaloider og arsenetrioksid (brukes til behandling av visse krefttyper), bepridil (brukes til behandling av angina), difemanil (brukes til behandling av mageproblemer), levometadyl og metadon (brukes til behandling av rusmiddelavhengighet) og probukol (brukes til behandling av høyt kolesterolnivå i blodet)
- nylig (for eksempel den siste måneden) har fått malariabehandling med visse legemidler eller har brukt visse legemidler til malariaforebygging. Disse legemidlene omfatter: meflokin, halofantrin, lumefantrin, klorokin eller kinin.

Informer lege eller apotek før du tar eller gir Eurartesim hvis noe av det ovennevnte gjelder deg eller barnet ditt eller du er usikker.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet hvis du eller barnet ditt:

- har lever- eller nyreproblemer
- har en malariainfeksjon forårsaket av en annen parasitt enn *Plasmodium falciparum*
- bruker eller har brukt andre legemidler til behandling av malaria (utenom de som er nevnt over)
- er i 1. trimester av graviditeten eller ammer (se nedenfor)
- er kvinne, eldre (over 65 år) eller kaster opp
- bruker visse andre legemidler som kan gi stoffskiftereaksjoner. Eksempler er nevnt i punktet “Andre legemidler og Eurartesim”
- dersom malariainfeksjonen kommer tilbake flere ganger og ikke kureres etter behandling med Eurartesim, kan legen foreskrive et annet legemiddel

Rådfør deg med lege eller apotek hvis du er usikker på noe av det ovennevnte.

Barn

Dette legemidlet skal ikke gis til spedbarn under 6 måneder eller med vekt under 5 kg.

Andre legemidler og Eurartesim

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du eller barnet ditt bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Noen legemidler kan påvirke måten Eurartesim virker på, og legen kan avgjøre at Eurartesim ikke er egnet eller at det er behov for ekstra kontroller mens du eller barnet ditt tar legemidler som kan gi mulige reaksjoner. Eksempler er nevnt nedenfor (men det er mange andre):

- visse legemidler som brukes til behandling av høyt kolesterolnivå i blodet (som atorvastatin, lovastatin, simvastatin)
- legemidler som brukes til behandling av høyt blodtrykk og hjerteproblemer (som diltiazem, nifedipin, nitrendipin, verapamil, felodipin, amlodipin)
- visse legemidler som brukes til behandling av hiv (antiretrovirale legemidler): hiv-proteasehemmere (som atazanavir, darunavir, indinavir, lopinavir, ritonavir), ikke-nukleoside reverstranskriptasehemmere (som efavirenz, nevirapin)
- visse legemidler som brukes til behandling av mikrobielle infeksjoner (som telitromycin, rifampicin, dapson)
- sovemedisiner: benzodiazepiner (som midazolam, triazolam, diazepam, alprazolam), zaleplon, zolpidem
- legemidler som brukes til å forebygge/behandle epilepsianfall: barbiturater (som fenobarbital), karbamazepin eller fenytoin
- legemidler som brukes etter organtransplantasjon og ved autoimmune sykdommer (som ciklosporin, tacrolimus)

- kjønnshormoner, inkludert de som finnes i hormonelle prevensjonsmidler (som gestoden, progesteron, østradiol), testosteron
- glukokortikoider (hydrokortison, deksametason)
- omeprazol (brukes til behandling av lidelser knyttet til magesyreproduksjon)
- paracetamol (brukes til behandling av smerter og feber)
- teofyllin (brukes til å bedre luftstrøm i bronkiene)
- nefazodon (brukes til behandling av depresjon)
- aprepitant (brukes til behandling av kvalme)
- visse gasser (som enfluran, halotan og isofluran) som brukes til å gi narkose

Inntak av Eurartesim sammen med mat og drikke

Du skal ta Eurartesim tablettene kun med vann.

Eurartesim bør ikke tas sammen med grapefruktjuice på grunn av fare for reaksjoner.

Graviditet og amming

Informér lege dersom du er i 1. trimester av graviditeten, tror at du kan være gravid eller bli gravid, eller hvis du ammer. Basert på data fra dyrestudier mistenkes Eurartesim å skade det ufødte barnet ved bruk de tre første månedene graviditeten. Eurartesim skal derfor ikke brukes under 1. trimester av graviditeten hvis legen kan gi deg et annet legemiddel. Informér legen dersom du finner ut at du er gravid innen én måned etter at du har tatt Eurartesim. Bruk av Eurartesim hos gravide kvinner under 2. og 3. trimester av graviditeten var ikke forbundet med skade hos det ufødte barnet. Dersom Eurartesim er bedre egnet for en gravid kvinne enn andre artemisininbaserte kombinasjonsbehandlinger hvor det foreligger mer erfaring (eller sulfadoksin-pyrimetamin), kan Eurartesim brukes i 2. og 3. trimester.

Du bør ikke amme barnet ditt mens du tar dette legemidlet fordi legemidlet kan overføres til barnet ditt gjennom morsmelken.

Hvis du tar folattilskudd til forebygging av mulig nevralkrøstdefekter, kan du fortsette å ta dette samtidig med Eurartesim.

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar noen form for medisin ved graviditet og amming.

Kjøring og bruk av maskiner

Du kan kjøre og bruke maskiner etter inntak av Eurartesim så snart du er frisk etter sykdommen.

3. Hvordan du bruker Eurartesim

Bruk alltid Eurartesim nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Du eller barnet ditt skal ta dette legemidlet på tom mage. Du eller barnet ditt skal ta hver dose minst 3 timer etter siste matinntak og ikke spise før 3 timer etter hver dose med Eurartesim. Du eller barnet ditt kan drikke vann når som helst.

Hvis tablettene er vanskelige å svelge, kan du knuse dem og blande dem med vann. Drikk blandingen omgående.

En kur med Eurartesim varer i tre påfølgende dager. Ta én dose hver dag. Du skal forsøke å ta dosen til omtrent samme tid på hver av de tre dagene.

Døgndosen avhenger av pasientens **kroppsvekt**. Legen skal ha skrevet ut en dose som passer til din eller barnets kroppsvekt, som følger:

Kroppsvekt (kg)	Døgndose (mg)	Totalt antall tabletter til behandlingen
5 til under 7	Halv 160 mg/20 mg tablett daglig	1,5 tablett
7 til under 13	Én 160 mg/20 mg tablett daglig	3 tabletter
13 til under 24	Én 320 mg/40 mg tablett daglig	3 tabletter
24 til under 36	To 320 mg/40 mg tabletter daglig	6 tabletter
36 til under 75	Tre 320 mg/40 mg tabletter daglig	9 tabletter
> 75	Fire 320 mg/40 mg tabletter daglig	12 tabletter

Oppkast ved inntak av legemidlet

Hvis dette skjer innen:

- 30 minutter etter inntak av Eurartesim, skal hele dosen tas på nytt
- 31–60 minutter, skal halve dosen tas på nytt

Hvis du eller barnet ditt også kaster opp andre dose, skal du ikke ta eller gi barnet ditt en ny dose. Kontakt legen din omgående for å få en annen malariabehandling.

Bruk av legemidlet hvis malariainfeksjonen kommer tilbake

- Hvis du eller barnet ditt får et nytt malariaanfall, kan du ta en andre kur med Eurartesim innen ett år hvis legen mener det er en egnet behandling. Du eller barnet ditt må ikke ta mer enn to kurer på ett år. Rådfør deg med lege hvis dette skjer. Du eller barnet ditt må ikke ta den andre Eurartesimkuren før 2 måneder etter første kur.
- Hvis du eller barnet ditt smittes mer enn to ganger i løpet av et år, vil legen foreskrive en annen behandling.

Dersom du eller barnet ditt tar for mye av Eurartesim

Informér legen din hvis du eller barnet ditt tar mer enn den anbefalte dosen. Legen kan foreslå spesiell oppfølging av deg eller barnet ditt, da høyere doser enn de anbefalte kan ha en uønsket, alvorlig effekt på hjertet (se også punkt 4).

Dersom du eller barnet ditt har glemt å ta Eurartesim

Dersom du eller barnet ditt har glemt å ta den andre dosen av Eurartesim til riktig tid, skal du ta den så snart du husker. Ta deretter den tredje (den siste) dosen ca. 24 timer etter den andre dosen. Hvis du eller barnet ditt glemmer å ta den tredje (den siste) dosen til riktig tid, skal du ta den så snart du husker. Ta aldri mer enn én dose på samme dag som erstatning for en glemt dose. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Dersom du eller barnet ditt avbryter behandling med Eurartesim

For at legemidlet skal virke effektivt skal du eller barnet ditt ta tablettene som forskrevet og fullføre behandlingskuren på 3 dager. Rådfør deg med lege eller apotek hvis du eller barnet ditt ikke kan gjennomføre dette.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. De fleste bivirkningene er ikke alvorlige og forsvinner vanligvis i løpet av noen få dager eller uker etter behandling.

Hvis du eller barnet ditt får utslett, hevelse i ansikt, lepper, tunge eller svelg med svelge- eller pustevansker, kan dette være tegn på en allergisk reaksjon. Informer lege omgående eller oppsøk nærmeste legevakt, og ta med deg dette pakningsvedlegget.

Et hjerteproblem, kalt QT-forlengelse, kan oppstå ved bruk av Eurartesim og noen dager etter inntak av siste dose. Dette kan gi livstruende, unormal hjerterytme.

Legen kan ta elektriske målinger av hjertet (elektrokardiogram, EKG) mens du eller barnet ditt behandles og etter at siste dose er gitt. Legen gir deg beskjed om når disse målingene skal tas. Kontakt legen din så snart som mulig og før neste dose, hvis du merker forandringer i din eller ditt barns hjerterytme eller symptomer (som hjertebank eller uregelmessige hjerteslag).

Noen ganger kan et problem med de røde blodcellene, kalt hemolytisk anemi, oppstå etter at du har fått malariabehandling. Kontakt legen din umiddelbart hvis du eller barnet ditt får ett eller flere av følgende symptomer etter behandling med Eurartesim: blek hud, generell svakhet, hodepine, kortpustethet og rask hjerterytme; særlig ved fysisk aktivitet, forvirring, svimmelhet eller mørk urin.

Bivirkninger som kan forekomme hos voksne

Vanlige (kan ramme inntil 1 av 10 personer)

Blodmangel, hodepine, hjerterytmeforstyrrelser (EKG-forandringer eller uvanlig raske hjerteslag eller hjertebank), feber, generell svakhet.

Mindre vanlige (kan ramme inntil 1 av 100 personer)

Influenza, luftveisinfeksjon, dårlig appetitt eller tap av appetitt, svimmelhet, kramper (anfall), uregelmessig eller langsom hjerterytme, hoste, oppkast, magesmerter, diaré, kvalme, betennelse i eller forstørrelse av lever, levercelleskade, unormale leverfunksjonsprøver, kløe, smerter i muskler og ledd.

Bivirkninger som kan forekomme hos barn

Svært vanlige (kan ramme flere enn 1 av 10 personer)

Influenza, hoste, feber.

Vanlige (kan ramme inntil 1 av 10 personer)

Luftveisinfeksjon, øreinfeksjon, blodmangel, forstyrrelser i ulike typer blodceller (hvite blodceller og blodplater), dårlig appetitt eller tap av appetitt, øyefeksjon, hjerterytmeforstyrrelser (endring som hos voksne, EKG-forandringer), magesmerter, oppkast, diaré, hudbetennelse, utslett, generell svakhet.

Mindre vanlige (kan ramme inntil 1 av 100 personer)

Forstyrrelser i røde blodceller, for mange blodplater, forstørrelse av visse organer (som lever eller milt), hovne lymfekjertler, kramper (anfall), hodepine, unormale hjertelyder (høres av legen med stetoskop), neseblødning, rennende nese, kvalme, betennelse i munnen, betennelse i eller forstørrelse av lever, gulsott, unormale leverfunksjonsprøver, kløe og betennelse i huden, leddsmerter.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Eurartesim

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på pakningen etter "Utløpsdato"/"EXP". Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.

Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager at blisterpakningen er åpen.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Eurartesim

Virkestoffer er piperakintetrafosfat og artenimol.

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 320 mg piperakintetrafosfat (som tetrahydrat) og 40 mg artenimol.

Andre innholdsstoffer er:

Tablettkjerne: pregelatinisert stivelse, dekstrin, hypromellose (E464), krysskarmellosenatrium, magnesiumstearat (E572).

Filmdrasjering: hypromellose, titandioksid (E171), makrogol 400.

Hvordan Eurartesim ser ut og innholdet i pakningen

Eurartesim tabletter er filmdrasjerte, hvite tabletter, preget og med delestrek langs midten.

Tablettene på 320 mg/40 mg har to "σ" på den ene siden og leveres i blisterpakninger inneholdende 3, 6, 9, 12, 270 eller 300 tabletter.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tlf: +39 051 6489602
Faks: +39 051 388689
E-post: antionetta.pazardjiklian@alfasigma.com

Tilvirker

Alfasigma S.p.A.
Via Pontina km. 30,400
I-00071 Pomezia (Roma)
Italia

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

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

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

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

España

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

Portugal

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

France

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

Ελλάδα

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

Italy

Alfasigma S.p.A.
Tel: +39 051 6489602
antonietta.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, Itaalìa, Włochy, Italija, Ítalía, taliansko, Itälija

Тел/Tel/Tlf/Sími/Puh: +39 051 6489602

alfasigmaspa@legalmail.it

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert (MM ÅÅÅÅ)

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu/>.

VEDLEGG IV

VITENSKAPELIGE KONKLUSJONER OG GRUNNLAG FOR ENDRING I VILKÅRENE FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN(E)

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR) for artenimol / piperakintetrafosfat, har CHMP kommet frem til følgende konklusjoner:

I lys av tilgjengelige data på hepatocellulær skade fra spontanrapporter hos voksne, inkludert noen tilfeller med nær tidsmessig sammenheng og positiv seponering (de-challenge), anser PRAC at det i det minste er en rimelig mulighet for en årsakssammenheng mellom artenimol / piperakintetrafosfat og hepatocellulær skade. PRAC konkluderte med at produktinformasjonen til legemidler som inneholder artenimol / piperakintetrafosfat bør endres i samsvar med dette.

CHMP støtter PRACs vitenskapelig konklusjoner.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for artenimol / piperakintetrafosfat mener CHMP at nytte-/risikoforholdet for legemidler som inneholder artenimol / piperakintetrafosfat er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CHMP anbefaler å endre vilkårene for markedsføringstillatelsen(e).