

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Eurartesim 320 mg/40 mg Filmtabletten.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eurartesim 320 mg/40 mg Filmtabletten.
Jede Filmtablette enthält 320 mg Piperaquintetraphosphat (als Tetrahydrat; PQP) und 40 mg Dihydroartemisinin (DHA).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

Weißer längliche bikonvexe Filmtablette mit einer Bruchkerbe und einer aus zwei Buchstaben „σ“ bestehenden Prägung auf einer Seite.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Eurartesim ist angezeigt zur Behandlung der unkomplizierten *Plasmodium falciparum*-Malaria bei Erwachsenen, Kindern und Säuglingen ab 6 Monaten und ab einem Körpergewicht von 5 kg. Die allgemein anerkannten Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von Arzneimitteln zur Behandlung der Malaria sind zu beachten.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Die empfohlene Dosierung sollte anhand des Körpergewichts ermittelt werden, wie in Tabelle 1 dargestellt.

Wenn ein Patient innerhalb von 30 Minuten nach Einnahme von Eurartesim erbricht, sollte die gesamte Dosis nochmals einge-

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

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

Zu einem zweiten Behandlungszyklus liegen keine Daten vor.

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

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

Einschränkung der Leber- und Nierenfunktion

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

Ältere Patienten

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

Kinder und Jugendliche

Siehe Dosierungstabelle unten.

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Eurartesim bei Kindern unter 6 Monaten und bei Kindern mit einem Gewicht von weniger als 5 kg wurden nicht nachgewiesen. Für diese Gruppen von Kindern liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Eurartesim soll mit Wasser ohne Nahrung eingenommen werden.

Jede Dosis sollte frühestens 3 Stunden nach der letzten Nahrungsaufnahme einge- nommen werden.

Innerhalb von 3 Stunden nach jeder Dosis sollte keine Nahrungsaufnahme erfolgen.

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

4.3 Gegenanzeigen

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

Tabelle 1

Körpergewicht (kg)	Tagesdosis (mg)		Wirkstärke der Tablette und Anzahl Tabletten pro Dosis
	PQP	DHA	
5 bis < 7	80	10	1/2 x 160 mg/20 mg Tablette
7 bis < 13	160	20	1 x 160 mg/20 mg Tablette
13 bis < 24	320	40	1 x 320 mg/40 mg Tablette
24 bis < 36	640	80	2 x 320 mg/40 mg Tabletten
36 bis < 75	960	120	3 x 320 mg/40 mg Tabletten
75 bis 100	1.280	160	4 x 320 mg/40 mg Tabletten
> 100	Für eine Dosisempfehlung für Patienten mit einem Körpergewicht > 100 kg liegen keine Daten vor.		

Eurartesim® 320/40 mg Filmtabletten

sigma-tau
Arzneimittel GmbH

unter Berücksichtigung ihrer Eliminationshalbwertszeit.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

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

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

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

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

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

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

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

Wirkungen auf die kardiale Repolarisierung

In klinischen Studien mit Eurartesim wurden unter der Behandlung eine begrenzte Anzahl von EKGs geschrieben. Diese zeigten, dass QTc-Verlängerungen unter der Eurartesim-Therapie häufiger auftraten und

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

Das Potenzial für eine Verlängerung des QTc-Intervalls durch Eurartesim wurde in parallel geführten Gruppen gesunder Freiwilliger untersucht, die jede Dosis entweder zusammen mit Mahlzeiten mit hohem (~ 1.000 kcal) beziehungsweise geringem (~ 400 kcal) Fett-/Kaloriengehalt oder unter Nüchternbedingungen einnahmen. Im Vergleich zu Placebo betrugen die an Tag 3 der Anwendung erhobenen maximalen mittleren QTcF-Verlängerungen nach Eurartesim-Gabe unter den jeweiligen Einnahmebedingungen 45,2, 35,5 bzw. 21,0 msec. Die unter Nüchternbedingungen beobachtete QTcF-Verlängerung hielt zwischen 4 und 11 Stunden nach der letzten Einnahme an Tag 3 an. Die mittlere QTcF-Verlängerung ging im Vergleich zu Placebo nach 24 Stunden auf 11,8 msec und nach 48 Stunden auf 7,5 msec zurück. Keiner der unter Nüchternbedingungen behandelten gesunden Probanden wies ein QTcF-Intervall von mehr als 480 msec oder eine Zunahme um mehr als 60 msec gegenüber dem Ausgangswert auf. Die Anzahl der Probanden mit einem QTcF-Intervall von mehr als 480 msec betrug 3/64 nach Gabe zusammen mit Mahlzeiten mit geringem Fettgehalt, während nach Einnahme zusammen mit Mahlzeiten mit hohem Fettgehalt 10/64 Probanden ein QTcF-Intervall oberhalb dieser Schwelle aufwiesen. Unter keiner Einnahmebedingung wurde bei einem der Probanden ein QTcF-Wert über 500 msec festgestellt.

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

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

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

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

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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

Einfluss von Eurartesim auf gleichzeitig angewendete Arzneimittel

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

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

Piperaquin erhöht möglicherweise die Metabolisierungsrate von CYP2E1-Substraten und kann so zu einer Abnahme der Plas-

makonzentrationen von Substraten wie Paracetamol oder Theophyllin und den Narkosegasen Enfluran, Halothan und Isofluran führen. Hauptfolge dieser Wechselwirkung könnte eine Verminderung der Wirksamkeit der gleichzeitig angewendeten Arzneimittel sein.

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

Einfluss von gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln auf Eurartesim

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

Enzyminduzierende Arzneimittel wie Rifampicin, Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital, Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) bewirken wahrscheinlich eine Abnahme der Piperaquin-Plasmakonzentrationen. Die DHA-Konzentration nimmt möglicherweise ebenfalls ab. Eine gleichzeitige Behandlung mit solchen Arzneimitteln wird nicht empfohlen.

Kinder und Jugendliche

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

Orale Kontrazeptiva

Als Begleitmedikation bei gesunden Frauen hatte Eurartesim nur einen minimalen Einfluss auf eine Behandlung mit oralen Estrogen/Progestin enthaltenden Kombinations-Kontrazeptiva und führte zu einer Erhöhung der Ethinylestradiol-Resorptionsrate (ausgedrückt durch das geometrische Mittel C_{max}) von etwa 28 %, veränderte aber weder die Exposition gegenüber Ethinylestradiol und Levonorgestrel maßgeblich, noch hatte es einen Einfluss auf die kontrazeptive Wirkung, wie sich an den vergleichbaren Plasmakonzentrationen von follikelstimulie-

rendem Hormon (FSH), luteinisierendem Hormon (LH) und Progesteron zeigte, die nach einer Behandlung mit oralen Kontrazeptiva mit oder ohne begleitende Eurartesim-Gabe beobachtet wurden.

Wechselwirkung mit Nahrungsmitteln

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen nur ungenügende Erfahrungen mit der Anwendung von DHA und Piperaquin bei Schwangeren vor.

Aufgrund von tierexperimentellen Studien steht Eurartesim im Verdacht, bei Anwendung im ersten Trimenon schwerwiegende Geburtsfehler zu verursachen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.3). Studien zur Reproduktionstoxizität mit Artemisininderivaten haben ein teratogenes Potential mit einem erhöhten Risiko in der Frühhäufigkeit gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Piperaquin war bei der Ratte und beim Kaninchen nicht teratogen. In perinatalen und postnatalen Studien an Ratten mit Piperaquin zeigten sich Geburtskomplikationen. Nach Exposition *in utero* oder über die Milch war die neonatale Entwicklung jedoch nicht verzögert.

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

Stillzeit

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

Fertilität

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

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

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

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In der Tabelle 2 auf Seite 4 sind die UAWs nach Systemorganklassen (SOC) und Häufigkeitskategorien aufgelistet, die häufigste jeweils zuerst, unter Verwendung der folgenden Konvention: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Die Tabelle in diesem Abschnitt bezieht sich ausschließlich auf erwachsene Patienten. Eine entsprechende Tabelle für Kinder und Jugendliche findet sich in einem eigenen Abschnitt weiter unten.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

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

Kinder und Jugendliche

Eine tabellarische Übersicht über die Häufigkeit der UAWs bei Kindern und Jugend-

Tabelle 2 Häufigkeit von UAW bei erwachsenen Patienten, die an klinischen Studien mit Eurartesim teilnahmen:

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

Tabelle 3 Häufigkeit von UAWs bei Kindern und Jugendlichen, die an klinischen Studien mit Eurartesim teilnahmen:

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

lichen wird nachfolgend gegeben. Die meisten Erfahrungen bei Kindern und Jugendlichen stammen von afrikanischen Kindern zwischen 6 Monaten und 5 Jahren.

Siehe Tabelle 3

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Pharmakodynamische Wirkungen

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Siehe Tabelle 4

Tabelle 4

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

Tabelle 5

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

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

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

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

Siehe Tabelle 5

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

Resorption

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

Die Bioverfügbarkeit von DHA scheint bei Malariapatienten höher zu sein als bei gesunden Freiwilligen, möglicherweise weil die Malaria selbst einen Einfluss auf die Verfügbarkeit von DHA hat. Dies kann eine mit der Malaria verbundene Einschränkung der Leberfunktion widerspiegeln, welche einen Anstieg der Bioverfügbarkeit von DHA bedingt (Reduzierung des First-pass-Effekts in der Leber), ohne die scheinbare Eliminationshalbwertszeit zu beeinflussen, die von der Resorptionsrate begrenzt wird. Bei gesunden männlichen Probanden betrugen die mittlere C_{max} und AUC_{∞} von DHA unter

Nüchternbedingungen 180–252 ng/ml bzw. 516–684 ng/ml · h.

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

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

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

Bei gesunden Freiwilligen ist die Piperaquin-Exposition bei Gabe mit einer fett-/kalorienreichen Mahlzeit etwa 3-fach erhöht. Dieser pharmakokinetische Effekt geht einher mit einer verstärkten Wirkung auf die Verlängerung

Eurartesim® 320/40 mg Filmtabletten

sigma-tau
Arzneimittel GmbH

zung des QT-Intervalls. Dementsprechend sollte Eurartesim frühestens 3 Stunden nach der letzten Mahlzeit mit Wasser eingenommen werden, und es sollte innerhalb von 3 Stunden nach jeder Dosis keine Nahrung zu sich genommen werden (siehe 4.2).

Verteilung

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

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

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

Biotransformation

DHA wird in erster Linie in das α -DHA- β -Glucuronid (α -DHA-G) umgewandelt. Untersuchungen an Lebermikrosomen vom Menschen zeigten, dass DHA durch die UDP-Glucuronosyltransferase (UGT1A9 und UGT2B7) zu α -DHA-G ohne Cytochrom P450-vermittelten Metabolismus verstoffwechselt wurde. *In vitro* durchgeführte Arzneimittelwechselwirkungsstudien ergaben, dass DHA ein CYP1A2-Inhibitor ist; daher besteht die Möglichkeit, dass DHA die Plasmakonzentrationen von CYP1A2-Substraten erhöht (siehe Abschnitt 4.5).

In vitro durchgeführte Untersuchungen zur Metabolisierung belegten, dass Piperaquin von humanen Hepatozyten metabolisiert wird (nach 2-stündiger Inkubation bei 37 °C verblieben etwa 85 % des Piperaquins). Piperaquin wurde hauptsächlich durch CYP3A4 und in geringerem Umfang durch CYP2C9 und CYP2C19 verstoffwechselt. Piperaquin erwies sich als Inhibitor von CYP3A4 (auch zeitabhängig) und in geringerem Umfang von CYP2C19, während es die Aktivität von CYP2E1 stimulierte. In Hepatozyten vom Menschen wurde kein Effekt auf das Metabolitenprofil von Piperaquin beobachtet, wenn Piperaquin zusammen mit DHA inkubiert wurde. Die Hauptmetaboliten von Piperaquin waren ein Carboxylsäure-Spaltprodukt und ein mono-N-oxidiertes Produkt.

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

Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit von DHA beträgt etwa 1 Stunde. Die mittlere orale Clearance beträgt bei erwachsenen Malaria-patienten 1,34 l/h/kg. Die mittlere orale Clearance war bei pädiatrischen Patienten geringfügig höher, jedoch waren die Unterschiede von der Größenordnung her gering (< 20 %). DHA wird durch Metabolisierung (hauptsächlich Glucuronidierung) eliminiert.

Seine Clearance war bei weiblichen gesunden Freiwilligen geringfügig niedriger als bei männlichen. Beim Menschen liegen nur spärliche Daten zur Ausscheidung von DHA vor. In der Literatur wurde allerdings berichtet, dass die Ausscheidung von unverändertem Wirkstoff im Urin und in den Fäzes des Menschen bei Artemisininderivaten vernachlässigbar ist.

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

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

Pharmakokinetik bei speziellen Patientengruppen

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

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

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Allgemeine Toxizität

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

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

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

Kanzerogenitätsstudien wurden nicht durchgeführt.

DHA verursacht bei Ratten und Kaninchen Embryoletalität und Teratogenität.

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

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

Toxikologische Wirkungen auf das Zentralnervensystem (ZNS)

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

Kardiovaskuläre toxikologische Wirkungen

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

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

Phototoxizität

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:
Vorverkleisterte Stärke,
Dextrin,
Hydromellose (E 464),
Croscarmellose-Natrium,
Magnesiumstearat (E 572).

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

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

24 Monate.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Eurartesim 320 mg/40 mg Filmtabletten
 Eurartesim Tabletten werden in PVC/PVDC/Aluminium-Blisterpackungen mit 3, 6, 9 oder 12 Tabletten konfektioniert.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Sigma-Tau Industrie Farmaceutiche Riunite
 S.p.A
 Viale Shakespeare 47
 00144 Rom
 Italien
 Tel.: +39 06 5926443
 Fax: +39 06 5926600
 E-Mail: sigmatauinfo@sigma-tau.it

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Eurartesim 320 mg/40 mg Filmtabletten – 3 Tabletten
 EU/1/11/716/001

Eurartesim 320 mg/40 mg Filmtabletten – 6 Tabletten
 EU/1/11/716/002

Eurartesim 320 mg/40 mg Filmtabletten – 9 Tabletten
 EU/1/11/716/003

Eurartesim 320 mg/40 mg Filmtabletten – 12 Tabletten
 EU/1/11/716/004

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

27. Oktober 2011

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

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

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt