

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Eurartesim 160 mg/20 mg filmomhulde tabletten.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 160 mg piperaquinetetrafosfaat (als het tetrahydraat; PQP) en 20 mg arteminol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

Witte, langwerpige, biconvexe, filmomhulde tablet (afmeting 11,5 x 5,5 mm / dikte 4,4 mm) met een breuklijn en aan één zijde gemarkeerd met de letters "S" en "T".

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Eurartesim is geïndiceerd voor de behandeling van ongecompliceerde *Plasmodium falciparum* malaria bij volwassenen, adolescenten en kinderen van 6 maanden en ouder met een gewicht van 5 kg of meer.

Men dient zich te houden aan officiële richtlijnen met betrekking tot het juiste gebruik van antimalariageneesmiddelen, met inbegrip van informatie over de prevalentie van resistentie tegen arteminol/piperazine in het geografische gebied waar de infectie is verworven (zie rubriek 4.4).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Eurartesim dient gedurende drie opeenvolgende dagen met in totaal 3 doses, elke dag op hetzelfde tijdstip, te worden toegediend.

De dosis dient te zijn gebaseerd op lichaamsgewicht zoals wordt getoond in de onderstaande tabel:

Lichaams- gewicht (kg)	Dagelijkse dosis (mg)		Tabletsterkte en aantal tabletten per dosis
	PQP	Arteminol	
5 tot < 7	80	10	½ x 160 mg/20 mg tablet
7 tot < 13	160	20	1 x 160 mg/20 mg tablet
13 tot < 24	320	40	1 x 320 mg/40 mg tablet
24 tot < 36	640	80	2 x 320 mg/40 mg tabletten
36 tot < 75	960	120	3 x 320 mg/40 mg tabletten
> 75*	1.280	160	4 x 320 mg/40 mg tabletten

* zie rubriek 5.1

Wanneer een patiënt binnen 30 minuten na het innemen van Eurartesim braakt, dient de hele dosis opnieuw te worden toegediend; wanneer een patiënt binnen 30-60 minuten braakt, dient de helft van de dosis opnieuw te worden toegediend. Opnieuw toedienen van Eurartesim mag slechts één keer worden geprobeerd. Wanneer de tweede dosis wordt uitgebraakt, dient een alternatieve antimalariabehandeling te worden ingesteld.

Wanneer een dosis is overgeslagen, dient hij te worden ingenomen zodra men dit beseft en daarna dient het aanbevolen regime te worden vervolgd tot de volledige behandelingskuur is voltooid.

Er zijn geen gegevens over een tweede behandelingskuur.

In een periode van 12 maanden mogen maximaal twee Eurartesim-kuren worden gegeven (zie rubriek 4.4 en 5.3).

Een tweede Eurartesim-behandelingskuur dient niet binnen 2 maanden na de eerste kuur te worden gegeven in verband met de lange eliminatiehalfwaardetijd van piperaquine (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Speciale populaties

Ouderen

Er zijn geen klinische onderzoeken van Eurartesim uitgevoerd met patiënten van 65 jaar en ouder, daarom kan geen doseringsaanbeveling worden gedaan. Gezien de mogelijkheid van leeftijdsgebonden vermindering van de lever- en nierfunctie, evenals een mogelijkheid van hartaandoeningen (zie rubrieken 4.3 en 4.4), dient men voorzichtig te zijn bij toediening van het product aan ouderen.

Lever- en nierfunctiestoornis

Eurartesim is niet onderzocht bij proefpersonen met matige of ernstige nier- of leverinsufficiëntie. Daarom wordt geadviseerd voorzichtig te zijn bij het toedienen van Eurartesim aan deze patiënten (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Eurartesim bij baby's in de leeftijd van minder dan 6 maanden en bij kinderen die minder dan 5 kg wegen, zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar voor deze pediatrische subgroepen.

Wijze van toediening

Eurartesim dient oraal met water en zonder voedsel te worden ingenomen.
Elke dosis dient niet minder dan 3 uur na de laatste voedselinname te worden ingenomen.
Binnen 3 uur na elke dosis mag er geen voedsel worden ingenomen.

Voor patiënten die de tabletten niet kunnen doorslikken, zoals kinderen jonger dan 1 jaar en jonge kinderen, kan Eurartesim worden verpulverd en met water worden vermengd. Het mengsel dient onmiddellijk na bereiding te worden gebruikt.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Ernstige malaria conform de WHO-definitie.
- Een familiegeschiedenis van plotseling overlijden of aangeboren verlenging van het QTc-interval.
- Bekende congenitale verlenging van het QTc-interval of ongeacht welke klinische aandoening waarvan bekend is dat deze het QTc-interval verlengt.
- Een voorgeschiedenis van symptomatische hartaritmieën of met klinisch relevante bradycardie.

- Alle predisponerende hartaandoeningen voor aritmie zoals ernstige hypertensie, linker ventriculaire hypertrofie (inclusief hypertrofische cardiomyopathie) of congestief hartfalen vergezeld van een verminderde linkerventrikel-ejectiefractie.
- Elektrolytenverstoringen, met name hypokaliëmie, hypocalciëmie of hypomagnesiëmie.
- Het gebruik van geneesmiddelen waarvan bekend is dat zij het QTc-interval verlengen. Deze geneesmiddelen omvatten (maar blijven niet beperkt tot):
 - Anti-aritmica (bijv. amiodaron, disopyramide, dofetilide, ibutilide, procaïnamide, kinidine, hydrokinidine, sotalol).
 - Neuroleptica (bijv. fenothiazines, sertindol, sultopride, chloorpromazine, haloperidol, mesoridazine, pimozide of thioridazine), antidepressiva.
 - Bepaalde antimicrobiële geneesmiddelen, inclusief geneesmiddelen uit de volgende klassen:
 - macroliden (bijv. erytromycine, claritromycine),
 - fluorchinolonen (bijv. moxifloxacin, sparfloxacine),
 - imidazol en triazool antischimmeldgeneesmiddelen,
 - en ook pentamidine en saquinavir.
 - Bepaalde niet-sederende antihistaminica (bijv. terfenadine, astemizol, mizolastine)
 - Cisapride, droperidol, domperidon, bepridil, difemanil, probucol, levomethadyl, methadon, vinca-alkaloïden, arseentrioxide
- Recente behandeling met geneesmiddelen waarvan bekend is dat zij het QTc-interval verlengen die op het moment dat wordt begonnen met Eurartesim mogelijk nog steeds circuleren (bijv. mefloquine, halofantrine, lumefantrine, chloroquine, kinine en andere antimalariageneesmiddelen) waarbij rekening moet worden gehouden met hun eliminatiehalfwaardetijd.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Eurartesim dient niet te worden gebruikt voor het behandelen van ernstige falciparum malaria (zie rubriek 4.3) en dient, doordat er onvoldoende gegevens zijn, niet te worden gebruikt voor het behandelen van malaria die is veroorzaakt door *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae* of *Plasmodium ovale*.

Men dient rekening te houden met de lange halfwaardetijd van piperazine (ongeveer 22 dagen) in het geval dat wordt begonnen met een ander antimalariamiddel in verband met een niet aangeslagen behandeling of een nieuwe malaria-infectie (zie hieronder en rubrieken 4.3 en 4.5).

Piperazine is een lichte CYP3A4-remmer. Men dient voorzichtig te zijn bij gelijktijdige toediening van Eurartesim met geneesmiddelen die variabele remmings-, inductie- of competitiepatronen voor CYP3A4 vertonen daar de therapeutische en/of toxische effecten van een aantal gelijktijdig toegediende geneesmiddelen veranderd zouden kunnen worden.

Piperazine is ook een substraat van CYP3A4. Bij gelijktijdige toediening met sterke CYP3A4-remmers werd een matige verhoging in de plasmaconcentraties van piperazine (< 2-voudig) waargenomen met een mogelijke exacerbatie van het effect op de verlenging van het QTc-interval als gevolg (zie rubriek 4.5).

Bij gelijktijdige toediening met lichte of matige CYP3A4-remmers (bijv. orale anticonceptiva) kan de blootstelling aan piperazine ook verhoogd zijn. Voorzichtigheid is daarom geboden wanneer

Eurartesim gelijktijdig wordt toegediend met elke CYP3A4-remmer en ECG-bewaking dient overwogen te worden.

Door het gebrek aan farmacokinetische gegevens met betrekking tot meervoudige doses piperazine moet de toediening van elke sterke CYP3A4-remmer ontmoedigd worden na het opstarten (met name de eerste dosis) van Eurartesim (zie rubrieken 4.5 en 5.2).

Eurartesim dient niet gedurende het 1^{ste} trimester van de zwangerschap te worden gebruikt in situaties waarin andere geschikte en werkzame antimalariamiddelen beschikbaar zijn (zie rubriek 4.6).

Bij het ontbreken van onderzoeksgegevens met betrekking tot carcinogeniciteit en in verband met het gebrek aan klinische ervaring met herhaalde behandelingskuren bij mensen, moeten niet meer dan twee Eurartesim-kuren in een periode van 12 maanden worden gegeven (zie rubrieken 4.2 en 5.3).

Effecten op hartrepolarisatie

In klinische onderzoeken met Eurartesim werden beperkte ECG's verkregen tijdens de behandeling. Deze toonden aan dat QTc-verlenging vaker optrad en in grotere mate geassocieerd met de behandeling met Eurartesim dan met de comparatoren (zie rubriek 5.1 voor bijzonderheden over de comparatoren). Analyse van cardiale bijwerkingen in klinische onderzoeken heeft aangetoond dat deze vaker werden gerapporteerd bij met Eurartesim behandelde patiënten dan bij patiënten die werden behandeld met comparator antimalariamiddelen (zie rubriek 4.8). Voorafgaand aan de derde dosis Eurartesim werd gerapporteerd dat in een van de twee Fase III-onderzoeken 3/767 patiënten (0,4%) een QTcF-waarde hadden van > 500 ms, *versus* geen in de comparatorgroep.

Het potentieel van Eurartesim om het QTc-interval te verlengen werd onderzocht in parallelgroepen van gezonde vrijwilligers, die elke dosis hebben ingenomen, met veel (~1000 Kcal) of weinig (~400 Kcal) vet/calorieën bevattende maaltijden of onder nuchtere omstandigheden. In vergelijking met placebo waren de maximale gemiddelde QTcF-verlengingen op Dag 3 van de dosering met Eurartesim 45,2, 35,5 en 21,0 msec onder de respectievelijke toedieningscondities. De onder nuchtere omstandigheden waargenomen QTcF-verlenging duurde tussen 4 en 11 uur nadat de laatste dosis was toegediend op Dag 3. De gemiddelde QTcF-verlenging daalde in vergelijking met placebo tot 11,8 msec na 24 uur en tot 7,5 msec na 48 uur. Geen enkele gezonde proefpersoon die het geneesmiddel onder nuchtere omstandigheden kreeg toegediend, vertoonde een QTcF van meer dan 480 msec of een verhoging boven basislijn van meer dan 60 msec. Het aantal proefpersonen met QTcF hoger dan 480 msec na toediening met vetarme maaltijden was 3/64, terwijl 10/64 QTcF-waarden boven deze drempel hadden na toediening met vetrijke maaltijden. Geen enkele proefpersoon had een QTcF-waarde van meer dan 500 msec in ongeacht welke van de toedieningsomstandigheden.

Men dient zo snel mogelijk tijdens de behandeling met Eurartesim een ECG te verkrijgen en ECG-monitoring dient te worden toegepast bij patiënten die mogelijk een hoger risico hebben om aritmie te ontwikkelen in verband met QTc-verlenging (zie hieronder).

Wanneer het klinisch mogelijk is, dient te worden overwogen een ECG te verkrijgen van alle patiënten voordat de laatste van de drie dagelijkse doses wordt ingenomen en ongeveer 4-6 uur na de laatste dosis, daar het risico van QTc-intervalverlenging tijdens deze periode het hoogst kan zijn (zie rubriek 5.2). QTc-intervallen van meer dan 500 ms worden in verband gebracht met een uitgesproken risico van mogelijk levensbedreigende ventriculaire tachy-aritmieën. Daarom dient ECG-monitoring gedurende de volgende 24-48 uur te worden toegepast voor patiënten die een verlenging in deze mate blijken te hebben. Deze patiënten dienen geen volgende dosis Eurartesim te ontvangen en voor hen dient een alternatieve antimalariabehandeling te worden ingesteld.

In vergelijking met volwassen mannen, hebben vrouwelijke patiënten en oudere patiënten langere QTc-intervallen. Daarom zijn zij mogelijk gevoeliger voor de effecten van QTc-verlengende geneesmiddelen zoals Eurartesim zodat bijzondere voorzichtigheid is vereist.

Vertraagde hemolytische anemie

Vertraagde hemolytische anemie is waargenomen tot één maand na gebruik van i.v. artesunaat en orale op artemisinin gebaseerde combinatiebehandeling (ACT), waaronder Eurartesim, soms dermate ernstig dat transfusie nodig was. Risicofactoren kunnen een jonge leeftijd (kinderen jonger dan 5 jaar) en eerdere behandeling met i.v. artesunaat omvatten.

Men dient patiënten en zorgverleners te adviseren waakzaam te zijn op verschijnselen en symptomen van hemolyse na de behandeling, zoals bleke gelaatskleur, geelzucht, donkergekleurde urine, koorts, vermoeidheid, kortademigheid, duizeligheid en verwardheid.

Omdat een subgroep van patiënten met vertraagde hemolytische anemie na toediening van Eurartesim aanwijzingen vertoont voor auto-immuunhemolytische anemie, moet bovendien een directe antiglobulinetest overwogen worden om te bepalen of therapie, bijv. met corticosteroïden, nodig is.

Pediatrische patiënten

Men dient bijzonder voorzichtig te zijn bij jonge kinderen die braken daar zij waarschijnlijk elektrolytenverstoringen ontwikkelen. Deze kunnen het QTc-verlengende effect van Eurartesim verhogen (zie rubriek 4.3).

Lever- en nierfunctiestoornis

Eurartesim is niet onderzocht bij patiënten met matige of ernstige nier- of leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.2). In verband met de mogelijkheid dat hogere plasmaconcentraties optreden, dient men voorzichtig te zijn wanneer Eurartesim wordt toegediend aan patiënten met geelzucht en/of met matige of ernstige nier- of leverinsufficiëntie en wordt ECG- en bloedkaliummonitoring geadviseerd.

Geografische geneesmiddelresistentie

Geneesmiddelresistentiepatronen van *P. falciparum* kunnen geografisch variëren. Verhoogde resistentie van *P. falciparum* tegen artemisininen en/of piperazine is gemeld, voornamelijk in Zuidoost-Azië. In geval van bewezen of vermoede recidiverende malaria-infecties na behandeling met arteminol/piperazine, moeten patiënten met een ander antimalariamiddel worden behandeld.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Eurartesim is gecontra-indiceerd bij patiënten die reeds andere geneesmiddelen gebruiken waarvan bekend is dat zij het QTc-interval verlengen, vanwege het risico van een farmacodynamische interactie die leidt tot een additief effect op het QTc-interval (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Er is slechts een beperkt aantal onderzoeken naar farmacokinetische geneesmiddelinteracties met Eurartesim uitgevoerd bij gezonde, volwassen proefpersonen. De beoordeling van het potentieel voor het optreden van geneesmiddelinteracties is bijgevolg gebaseerd op *in vivo* of *in vitro* onderzoeken.

Effect van Eurartesim op gelijktijdig toegediende geneesmiddelen

Piperazine wordt gemetaboliseerd door en is een remmer van CYP3A4. Gelijktijdige toediening van oraal Eurartesim met 7,5 mg oraal midazolam, een CYP3A4-testsubstraat, veroorzaakte een bescheiden verhoging (≤ 2 -voudig) in de blootstelling aan midazolam en zijn metabolieten bij gezonde, volwassen proefpersonen. Dit remmende effect was één week na de laatste toediening van Eurartesim niet langer aantoonbaar. Daarom is speciale aandacht vereist wanneer geneesmiddelen met een smalle therapeutische index (bijv. antiretrovirale geneesmiddelen en ciclosporine) gelijktijdig met Eurartesim worden toegediend.

Op basis van *in vitro* gegevens ondergaat piperazine in geringe mate metabolisatie door CYP2C19 en is het ook een remmer van dit enzym. Er bestaat een potentieel voor het verminderen van de metabolisatiesnelheid van andere substraten van dit enzym, zoals omeprazol, met een daaruit volgende verhoging van hun plasmaconcentratie en daarom van hun toxiciteit.

Piperaquine beschikt over het potentieel om de metabolisatiesnelheid voor CYP2E1-substraten te verhogen, hetgeen resulteert in een verlaging van de plasmaconcentraties van substraten zoals paracetamol of theofylline en de anesthesiegassen enfluraan, halothaan en isofluraan. De voornaamste consequentie van deze interactie zou een vermindering van de werkzaamheid van de gelijktijdig toegediende geneesmiddelen kunnen zijn.

Toediening van arteminol kan resulteren in een lichte verlaging in CYP1A2-activiteit. Voorzichtigheid is daarom geboden wanneer Eurartesim gelijktijdig wordt toegediend met geneesmiddelen die door dit enzym worden gemetaboliseerd en een smalle therapeutische index hebben, zoals theofylline. Het is niet erg waarschijnlijk dat eventuele effecten langer dan 24 uur nadat arteminol voor het laatst is ingenomen, zullen aanhouden.

Effect van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen op Eurartesim

Piperaquine wordt gemetaboliseerd door CYP3A4 *in vitro*. Gelijktijdige toediening van een enkele dosis oraal claritromycine (een sterke CYP3A4-remmer-‘probe’) met een enkele dosis oraal Eurartesim leidde tot een bescheiden verhoging (≤ 2 -voudig) in de blootstelling aan piperaquine bij gezonde, volwassen proefpersonen. Deze verhoging in de blootstelling aan deze combinatie tegen malaria kan leiden tot een exacerbatie van het effect op QTc (zie rubriek 4.4). Daarom dient men bijzonder voorzichtig te zijn wanneer Eurartesim wordt toegediend aan patiënten die sterke CYP3A4-remmers gebruiken (bijv. sommige HIV-proteaseremmers [atazanavir, darunavir, indinavir, lopinavir, ritonavir] of verapamil) en dient ECG-monitoring te worden overwogen in verband met het risico van hogere piperaquineplasmaconcentraties (zie rubriek 4.4).

Enzym-inducerende geneesmiddelen zoals rifampicine, carbamazepine, fenytoïne, fenobarbital, sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) zullen waarschijnlijk leiden tot verminderde piperaquineplasmaconcentraties. De concentratie van arteminol kan ook worden verlaagd.

Bij gelijktijdige toediening met efavirenz was de plasmaconcentratie van piperaquine verlaagd met 43%.

Verlaagde plasmaconcentraties van piperaquine en/of arteminol kunnen leiden tot mislukken van de behandeling. Daarom wordt gelijktijdige behandeling met dergelijke geneesmiddelen niet aanbevolen.

Pediatrische patiënten

Er is enkel onderzoek naar geneesmiddelinteracties uitgevoerd bij volwassenen. De mate van interactie bij pediatrische patiënten is niet bekend. De hierboven vermelde interacties voor volwassenen en de waarschuwingen in rubriek 4.4 moeten in overweging worden genomen voor pediatriche patiënten.

Orale anticonceptiva

Bij gelijktijdige toediening bij gezonde vrouwen oefende Eurartesim slechts een minimaal effect uit op een combinatietherapie met orale anticonceptiva op basis van oestrogeen/progestageen, met een verhoging van ongeveer 28% in de absorptiesnelheid van ethinyloestradiol (uitgedrukt in geometrisch gemiddelde C_{max}). De blootstelling aan ethinyloestradiol en levonorgestrel onderging hierdoor echter geen significante veranderingen en de anticonceptieve werking werd niet beïnvloed, zoals bleek uit de vergelijkbare plasmaconcentraties van follikelstimulerend hormoon (FSH), luteïniserend hormoon (LH) en progestageen waargenomen na behandeling met orale anticonceptiva met of zonder gelijktijdige toediening van Eurartesim.

Voedselinteractie

Absorptie van piperaquine wordt verhoogd in aanwezigheid van vet voedsel (zie rubriek 4.4 en 5.2) wat het effect van piperaquine op het QTc-interval kan verhogen. Eurartesim dient daarom alleen met water te worden ingenomen zoals beschreven in rubriek 4.2. Eurartesim dient niet te worden ingenomen met grapefruitsap daar het waarschijnlijk zal leiden tot verhoogde piperaquineplasmaconcentraties.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er is slechts een beperkte (n=3) hoeveelheid gegevens over het gebruik van arteminol/piperaquine tijdens het 1^{ste} trimester van de zwangerschap.

Op basis van resultaten van dieronderzoek bestaat het vermoeden dat Eurartesim ernstige geboortefwijkingen veroorzaakt bij toediening tijdens het eerste trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.4 en 5.3). Voortplantingsonderzoeken met artemisininederivaten hebben teratogeen potentieel aangetoond met een verhoogd risico tijdens vroege dracht (zie rubriek 5.3). Piperaquine was niet teratogeen bij ratten of konijnen.

Eurartesim mag daarom niet tijdens het 1^{ste} trimester van de zwangerschap worden gebruikt in situaties waarin andere geschikte en werkzame antimalariamiddelen beschikbaar zijn (zie rubriek 4.4).

Een grote hoeveelheid gegevens (uitkomsten van meer dan 3000 blootgestelde zwangerschappen) over het gebruik van arteminol/piperaquine tijdens het 2^{de} en 3^{de} trimester duidt erop dat deze stoffen niet foetotoxisch zijn. Tijdens perinatale en postnatale onderzoeken bij ratten werd piperaquine in verband gebracht met complicaties tijdens de bevalling. Er was echter geen vertraging in de neonatale ontwikkeling na blootstelling *in utero* of via melk (zie rubriek 5.3).

Als Eurartesim zodoende meer geschikt is voor een zwangere vrouw dan andere op artemisinine gebaseerde combinatiebehandelingen waarmee meer ervaring is opgedaan (of sulfadoxine/pyrimethamine), kan Eurartesim tijdens het 2^{de} en 3^{de} trimester van de zwangerschap worden gebruikt.

Borstvoeding

Resultaten van dieronderzoeken wijzen op uitscheiding van piperaquine in melk, maar er zijn geen gegevens beschikbaar met betrekking tot mensen. Vrouwen die Eurartesim innemen dienen tijdens de behandeling geen borstvoeding te geven.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen specifieke gegevens met betrekking tot de effecten van piperaquine op vruchtbaarheid. Tijdens klinisch gebruik zijn tot op heden echter geen nadelige effecten gerapporteerd. Bovendien laten gegevens verkregen uit dieronderzoeken zien dat de vruchtbaarheid bij zowel mannetjes als vrouwtjes niet wordt aangetast door arteminol.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Tijdens klinische onderzoeken verzamelde gegevens over bijwerkingen geven aan dat Eurartesim geen invloed heeft op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen nadat de patiënt is hersteld van de acute infectie.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De veiligheid van Eurartesim is onderzocht in twee fase III, open label-onderzoeken, waarbij 1.239 pediatrische patiënten tot 18 jaar en 566 volwassen patiënten > 18 jaar die werden behandeld met Eurartesim betrokken waren.

In een gerandomiseerd onderzoek waarin 767 volwassenen en kinderen met ongecompliceerde *P. falciparum*-malaria werden blootgesteld aan Eurartesim, bleek 25% van de proefpersonen een bijwerking te hebben ondervonden. Geen enkel type bijwerking deed zich voor met een incidentie van $\geq 5\%$. De vaakst waargenomen bijwerkingen met een incidentie $\geq 1,0\%$ waren: hoofdpijn (3,9%), elektrocardiogram-QTc verlengd (3,4%), *P. falciparum*-infectie (3,0%), anemie (2,8%), eosinofilie (1,7%), hemoglobine verlaagd (1,7%), sinustachycardie (1,7%), asthenie (1,6%), hematocriet [verlaagd] (1,6%), pyrexie (1,5%), rodebloedceltelling verlaagd (1,4%). Een totaal van 6 (0,8%) van de proefpersonen had ernstige bijwerkingen tijdens het onderzoek.

Tijdens een tweede gerandomiseerde trial werden 1.038 kinderen in de leeftijd tussen 6 maanden en 5 jaar blootgesteld aan Eurartesim en 71% bleek een bijwerking te hebben ondervonden. De volgende

bijwerkingen werden waargenomen met een incidentie van $\geq 5,0\%$: hoesten (32%), pyrexie (22,4%), influenza (16,0%), *P. falciparum*-infectie (14,1%), diarree (9,4%), braken (5,5%) en anorexia (5,2%). Een totaal van 15 (1,5%) van de proefpersonen had ernstige bijwerkingen tijdens het onderzoek.

Tabellarische lijst van bijwerkingen

In de onderstaande tabellen worden bijwerkingen vermeld per systeem/orgaanklasse (SOC) en gerangschikt per frequentie. Binnen elke frequentiegroepering worden bijwerkingen op volgorde van afnemende ernst weergegeven, met behulp van de volgende conventie: Zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). De tabel in deze rubriek betreft alleen volwassen patiënten. Een overeenkomstige tabel voor pediatrische patiënten is weergegeven in de specifieke rubriek hieronder.

Frequentie van bijwerkingen bij volwassen patiënten die deelnamen aan klinische onderzoeken met Eurartesim en in postmarketinggegevens:

Systeem/ orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Niet bekend
Infecties en parasitaire aandoeningen		<i>P. falciparum</i> - infectie	Luchtweginfectie Influenza	
Bloed- en lymfestelsel- aandoeningen		Anemie		Auto-immuun- hemolytische anemie Vertraagde hemolytische anemie
Voedings- en stofwisselings- stoornissen			Anorexia	
Zenuwstelsel- aandoeningen		Hoofdpijn	Convulsie Duizeligheid	
Hartaandoeningen		QTc verlengd Tachycardie	Hartgeleidings- stoornissen Sinusaritmieën Bradycardie	
Ademhalings- stelsel-, borstkas- en mediastinum- aandoeningen			Hoesten	
Maagdarmstelsel- aandoeningen			Braken Diarree Misselijkheid Buikpijn	
Lever- en galaandoeningen			Hepatitis Hepatocellulair letsel Hepatomegalie Afwijkende uitslagen van leverfunctietests	
Huid- en onderhuid- aandoeningen			Pruritus	
Skeletspierstelsel- en bindweefsel- aandoeningen			Artralgie Myalgie	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats- stoornissen		Asthenie Pyrexie		

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

De voor Eurartesim opgemerkte bijwerkingen waren over het algemeen mild van aard en de meerderheid was niet ernstig. Reacties zoals hoesten, pyrexie, hoofdpijn, *P. falciparum*-infectie, anemie, asthenie, anorexia en de waargenomen veranderingen in bloedcelparameters komen overeen met de reacties die te verwachten zijn bij patiënten met acute malaria. Het effect op verlenging van het QTc-interval werd gezien op Dag 2 en was tegen Dag 7 verdwenen (het volgende tijdstip waarop ECG's werden uitgevoerd).

Pediatrische patiënten

Een tabellarisch overzicht van de frequentie van de bijwerkingen bij pediatrische patiënten wordt hieronder gegeven. De meeste pediatrische ervaring is afkomstig van Afrikaanse kinderen in de leeftijd van 6 maanden tot 5 jaar.

De frequentie van bijwerkingen bij pediatrische patiënten die deelnamen aan klinische onderzoeken met Eurartesim en afkomstig van postmarketinggegevens:

Systeem/ orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Niet bekend
Infecties en parasitaire aandoeningen	Influenza <i>P. falciparum</i> -infectie	Luchtweginfectie Oorinfectie		
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen		Trombocytopenie Leukopenie/ neutropenie Leukocytosen (nergens anders geklasseerd) Anemie	Trombocytemie Splenomegalie Lymfadenopathie Hypochromasie	Auto-immuun-hemolytische anemie Vertraagde hemolytische anemie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Anorexia		
Zenuwstelsel-aandoeningen			Convulsie Hoofdpijn	
Oog-aandoeningen		Conjunctivitis		
Hart-aandoeningen		QT/QTc verlengd Hartslag onregelmatig	Hartgeleidingsstoornissen Hartruis	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen	Hoesten		Rinorroe Epistaxis	
Maagdarmstelsel-aandoeningen		Braken Diarree Buikpijn	Stomatitis Misselijkheid	
Lever- en galaandoeningen			Hepatitis Hepatomegalie Afwijkende uitslagen van leverfunctietests Geelzucht	
Huid- en onderhuid-aandoeningen		Dermatitis Huiduitslag	Acanthosis Pruritus	
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen			Artralgie	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Pyrexie	Asthenie		

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

In klinische trials hebben negen patiënten tweemaal de bedoelde cumulatieve dosis Eurartesim ontvangen. Het veiligheidsprofiel van deze patiënten verschilde niet van dat van patiënten die de aanbevolen dosis hebben ontvangen; geen enkele patiënt heeft ernstige bijwerkingen gemeld.

In gevallen van vermoedelijke overdosis dienen waar van toepassing symptomatische en ondersteunende therapie te worden gegeven, inclusief ECG-monitoring in verband met de mogelijkheid van QTc-intervalverlenging (zie rubriek 4.4).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antiprotozoica, antimalariamiddelen, artemisininine en afgeleide verbindingen, combinatiepreparaten, ATC-code: P01BF05

Farmacodynamische effecten

Artemimol kan in de geparasiteerde erythrocyten hoge concentraties bereiken. De endoperoxidebrug van artemimol is vermoedelijk essentieel voor de antimalaria-activiteit, waardoor aan parasitaire membraansystemen door vrije radicalen de volgende schade wordt veroorzaakt:

- Remming van calcium-ATPase in het endoplasmatisch reticulum in het sarcoplasma van *P. falciparum*
- Interferentie met mitochondriaal elektronentransport
- Interferentie met transporteiwitten van de parasiet
- Verstoring van de mitochondriale functie van de parasiet.

Het exacte werkingsmechanisme van piperaquine is onbekend, maar het weerspiegelt waarschijnlijk dat van chloroquine, een zeer verwante structurele analoog. Chloroquine bindt aan toxisch haem (voortkomend uit het hemoglobine van de patiënt) in de malariaparasiet, waardoor de detoxificatie ervan via een polymerisatiestap wordt voorkomen.

Piperaquine is een bis-chinoline en deze klasse heeft *in vitro* een goede antimalaria-activiteit tegen chloroquine-resistente *Plasmodium*-stammen getoond. De volumineuze bis-chinolonstructuur kan belangrijk zijn voor de werking tegen chloroquine-resistente stammen en zou kunnen werken door middel van de volgende mechanismen:

- Remming van de transporters die chloroquine uit de voedselvacuole van de parasiet verwijderen
- Remming van de haem-digestieroute in de voedselvacuole van de parasiet.

Resistentie tegen piperaquine (bij gebruik als monotherapie) is gerapporteerd.

De werkzaamheid en veiligheid van Eurartesim zijn beoordeeld in twee grote gerandomiseerde, open-label klinische trials:

Onderzoek DM040010 werd uitgevoerd bij Aziatische volwassen en pediatrische patiënten met ongecompliceerde *P. falciparum*-malaria. Behandeling met Eurartesim werd vergeleken met Artesunaat + Mefloquine (AS + MQ). Het primaire eindpunt was het PCR-gecorrigeerde genezingspercentage op Dag 63.

Onderzoek DM040011 werd uitgevoerd bij Afrikaanse pediatrie patiënten met ongecompliceerde *P. falciparum*-malaria. Behandeling met Eurartesim werd vergeleken met Artemeter + Lumefantrine (A + L). Het primaire eindpunt was het PCR-gecorrigeerde genezingspercentage op Dag 28.

De resultaten voor het primaire eindpunt in de gemodificeerde intent to treat (m-ITT) populaties (gedefinieerd als alle gerandomiseerde patiënten die ten minste één dosis van de onderzoeksbehandeling hebben ontvangen, met uitsluiting van die patiënten, die om onbekende redenen verloren zijn gegaan voor follow-up) waren als volgt:

Onderzoek	PCR-gecorrigeerd genezingspercentage (m-ITT)			
	Eurartesim	AS + MQ	A + L	95% tweezijdig BI over het behandelingsverschil (Eurartesim - comparator); p-waarde
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

In elk geval werd door de resultaten bevestigd dat Eurartesim niet inferieur was ten opzichte van het comparatorgeneesmiddel. In beide onderzoeken lag het werkelijke behandelingsmislukkingspercentage lager dan de door de WHO ingestelde 5% werkzaamheidsdrempel.

De leeftijdspecifieke, PCR-gecorrigeerde genezingspercentages in de m-ITT-populaties zijn hieronder getabelleerd voor respectievelijk het Aziatische en het Afrikaanse onderzoek:

Onderzoek	PCR-gecorrigeerd genezingspercentage (m-ITT)			
	Eurartesim	AS + MQ	A + L	95% tweezijdig BI over het behandelingsverschil (Eurartesim - comparator); p-waarde
DM040010 (n=1087)				
≤ 5 jaar	100,0%	100,0%	-	-
> 5 tot ≤ 12 jaar	98,2%	96,5%	-	(-3,67; 7,09)%; 0,605
> 12 tot ≤ 18 jaar	97,3%	100,0%	-	(-6,40; 0,99)%; 1,000
> 18 tot ≤ 64 jaar	96,6%	94,4%	-	(-0,98; 5,30)%; 0,146
DM040011 (n=1524)				
≤ 1 jaar	91,5%	-	98,5%	(-12,66; -1,32)% ⁽¹⁾ ; 0,064
> 1 tot ≤ 2 jaar	92,6%	-	94,6%	(-6,76; 2,63)%; 0,413
> 2 tot ≤ 5 jaar	93,0%	-	94,0%	(-4,41; 2,47)%; 0,590

⁽¹⁾ Dit BI is asymptotisch omdat het exacte BI niet kon worden berekend

In het Europees veiligheidsregister zijn 25 patiënten met een gewicht van ≥ 100 kg (bereik van 100 - 121 kg) gedurende 3 dagen behandeld met 4 tabletten van 320/40 mg PQP/artenimol. Tweeëntwintig van deze patiënten bleken parasietvrij te zijn bij de laatste microscopische analyse van het bloedmonster; bij drie patiënten werd er geen parasitologisch bloedonderzoek uitgevoerd. Alle patiënten waren klinisch genezen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Farmacokinetische profielen van artenimol en piperaquine zijn onderzocht in diersmodellen en in verschillende humane populaties (gezonde vrijwilligers, volwassen patiënten en pediatrie patiënten).

Absorptie

Artenimol wordt zeer snel geabsorbeerd, waarbij de T_{max} ongeveer 1-2 uur na enkelvoudige en meervoudige toediening ligt. Bij patiënten waren gemiddelde C_{max} (CV%) en AUC_{INF} van artenimol

(waargenomen na de eerste dosis Eurartesim) respectievelijk 752 (47%) ng/ml en 2.002 (45%) ng/ml*u.

De biologische beschikbaarheid van arteminol blijkt hoger te zijn bij malariapatiënten dan bij gezonde vrijwilligers, mogelijk omdat malaria *per se* een effect heeft op de arteminol-dispositie. Dit kan het gevolg zijn van een malaria-geassocieerde leverfunctiestoornis, die een verhoging van de biologische beschikbaarheid van arteminol (verlaging van het first-pass-effect) veroorzaakt zonder dat dit van invloed is op de schijnbare eliminatiehalfwaardetijd, die gelimiteerd wordt door de absorptiesnelheid. Bij gezonde mannelijke vrijwilligers onder nuchtere omstandigheden, varieerde C_{max} en AUC_{INF} van arteminol tussen respectievelijk 180-252 ng/ml en 516-684 ng/ml*u.

De systemische blootstelling aan arteminol was iets lager na de laatste dosis Eurartesim (tot 15% lager dan na de eerste dosis). De farmacokinetische parameters van arteminol bleken overeen te komen bij gezonde vrijwilligers van Aziatische en blanke origine. De systemische arteminol-blootstelling op de laatste behandelingsdag was hoger bij vrouwen dan bij mannen, waarbij het verschil binnen de 30% lag.

Bij gezonde vrijwilligers werd blootstelling aan arteminol ongeveer met 43% verhoogd bij toediening met een zeer vetrijke/calorierijke maaltijd.

Piperaquine, een zeer lipofiele verbinding, wordt langzaam geabsorbeerd. Bij mensen heeft piperaquine een T_{max} van ongeveer 5 uur na enkelvoudige en herhaalde toediening. Bij patiënten waren gemiddelde (CV%) C_{max} en AUC_{0-24} (waargenomen na de eerste dosis Eurartesim) respectievelijk 179 (62%) ng/ml en 1.679 (47%) ng/ml*u. Als gevolg van zijn trage eliminatie, accumuleert piperaquine na meerdere doses in plasma met een accumulatiefactor van ongeveer 3. De farmacokinetische parameters van piperaquine bleken overeen te komen bij gezonde vrijwilligers van Aziatische en blanke origine. Aan de andere kant was de maximale plasmaconcentratie piperaquine op de laatste dag van de behandeling met Eurartesim bij gezonde vrouwelijke vrijwilligers hoger dan bij gezonde mannelijke vrijwilligers, waarbij het verschil tussen de 30% en 50% lag.

Bij gezonde vrijwilligers is de blootstelling aan piperaquine ongeveer 3 keer verhoogd bij toediening met een zeer vet/calorierijk maal. Dit farmacokinetische effect gaat vergezeld van een verhoogd effect op de verlenging van het QT-interval. Daarom dient Eurartesim met water minimaal 3 uur na de laatste voedselinname te worden ingenomen en binnen 3 uur na elke dosis dient geen voedsel te worden ingenomen (zie rubriek 4.2).

Distributie

Zowel piperaquine als arteminol worden sterk gebonden aan humane plasma-eiwitten: de in *in vitro* onderzoeken waargenomen eiwitbinding was 44-93% voor arteminol en > 99% voor piperaquine. Bovendien blijkt uit *in vitro* en *in vivo* gegevens bij dieren dat piperaquine en arteminol de neiging hebben te accumuleren in RBC.

Het is waargenomen dat arteminol een klein distributievolume heeft bij mensen (0,8 l/kg; CV 35,5%). Voor piperaquine waargenomen farmacokinetische parameters bij mensen geven aan dat dit werkzame bestanddeel een groot distributievolume heeft (730 l/kg; CV 37,5%).

Biotransformatie

Arteminol wordt voornamelijk omgezet in α -arteminol- β -glucuronide (α -arteminol-G). Onderzoeken met humane levermicrosomen hebben aangetoond dat arteminol werd gemetaboliseerd door UDP-glucuronosyltransferase (UGT1A9 en UGT2B7) tot α -arteminol-G zonder cytochroom P450-gemedieerd metabolisme. *In vitro* geneesmiddelinteractie-onderzoeken hebben aangetoond dat arteminol een remmer van CYP1A2 is. Daarom heeft arteminol het potentieel om plasmaconcentraties van CYP1A2-substraten te verhogen (zie rubriek 4.5).

Onderzoeken naar het *in vitro* metabolisme hebben aangetoond dat piperaquine wordt gemetaboliseerd door humane hepatocyten (ongeveer 85% van het piperaquine was nog intact na 2 uur incubatie bij 37 °C). Piperaquine werd voornamelijk gemetaboliseerd door CYP3A4 en in mindere mate door

CYP2C9 en CYP2C19. Piperaquine bleek een remmer van CYP3A4 (ook op tijdsafhankelijke wijze) en in mindere mate van CYP2C19 te zijn, terwijl het de activiteit van CYP2E1 stimuleerde.

Er werd geen effect op het metabolietenprofiel van piperaquine in humane hepatocyten waargenomen wanneer piperaquine gelijktijdig werd geïncubeerd met arteminol. De belangrijkste metabolieten van piperaquine waren een carboxylzuursplitsingsproduct en een mono-N-geoxideerd product.

In onderzoek bij mensen bleek piperaquine een lichte remmer van het CYP3A4-enzym te zijn, terwijl sterke remmers van CYP3A4-activiteit een lichte remming veroorzaakten in het metabolisme van piperaquine (zie rubriek 4.5).

Eliminatie

De eliminatiewaardetijd van arteminol is ongeveer 1 uur. De gemiddelde orale klaring voor volwassen patiënten met malaria was 1,34 l/u/kg. De gemiddelde orale klaring was iets hoger voor pediatrische patiënten, de verschillen waren echter minimaal in grootte (< 20%). Arteminol wordt geëlimineerd door metabolisatie (voornamelijk glucuroconjugatie). De klaring ervan bleek iets lager te zijn bij vrouwelijke dan bij mannelijke gezonde vrijwilligers. Gegevens met betrekking tot arteminol-uitscheiding bij mensen zijn schaars. In de literatuur wordt echter gerapporteerd dat de uitscheiding van onveranderde werkzame stof in humane urine en feces te verwaarlozen is voor artemisininederivaten.

De eliminatiewaardetijd van piperaquine is ongeveer 22 dagen voor volwassen patiënten en ongeveer 20 dagen voor pediatrische patiënten. De gemiddelde orale klaring voor volwassen patiënten met malaria was 2,09 l/u/kg, terwijl deze bij pediatrische patiënten 2,43 l/u/kg was. In verband met de lange eliminatiewaardetijd accumuleert piperaquine na meervoudige toediening.

Dieronderzoek heeft aangetoond dat radiogelabelde piperaquine wordt uitgescheiden via de galroute, terwijl urine-uitscheiding te verwaarlozen is.

Farmacokinetiek bij speciale patiëntenpopulaties

Er zijn geen specifieke farmacokinetische onderzoeken uitgevoerd bij patiënten met lever- of nierinsufficiëntie, of bij ouderen.

In een pediatrisch farmacokinetisch onderzoek, en op basis van zeer beperkt aantal monsters, werden kleine verschillen opgemerkt in de arteminol-farmacokinetiek tussen de pediatrische en volwassen populaties. De gemiddelde klaring (1,45 l/u/kg) was iets sneller bij de pediatrische patiënten dan bij de volwassen patiënten (1,34 l/u/kg), terwijl het gemiddelde distributievolume bij de pediatrische patiënten (0,705 l/kg) lager was dan bij de volwassenen (0,801 l/kg).

Dezelfde vergelijking heeft aangetoond dat de absorptiesnelheidsconstante en terminale halfwaardetijd van piperaquine bij kinderen meestal gelijk waren aan de waarden die werden gezien bij volwassenen. De schijnbare klaring was echter sneller (1,30 versus 1,14 l/u/kg) en het schijnbare totale distributievolume was lager bij de pediatrische populatie (623 versus 730 l/kg).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Algemene toxiciteit

Literatuurgegevens met betrekking tot chronische toxiciteit van piperaquine bij honden en apen wijzen op enige hepatotoxiciteit en milde reversibele depressie van totale leukocyten- en neutrofielentellingen.

De belangrijkste niet-klinische veiligheidsbevindingen na herhaalde dosering waren de infiltratie van macrofagen met intracytoplasmatisch basofiel granulaire materiaal overeenkomend met fosfolipidose en degeneratieve laesies in talrijke organen en weefsels. Deze bijwerkingen werden waargenomen bij dieren, bij blootstellingsniveaus die overeenkomen met klinische blootstellingsniveaus en met mogelijke relevantie voor klinisch gebruik. Het is niet bekend of deze toxische effecten reversibel zijn.

Artenimol en piperazine waren niet genotoxisch/clastogeen gebaseerd op *in vitro* en *in vivo* tests.

Er zijn geen carcinogeniteitsonderzoeken gedaan.

Artenimol veroorzaakt embryoletaliteit en teratogeniciteit bij ratten en konijnen.

Piperazine heeft geen misvormingen geïnduceerd bij ratten en konijnen. In een onderzoek naar perinatale en postnatale ontwikkeling (segment III) bij vrouwelijke ratten die werden behandeld met 80 mg/kg hadden sommige dieren een vertraagde baring waardoor mortaliteit van de neonaten werd geïnduceerd. Bij normaal bevallende vrouwtjes waren de ontwikkeling, het gedrag en de groei van de overlevende nakomelingen normaal na blootstelling *in utero* of via melk.

Er zijn geen onderzoeken naar reproductietoxiciteit uitgevoerd met de combinatie van artemisinol en piperazine.

Centraal zenuwstelsel (CZS)-toxiciteit

Er is een potentieel voor neurotoxiciteit van artemisininederivaten in mensen en dieren, die sterk afhankelijk is van de dosis, toedieningsroute en preparaten van de verschillende artemisinol-prodrugs. Bij mensen kan de potentiële neurotoxiciteit van oraal toegediende artemisinol als zeer onwaarschijnlijk worden beschouwd, gezien de snelle klaring van artemisinol en de korte blootstelling eraan (behandeling van 3 dagen voor malariapatiënten). Er waren geen aanwijzingen van door artemisinol geïnduceerde laesies in de specifieke nucleï bij ratten en honden, zelfs bij een lethale dosis.

Cardiovasculaire toxiciteit

Effecten op bloeddruk en op PR- en QRS-duur werden waargenomen bij hoge piperazinedoses. Het belangrijkste potentiële cardiale effect hield verband met hartgeleiding.

In de hERG-test was de IC₅₀ 0,15 µmol voor piperazine en 7,7 µmol voor artemisinol. De combinatie van artemisinol en piperazine produceert geen grotere hERG-remming dan die van elk van de verbindingen op zich.

Fototoxiciteit

Er zijn geen zorgen met betrekking tot fototoxiciteit met artemisinol, daar het niet absorbeert in het bereik van 290-700 nm.

Piperazine heeft een absorptiemaximum bij 352 nm. Daar piperazine aanwezig is in de huid (ongeveer 9% bij de niet-gepigmenteerde rat en slechts 3% bij de gepigmenteerde rat), werden 24 uur na orale behandeling lichte fototoxische reacties (zwellen en erythem) waargenomen bij muizen die werden blootgesteld aan UV-straling.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Voorverstijfseld zetmeel

Dextrine

Hypromellose (E464)

Croscarmellosenatrium

Magnesiumstearaat (E572)

Filmomhulling:

Hypromellose (E464)

Titaandioxide (E171)

Macrogol 400.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Eurartesimtabletten zijn verpakt in blisterverpakkingen van PVC/PVDC/aluminium die 3 tabletten bevatten.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Alfasigma S.p.A.

Via Ragazzi del '99, n. 5

40133 Bologna

Italië

Tel.: +39 051 6489602

Fax: +39 051 388689

E-mail: regulatorycorporate@alfasigma.com

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/11/716/005

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 27 oktober 2011

Datum van laatste verlenging: 09 September 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Eurartesim 320 mg/40 mg filmomhulde tabletten.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 320 mg piperaquinetetrafosfaat (als het tetrahydraat; PQP) en 40 mg arteminol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

Witte, langwerpige, biconvexe, filmomhulde tablet (afmeting 16 x 8 mm / dikte 5,5 mm) met een breuklijn en aan één zijde gemarkeerd met twee letters "σ".

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Eurartesim is geïndiceerd voor de behandeling van ongecompliceerde *Plasmodium falciparum* malaria bij volwassenen, adolescenten en kinderen van 6 maanden en ouder met een gewicht van 5 kg of meer.

Men dient zich te houden aan officiële richtlijnen met betrekking tot het juiste gebruik van antimalariageneesmiddelen, met inbegrip van informatie over de prevalentie van resistentie tegen arteminol/piperaquine in het geografische gebied waar de infectie is verworven (zie rubriek 4.4).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Eurartesim dient gedurende drie opeenvolgende dagen met in totaal 3 doses, elke dag op hetzelfde tijdstip, te worden toegediend.

De dosis dient te zijn gebaseerd op lichaamsgewicht zoals wordt getoond in de onderstaande tabel:

Lichaams- gewicht (kg)	Dagelijkse dosis (mg)		Tabletsterkte en aantal tabletten per dosis
	PQP	Arteminol	
5 tot < 7	80	10	½ x 160 mg/20 mg tablet
7 tot < 13	160	20	1 x 160 mg/20 mg tablet
13 tot < 24	320	40	1 x 320 mg/40 mg tablet
24 tot < 36	640	80	2 x 320 mg/40 mg tabletten
36 tot < 75	960	120	3 x 320 mg/40 mg tabletten
> 75*	1.280	160	4 x 320 mg/40 mg tabletten

* zie rubriek 5.1

Wanneer een patiënt binnen 30 minuten na het innemen van Eurartesim braakt, dient de hele dosis opnieuw te worden toegediend; wanneer een patiënt binnen 30-60 minuten braakt, dient de helft van de dosis opnieuw te worden toegediend. Opnieuw toedienen van Eurartesim mag slechts één keer worden geprobeerd. Wanneer de tweede dosis wordt uitgebraakt, dient een alternatieve antimalariabehandeling te worden ingesteld.

Wanneer een dosis is overgeslagen, dient hij te worden ingenomen zodra men dit beseft en daarna dient het aanbevolen regime te worden vervolgd tot de volledige behandelingskuur is voltooid.

Er zijn geen gegevens over een tweede behandelingskuur.

In een periode van 12 maanden mogen maximaal twee Eurartesim-kuren worden gegeven (zie rubriek 4.4 en 5.3).

Een tweede Eurartesim-behandelingskuur dient niet binnen 2 maanden na de eerste kuur te worden gegeven in verband met de lange eliminatiehalfwaardetijd van piperaquine (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Speciale populaties

Ouderen

Er zijn geen klinische onderzoeken van Eurartesim uitgevoerd met patiënten van 65 jaar en ouder, daarom kan geen doseringsaanbeveling worden gedaan. Gezien de mogelijkheid van leeftijdgebonden vermindering van de lever- en nierfunctie, evenals een mogelijkheid van hartaandoeningen (zie rubrieken 4.3 en 4.4), dient men voorzichtig te zijn bij toediening van het product aan ouderen.

Lever- en nierfunctiestoornis

Eurartesim is niet onderzocht bij proefpersonen met matige of ernstige nier- of leverinsufficiëntie. Daarom wordt geadviseerd voorzichtig te zijn bij het toedienen van Eurartesim aan deze patiënten (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Eurartesim bij baby's in de leeftijd van minder dan 6 maanden en bij kinderen die minder dan 5 kg wegen, zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar voor deze pediatrische subgroepen.

Wijze van toediening

Eurartesim dient oraal met water en zonder voedsel te worden ingenomen.
Elke dosis dient niet minder dan 3 uur na de laatste voedselinname te worden ingenomen.
Binnen 3 uur na elke dosis mag er geen voedsel worden ingenomen.

Voor patiënten die de tabletten niet kunnen doorslikken, zoals kinderen jonger dan 1 jaar en jonge kinderen, kan Eurartesim worden verpulverd en met water worden vermengd. Het mengsel dient onmiddellijk na bereiding te worden gebruikt.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Ernstige malaria conform de WHO-definitie.
- Een familiegeschiedenis van plotseling overlijden of aangeboren verlenging van het QTc-interval.
- Bekende congenitale verlenging van het QTc-interval of ongeacht welke klinische aandoening waarvan bekend is dat deze het QTc-interval verlengt.

- Een voorgeschiedenis van symptomatische hartaritmieën of met klinisch relevante bradycardie.
- Alle predisponerende hartaandoeningen voor aritmie zoals ernstige hypertensie, linker ventriculaire hypertrofie (inclusief hypertrofische cardiomyopathie) of congestief hartfalen vergezeld van een verminderde linkerventrikel-ejectiefractie.
- Elektrolytenverstoringen, met name hypokaliëmie, hypocalciëmie of hypomagnesiëmie.
- Het gebruik van geneesmiddelen waarvan bekend is dat zij het QTc-interval verlengen. Deze geneesmiddelen omvatten (maar blijven niet beperkt tot):
 - Anti-aritmica (bijv. amiodaron, disopyramide, dofetilide, ibutilide, procaïnamide, kinidine, hydrokinidine, sotalol).
 - Neuroleptica (bijv. fenothiazines, sertindol, sultopride, chloorpromazine, haloperidol, mesoridazine, pimozide of thioridazine), antidepressiva.
 - Bepaalde antimicrobiële geneesmiddelen, inclusief geneesmiddelen uit de volgende klassen:
 - macroliden (bijv. erytromycine, claritromycine),
 - fluorchinolonen (bijv. moxifloxacin, sparfloxacine),
 - imidazol en triazool antischimmelgeneesmiddelen,
 - en ook pentamidine en saquinavir.
 - Bepaalde niet-sederende antihistaminica (bijv. terfenadine, astemizol, mizolastine)
 - Cisapride, droperidol, domperidon, bepridil, difemanil, probucol, levomethadyl, methadon, vinca-alkaloïden, arseentrioxide
- Recente behandeling met geneesmiddelen waarvan bekend is dat zij het QTc-interval verlengen die op het moment dat wordt begonnen met Eurartesim mogelijk nog steeds circuleren (bijv. mefloquine, halofantrine, lumefantrine, chloroquine, kinine en andere antimalariageneesmiddelen) waarbij rekening moet worden gehouden met hun eliminatiehalfwaardetijd.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Eurartesim dient niet te worden gebruikt voor het behandelen van ernstige falciparummalaria (zie rubriek 4.3) en dient, doordat er onvoldoende gegevens zijn, niet te worden gebruikt voor het behandelen van malaria die is veroorzaakt door *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae* of *Plasmodium ovale*.

Men dient rekening te houden met de lange halfwaardetijd van piperaquine (ongeveer 22 dagen) in het geval dat wordt begonnen met een ander antimalariamiddel in verband met een niet aangeslagen behandeling of een nieuwe malaria-infectie (zie hieronder en rubrieken 4.3 en 4.5).

Piperaquine is een lichte CYP3A4-remmer. Men dient voorzichtig te zijn bij gelijktijdige toediening van Eurartesim met geneesmiddelen die variabele remmings-, inductie- of competitiepatronen voor CYP3A4 vertonen daar de therapeutische en/of toxische effecten van een aantal gelijktijdig toegediende geneesmiddelen veranderd zouden kunnen worden.

Piperaquine is ook een substraat van CYP3A4. Bij gelijktijdige toediening met sterke CYP3A4-remmers werd een matige verhoging in de plasmaconcentraties van piperaquine (< 2-voudig) waargenomen met een mogelijke exacerbatie van het effect op de verlenging van het QTc-interval als gevolg (zie rubriek 4.5).

Bij gelijktijdige toediening met lichte of matige CYP3A4-remmers (bijv. orale anticonceptiva) kan de blootstelling aan piperaquine ook verhoogd zijn. Voorzichtigheid is daarom geboden wanneer Eurartesim gelijktijdig wordt toegediend met elke CYP3A4-remmer en ECG-bewaking dient overwogen te worden.

Door het gebrek aan farmacokinetische gegevens met betrekking tot meervoudige doses piperaquine moet de toediening van elke sterke CYP3A4-remmer ontmoedigd worden na het opstarten (met name de eerste dosis) van Eurartesim (zie rubrieken 4.5 en 5.2).

Eurartesim dient niet gedurende het 1^{ste} trimester van de zwangerschap te worden gebruikt in situaties waarin andere geschikte en werkzame antimalariamiddelen beschikbaar zijn (zie rubriek 4.6).

Bij het ontbreken van onderzoeksgegevens met betrekking tot carcinogeniciteit en in verband met het gebrek aan klinische ervaring met herhaalde behandelingskuren bij mensen, moeten niet meer dan twee Eurartesim-kuren in een periode van 12 maanden worden gegeven (zie rubrieken 4.2 en 5.3).

Effecten op hartrepolarisatie

In klinische onderzoeken met Eurartesim werden beperkte ECG's verkregen tijdens de behandeling. Deze toonden aan dat QTc-verlenging vaker optrad en in grotere mate geassocieerd met de behandeling met Eurartesim dan met de comparatoren (zie rubriek 5.1 voor bijzonderheden over de comparatoren). Analyse van cardiale bijwerkingen in klinische onderzoeken heeft aangetoond dat deze vaker werden gerapporteerd bij met Eurartesim behandelde patiënten dan bij patiënten die werden behandeld met comparator antimalariamiddelen (zie rubriek 4.8). Voorafgaand aan de derde dosis Eurartesim werd gerapporteerd dat in een van de twee Fase III-onderzoeken 3/767 patiënten (0,4%) een QTcF-waarde hadden van > 500 ms, *versus* geen in de comparatorgroep.

Het potentieel van Eurartesim om het QTc-interval te verlengen werd onderzocht in parallelgroepen van gezonde vrijwilligers, die elke dosis hebben ingenomen, met veel (~1000 Kcal) of weinig (~400 Kcal) vet/calorieën bevattende maaltijden of onder nuchtere omstandigheden. In vergelijking met placebo waren de maximale gemiddelde QTcF-verlengingen op Dag 3 van de dosering met Eurartesim 45,2, 35,5 en 21,0 msec onder de respectievelijke toedieningscondities. De onder nuchtere omstandigheden waargenomen QTcF-verlenging duurde tussen 4 en 11 uur nadat de laatste dosis was toegediend op Dag 3. De gemiddelde QTcF-verlenging daalde in vergelijking met placebo tot 11,8 msec na 24 uur en tot 7,5 msec na 48 uur. Geen enkele gezonde proefpersoon die het geneesmiddel onder nuchtere omstandigheden kreeg toegediend, vertoonde een QTcF van meer dan 480 msec of een verhoging boven basislijn van meer dan 60 msec. Het aantal proefpersonen met QTcF hoger dan 480 msec na toediening met vetarme maaltijden was 3/64, terwijl 10/64 QTcF-waarden boven deze drempel hadden na toediening met vetrijke maaltijden. Geen enkele proefpersoon had een QTcF-waarde van meer dan 500 msec in ongeacht welke van de toedieningsomstandigheden.

Men dient zo snel mogelijk tijdens de behandeling met Eurartesim een ECG te verkrijgen en ECG-monitoring dient te worden toegepast bij patiënten die mogelijk een hoger risico hebben om aritmie te ontwikkelen in verband met QTc-verlenging (zie hieronder).

Wanneer het klinisch mogelijk is, dient te worden overwogen een ECG te verkrijgen van alle patiënten voordat de laatste van de drie dagelijkse doses wordt ingenomen en ongeveer 4-6 uur na de laatste dosis, daar het risico van QTc-intervalverlenging tijdens deze periode het hoogst kan zijn (zie rubriek 5.2). QTc-intervallen van meer dan 500 ms worden in verband gebracht met een uitgesproken risico van mogelijk levensbedreigende ventriculaire tachy-aritmieën. Daarom dient ECG-monitoring gedurende de volgende 24-48 uur te worden toegepast voor patiënten die een verlenging in deze mate blijken te hebben. Deze patiënten dienen geen volgende dosis Eurartesim te ontvangen en voor hen dient een alternatieve antimalariabehandeling te worden ingesteld.

In vergelijking met volwassen mannen, hebben vrouwelijke patiënten en oudere patiënten langere QTc-intervallen. Daarom zijn zij mogelijk gevoeliger voor de effecten van QTc-verlengende geneesmiddelen zoals Eurartesim zodat bijzondere voorzichtigheid is vereist.

Vertraagde hemolytische anemie

Vertraagde hemolytische anemie is waargenomen tot één maand na gebruik van i.v. artesunaat en orale op artemisinine gebaseerde combinatiebehandeling (ACT), waaronder Eurartesim, soms dermate ernstig dat transfusie nodig was. Risicofactoren kunnen een jonge leeftijd (kinderen jonger dan 5 jaar) en eerdere behandeling met i.v. artesunaat omvatten.

Omdat een subgroep van patiënten met vertraagde hemolytische anemie na toediening van Eurartesim aanwijzingen vertoont voor auto-immuunhemolytische anemie, moet bovendien een directe antiglobulinetest overwogen worden om te bepalen of therapie, bijv. met corticosteroïden, nodig is.

Men dient patiënten en zorgverleners te adviseren waakzaam te zijn op verschijnselen en symptomen van hemolyse na de behandeling, zoals bleke gelaatskleur, geelzucht, donkergekleurde urine, koorts, vermoeidheid, kortademigheid, duizeligheid en verwardheid.

Pediatrische patiënten

Men dient bijzonder voorzichtig te zijn bij jonge kinderen die braken daar zij waarschijnlijk elektrolytenverstoringen ontwikkelen. Deze kunnen het QTc-verlengende effect van Eurartesim verhogen (zie rubriek 4.3).

Lever- en nierfunctiestoornis

Eurartesim is niet onderzocht bij patiënten met matige of ernstige nier- of leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.2). In verband met de mogelijkheid dat hogere plasmaconcentraties optreden, dient men voorzichtig te zijn wanneer Eurartesim wordt toegediend aan patiënten met geelzucht en/of met matige of ernstige nier- of leverinsufficiëntie en wordt ECG- en bloedkaliummonitoring geadviseerd.

Geografische geneesmiddelresistentie

Geneesmiddelresistentiepatronen van *P. falciparum* kunnen geografisch variëren. Verhoogde resistentie van *P. falciparum* tegen artemisinines en/of piperazine is gemeld, voornamelijk in Zuidoost-Azië. In geval van bewezen of vermoede recidiverende malaria-infecties na behandeling met arteminol/piperazine, moeten patiënten met een ander antimalariamiddel worden behandeld.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Eurartesim is gecontra-indiceerd bij patiënten die reeds andere geneesmiddelen gebruiken waarvan bekend is dat zij het QTc-interval verlengen, vanwege het risico van een farmacodynamische interactie die leidt tot een additief effect op het QTc-interval (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Er is slechts een beperkt aantal onderzoeken naar farmacokinetische geneesmiddelinteracties met Eurartesim uitgevoerd bij gezonde, volwassen proefpersonen. De beoordeling van het potentieel voor het optreden van geneesmiddelinteracties is bijgevolg gebaseerd op *in vivo* of *in vitro* onderzoeken.

Effect van Eurartesim op gelijktijdig toegediende geneesmiddelen

Piperazine wordt gemetaboliseerd door en is een remmer van CYP3A4. Gelijktijdige toediening van oraal Eurartesim met 7,5 mg oraal midazolam, een CYP3A4-testsubstraat, veroorzaakte een bescheiden verhoging (≤ 2 -voudig) in de blootstelling aan midazolam en zijn metabolieten bij gezonde, volwassen proefpersonen. Dit remmende effect was één week na de laatste toediening van Eurartesim niet langer aantoonbaar. Daarom is speciale aandacht vereist wanneer geneesmiddelen met een smalle therapeutische index (bijv. antiretrovirale geneesmiddelen en ciclosporine) gelijktijdig met Eurartesim worden toegediend.

Op basis van *in vitro* gegevens ondergaat piperazine in geringe mate metabolisatie door CYP2C19 en is het ook een remmer van dit enzym. Er bestaat een potentieel voor het verminderen van de metabolisatiesnelheid van andere substraten van dit enzym, zoals omeprazol, met een daaruit volgende verhoging van hun plasmaconcentratie en daarom van hun toxiciteit.

Piperaquine beschikt over het potentieel om de metabolisatiesnelheid voor CYP2E1-substraten te verhogen, hetgeen resulteert in een verlaging van de plasmaconcentraties van substraten zoals paracetamol of theofylline en de anesthesiegassen enfluraan, halothaan en isofluraan. De voornaamste consequentie van deze interactie zou een vermindering van de werkzaamheid van de gelijktijdig toegediende geneesmiddelen kunnen zijn.

Toediening van arteminol kan resulteren in een lichte verlaging in CYP1A2-activiteit. Voorzichtigheid is daarom geboden wanneer Eurartesim gelijktijdig wordt toegediend met geneesmiddelen die door dit enzym worden gemetaboliseerd en een smalle therapeutische index hebben, zoals theofylline. Het is niet erg waarschijnlijk dat eventuele effecten langer dan 24 uur nadat arteminol voor het laatst is ingenomen, zullen aanhouden.

Effect van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen op Eurartesim

Piperaquine wordt gemetaboliseerd door CYP3A4 *in vitro*. Gelijktijdige toediening van een enkele dosis oraal claritromycine (een sterke CYP3A4-remmer-‘probe’) met een enkele dosis oraal Eurartesim leidde tot een bescheiden verhoging (≤ 2 -voudig) in de blootstelling aan piperaquine bij gezonde, volwassen proefpersonen. Deze verhoging in de blootstelling aan deze combinatie tegen malaria kan leiden tot een exacerbatie van het effect op QTc (zie rubriek 4.4). Daarom dient men bijzonder voorzichtig te zijn wanneer Eurartesim wordt toegediend aan patiënten die sterke CYP3A4-remmers gebruiken (bijv. sommige HIV-proteaseremmers [atazanavir, darunavir, indinavir, lopinavir, ritonavir] of verapamil) en dient ECG-monitoring te worden overwogen in verband met het risico van hogere piperaquineplasmaconcentraties (zie rubriek 4.4).

Enzym-inducerende geneesmiddelen zoals rifampicine, carbamazepine, fenytoïne, fenobarbital, sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) zullen waarschijnlijk leiden tot verminderde piperaquineplasmaconcentraties. De concentratie van arteminol kan ook worden verlaagd.

Bij gelijktijdige toediening met efavirenz was de plasmaconcentratie van piperaquine verlaagd met 43%.

Verlaagde plasmaconcentraties van piperaquine en/of arteminol kunnen leiden tot mislukken van de behandeling. Daarom wordt gelijktijdige behandeling met dergelijke geneesmiddelen niet aanbevolen.

Pediatrische patiënten

Er is enkel onderzoek naar geneesmiddelinteracties uitgevoerd bij volwassenen. De mate van interactie bij pediatrische patiënten is niet bekend. De hierboven vermelde interacties voor volwassenen en de waarschuwingen in rubriek 4.4 moeten in overweging worden genomen voor pediatrische patiënten.

Orale anticonceptiva

Bij gelijktijdige toediening bij gezonde vrouwen oefende Eurartesim slechts een minimaal effect uit op een combinatietherapie met orale anticonceptiva op basis van oestrogeen/progestageen, met een verhoging van ongeveer 28% in de absorptiesnelheid van ethinyloestradiol (uitgedrukt in geometrisch gemiddelde C_{max}). De blootstelling aan ethinyloestradiol en levonorgestrel onderging hierdoor echter geen significante veranderingen en de anticonceptieve werking werd niet beïnvloed, zoals bleek uit de vergelijkbare plasmaconcentraties van follikelstimulerend hormoon (FSH), luteïniserend hormoon (LH) en progestageen waargenomen na behandeling met orale anticonceptiva met of zonder gelijktijdige toediening van Eurartesim.

Voedselinteractie

Absorptie van piperaquine wordt verhoogd in aanwezigheid van vet voedsel (zie rubriek 4.4 en 5.2) wat het effect van piperaquine op het QTc-interval kan verhogen. Eurartesim dient daarom alleen met water te worden ingenomen zoals beschreven in rubriek 4.2. Eurartesim dient niet te worden ingenomen met grapefruitsap daar het waarschijnlijk zal leiden tot verhoogde piperaquineplasmaconcentraties.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er is slechts een beperkte (n=3) hoeveelheid gegevens over het gebruik van arteminol/piperaquine tijdens het 1^{ste} trimester van de zwangerschap.

Op basis van resultaten van dieronderzoek bestaat het vermoeden dat Eurartesim ernstige geboortefwijkingen veroorzaakt bij toediening tijdens het eerste trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.4 en 5.3). Voortplantingsonderzoeken met artemisininederivaten hebben teratogeen potentieel aangetoond met een verhoogd risico tijdens vroege dracht (zie rubriek 5.3). Piperaquine was niet teratogeen bij ratten of konijnen.

Eurartesim mag daarom niet tijdens het 1^{ste} trimester van de zwangerschap worden gebruikt in situaties waarin andere geschikte en werkzame antimalariamiddelen beschikbaar zijn (zie rubriek 4.4).

Een grote hoeveelheid gegevens (uitkomsten van meer dan 3000 blootgestelde zwangerschappen) over het gebruik van arteminol/piperaquine tijdens het 2^{de} en 3^{de} trimester duidt erop dat deze stoffen niet foetotoxisch zijn. Tijdens perinatale en postnatale onderzoeken bij ratten werd piperaquine in verband gebracht met complicaties tijdens de bevalling. Er was echter geen vertraging in de neonatale ontwikkeling na blootstelling *in utero* of via melk (zie rubriek 5.3).

Als Eurartesim zodoende meer geschikt is voor een zwangere vrouw dan andere op artemisinine gebaseerde combinatiebehandelingen waarmee meer ervaring is opgedaan (of sulfadoxine/pyrimethamine), kan Eurartesim tijdens het 2^{de} en 3^{de} trimester van de zwangerschap worden gebruikt.

Borstvoeding

Resultaten van dieronderzoeken wijzen op uitscheiding van piperaquine in melk, maar er zijn geen gegevens beschikbaar met betrekking tot mensen. Vrouwen die Eurartesim innemen dienen tijdens de behandeling geen borstvoeding te geven.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen specifieke gegevens met betrekking tot de effecten van piperaquine op vruchtbaarheid. Tijdens klinisch gebruik zijn tot op heden echter geen nadelige effecten gerapporteerd. Bovendien laten gegevens verkregen uit dieronderzoeken zien dat de vruchtbaarheid bij zowel mannetjes als vrouwtjes niet wordt aangetast door arteminol.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Tijdens klinische onderzoeken verzamelde gegevens over bijwerkingen geven aan dat Eurartesim geen invloed heeft op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen nadat de patiënt is hersteld van de acute infectie.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De veiligheid van Eurartesim is onderzocht in twee fase III, open label-onderzoeken, waarbij 1.239 pediatrische patiënten tot 18 jaar en 566 volwassen patiënten > 18 jaar die werden behandeld met Eurartesim betrokken waren.

In een gerandomiseerd onderzoek waarin 767 volwassenen en kinderen met ongecompliceerde *P. falciparum*-malaria werden blootgesteld aan Eurartesim, bleek 25% van de proefpersonen een bijwerking te hebben ondervonden. Geen enkel type bijwerking deed zich voor met een incidentie van $\geq 5\%$. De vaakst waargenomen bijwerkingen met een incidentie $\geq 1,0\%$ waren: hoofdpijn (3,9%), elektrocardiogram-QTc verlengd (3,4%), *P. falciparum*-infectie (3,0%), anemie (2,8%), eosinofilie (1,7%), hemoglobine verlaagd (1,7%), sinustachycardie (1,7%), asthenie (1,6%), hematocriet [verlaagd] (1,6%), pyrexie (1,5%), rodebloedceltelling verlaagd (1,4%). Een totaal van 6 (0,8%) van de proefpersonen had ernstige bijwerkingen tijdens het onderzoek.

Tijdens een tweede gerandomiseerde trial werden 1.038 kinderen in de leeftijd tussen 6 maanden en 5 jaar blootgesteld aan Eurartesim en 71% bleek een bijwerking te hebben ondervonden. De volgende

bijwerkingen werden waargenomen met een incidentie van $\geq 5,0\%$: hoesten (32%), pyrexie (22,4%), influenza (16,0%), *P. falciparum*-infectie (14,1%), diarree (9,4%), braken (5,5%) en anorexia (5,2%). Een totaal van 15 (1,5%) van de proefpersonen had ernstige bijwerkingen tijdens het onderzoek.

Tabellarische lijst van bijwerkingen

In de onderstaande tabellen worden bijwerkingen vermeld per systeem/orgaanklasse (SOC) en gerangschikt per frequentie. Binnen elke frequentiegroepering worden bijwerkingen op volgorde van afnemende ernst weergegeven, met behulp van de volgende conventie: Zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). De tabel in deze rubriek betreft alleen volwassen patiënten. Een overeenkomstige tabel voor pediatrische patiënten is weergegeven in de specifieke rubriek hieronder.

Frequentie van bijwerkingen bij volwassen patiënten die deelnamen aan klinische onderzoeken met Eurartesim en in postmarketinggegevens:

Systeem/ orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Niet bekend
Infecties en parasitaire aandoeningen		<i>P. falciparum</i> - infectie	Luchtweginfectie Influenza	
Bloed- en lymfestelsel- aandoeningen		Anemie		Auto-immuun- hemolytische anemie Vertraagde hemolytische anemie
Voedings- en stofwisselings- stoornissen			Anorexia	
Zenuwstelsel- aandoeningen		Hoofdpijn	Convulsie Duizeligheid	
Hartaandoeningen		QTc verlengd Tachycardie	Hartgeleidings- stoornissen Sinusaritmieën Bradycardie	
Ademhalings- stelsel-, borstkas- en mediastinum- aandoeningen			Hoesten	
Maagdarmstelsel- aandoeningen			Braken Diarree Misselijkheid Buikpijn	
Lever- en galaandoeningen			Hepatitis Hepatocellulair letsel Hepatomegalie Afwijkende uitslagen van leverfunctietests	
Huid- en onderhuid- aandoeningen			Pruritus	
Skeletspierstelsel- en bindweefsel- aandoeningen			Artralgie Myalgie	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats- stoornissen		Asthenie Pyrexie		

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

De voor Eurartesim opgemerkte bijwerkingen waren over het algemeen mild van aard en de meerderheid was niet ernstig. Reacties zoals hoesten, pyrexie, hoofdpijn, *P. falciparum*-infectie, anemie, asthenie, anorexia en de waargenomen veranderingen in bloedcelparameters komen overeen met de reacties die te verwachten zijn bij patiënten met acute malaria. Het effect op verlenging van het QTc-interval werd gezien op Dag 2 en was tegen Dag 7 verdwenen (het volgende tijdstip waarop ECG's werden uitgevoerd).

Pediatrische patiënten

Een tabellarisch overzicht van de frequentie van de bijwerkingen bij pediatrische patiënten wordt hieronder gegeven. De meeste pediatrische ervaring is afkomstig van Afrikaanse kinderen in de leeftijd van 6 maanden tot 5 jaar.

De frequentie van bijwerkingen bij pediatrische patiënten die deelnamen aan klinische onderzoeken met Eurartesim en afkomstig van postmarketinggegevens:

Systeem/ orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Niet bekend
Infecties en parasitaire aandoeningen	Influenza <i>P. falciparum</i> - infectie	Luchtweginfectie Oorinfectie		
Bloed- en lymfestelsel- aandoeningen		Trombocytopenie Leukopenie/ neutropenie Leukocytosen (nergens anders geklasseerd) Anemie	Trombocytemie Splenomegalie Lymfadenopathie Hypochromasie	Auto-immuun- hemolytische anemie Vertraagde hemolytische anemie
Voedings- en stofwisselings- stoornissen		Anorexia		
Zenuwstelsel- aandoeningen			Convulsie Hoofdpijn	
Oog- aandoeningen		Conjunctivitis		
Hart- aandoeningen		QT/QTc verlengd Hartslag onregelmatig	Hartgeleidings- stoornissen Hartruis	
Ademhalings- stelsel-, borstkas- en mediastinum- aandoeningen	Hoesten		Rinorroe Epistaxis	
Maagdarm- stelsel- aandoeningen		Braken Diarree Buikpijn	Stomatitis Misselijkheid	
Lever- en galaandoeningen			Hepatitis Hepatomegalie Afwijkende uitslagen van leverfunctietests Geelzucht	
Huid- en onderhuid- aandoeningen		Dermatitis Huiduitslag	Acanthosis Pruritus	
Skeletspier- stelsel- en bindweefsel- aandoeningen			Artralgie	
Algemene aandoeningen en toedienings- plaats- stoornissen	Pyrexie	Asthenie		

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden

gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

In klinische trials hebben negen patiënten tweemaal de bedoelde cumulatieve dosis Eurartesim ontvangen. Het veiligheidsprofiel van deze patiënten verschilde niet van dat van patiënten die de aanbevolen dosis hebben ontvangen; geen enkele patiënt heeft ernstige bijwerkingen gemeld.

In gevallen van vermoedelijke overdosis dienen waar van toepassing symptomatische en ondersteunende therapie te worden gegeven, inclusief ECG-monitoring in verband met de mogelijkheid van QTc-intervalverlenging (zie rubriek 4.4).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antiprotozoica, antimalariamiddelen, artemisinine en afgeleide verbindingen, combinatiepreparaten, ATC-code: P01BF05

Farmacodynamische effecten

Artenimol kan in de geparasiteerde erythrocyten hoge concentraties bereiken. De endoperoxidebrug van artemimol is vermoedelijk essentieel voor de antimalaria-activiteit, waardoor aan parasitaire membraansystemen door vrije radicalen de volgende schade wordt veroorzaakt:

- Remming van calcium-ATPase in het endoplasmatisch reticulum in het sarcoplasma van *P. falciparum*
- Interferentie met mitochondriaal elektronentransport
- Interferentie met transporteiwitten van de parasiet
- Verstoring van de mitochondriale functie van de parasiet.

Het exacte werkingsmechanisme van piperaquine is onbekend, maar het weerspiegelt waarschijnlijk dat van chloroquine, een zeer verwante structurele analoog. Chloroquine bindt aan toxisch haem (voortkomend uit het hemoglobine van de patiënt) in de malariaparasiet, waardoor de detoxificatie ervan via een polymerisatiestap wordt voorkomen.

Piperaquine is een bis-chinoline en deze klasse heeft *in vitro* een goede antimalaria-activiteit tegen chloroquine-resistente *Plasmodium*-stammen getoond. De volumineuze bis-chinolonstructuur kan belangrijk zijn voor de werking tegen chloroquine-resistente stammen en zou kunnen werken door middel van de volgende mechanismen:

- Remming van de transporters die chloroquine uit de voedselvacuole van de parasiet verwijderen
- Remming van de haem-digestieroute in de voedselvacuole van de parasiet.

Resistentie tegen piperaquine (bij gebruik als monotherapie) is gerapporteerd.

De werkzaamheid en veiligheid van Eurartesim zijn beoordeeld in twee grote gerandomiseerde, open-label klinische trials:

Onderzoek DM040010 werd uitgevoerd bij Aziatische volwassen en pediatrische patiënten met ongecompliceerde *P. falciparum*-malaria. Behandeling met Eurartesim werd vergeleken met Artesunaat + Mefloquine (AS + MQ). Het primaire eindpunt was het PCR-gecorrigeerde genezingspercentage op Dag 63.

Onderzoek DM040011 werd uitgevoerd bij Afrikaanse pediatrische patiënten met ongecompliceerde *P. falciparum*-malaria. Behandeling met Eurartesim werd vergeleken met Artemeter + Lumefantrine (A + L). Het primaire eindpunt was het PCR-gecorrigeerde genezingspercentage op Dag 28.

De resultaten voor het primaire eindpunt in de gemodificeerde intent to treat (m-ITT) populaties (gedefinieerd als alle gerandomiseerde patiënten die ten minste één dosis van de onderzoeksbehandeling hebben ontvangen, met uitsluiting van die patiënten, die om onbekende redenen verloren zijn gegaan voor follow-up) waren als volgt:

Onderzoek	PCR-gecorrigeerd genezingspercentage (m-ITT)			
	Eurartesim	AS + MQ	A + L	95% tweezijdig BI over het behandelingsverschil (Eurartesim - comparator); p-waarde
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

In elk geval werd door de resultaten bevestigd dat Eurartesim niet inferieur was ten opzichte van het comparatorgeneesmiddel. In beide onderzoeken lag het werkelijke behandelingsmislukkingspercentage lager dan de door de WHO ingestelde 5% werkzaamheidsdrempel.

De leeftijdspecifieke, PCR-gecorrigeerde genezingspercentages in de m-ITT-populaties zijn hieronder getabelleerd voor respectievelijk het Aziatische en het Afrikaanse onderzoek:

Onderzoek	PCR-gecorrigeerd genezingspercentage (m-ITT)			
	Eurartesim	AS + MQ	A + L	95% tweezijdig BI over het behandelingsverschil (Eurartesim - comparator); p-waarde
DM040010 (n=1087)				
≤ 5 jaar	100,0%	100,0%	-	-
> 5 tot ≤ 12 jaar	98,2%	96,5%	-	(-3,67; 7,09)%; 0,605
> 12 tot ≤ 18 jaar	97,3%	100,0%	-	(-6,40; 0,99)%; 1,000
> 18 tot ≤ 64 jaar	96,6%	94,4%	-	(-0,98; 5,30)%; 0,146
DM040011 (n=1524)				
≤ 1 jaar	91,5%	-	98,5%	(-12,66; -1,32)% ⁽¹⁾ ; 0,064
> 1 tot ≤ 2 jaar	92,6%	-	94,6%	(-6,76; 2,63)%; 0,413
> 2 tot ≤ 5 jaar	93,0%	-	94,0%	(-4,41; 2,47)%; 0,590

⁽¹⁾ Dit BI is asymptotisch omdat het exacte BI niet kon worden berekend

In het Europees veiligheidsregister zijn 25 patiënten met een gewicht van ≥ 100 kg (bereik van 100 - 121 kg) gedurende 3 dagen behandeld met 4 tabletten van 320/40 mg PQP/artenimol. Tweeëntwintig van deze patiënten bleken parasietvrij te zijn bij de laatste microscopische analyse van het bloedmonster; bij drie patiënten werd er geen parasitologisch bloedonderzoek uitgevoerd. Alle patiënten waren klinisch genezen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Farmacokinetische profielen van artenimol en piperaquine zijn onderzocht in diersmodellen en in verschillende humane populaties (gezonde vrijwilligers, volwassen patiënten en pediatrische patiënten).

Absorptie

Artenimol wordt zeer snel geabsorbeerd, waarbij de T_{\max} ongeveer 1-2 uur na enkelvoudige en meervoudige toediening ligt. Bij patiënten waren gemiddelde C_{\max} (CV%) en AUC_{INF} van artenimol (waargenomen na de eerste dosis Eurartesim) respectievelijk 752 (47%) ng/ml en 2.002 (45%) ng/ml*u.

De biologische beschikbaarheid van arteminol blijkt hoger te zijn bij malariapatiënten dan bij gezonde vrijwilligers, mogelijk omdat malaria *per se* een effect heeft op de arteminol-dispositie. Dit kan het gevolg zijn van een malaria-geassocieerde leverfunctiestoornis, die een verhoging van de biologische beschikbaarheid van arteminol (verlaging van het first-pass-effect) veroorzaakt zonder dat dit van invloed is op de schijnbare eliminatiehalfwaardetijd, die gelimiteerd wordt door de absorptiesnelheid. Bij gezonde mannelijke vrijwilligers onder nuchtere omstandigheden, varieerde C_{\max} en AUC_{INF} van arteminol tussen respectievelijk 180-252 ng/ml en 516-684 ng/ml*u.

De systemische blootstelling aan arteminol was iets lager na de laatste dosis Eurartesim (tot 15% lager dan na de eerste dosis). De farmacokinetische parameters van arteminol bleken overeen te komen bij gezonde vrijwilligers van Aziatische en blanke origine. De systemische arteminol-blootstelling op de laatste behandelingsdag was hoger bij vrouwen dan bij mannen, waarbij het verschil binnen de 30% lag.

Bij gezonde vrijwilligers werd blootstelling aan arteminol ongeveer met 43% verhoogd bij toediening met een zeer vetrijke/calorierijke maaltijd.

Piperaquine, een zeer lipofiele verbinding, wordt langzaam geabsorbeerd. Bij mensen heeft piperaquine een T_{\max} van ongeveer 5 uur na enkelvoudige en herhaalde toediening. Bij patiënten waren gemiddelde (CV%) C_{\max} en AUC_{0-24} (waargenomen na de eerste dosis Eurartesim) respectievelijk 179 (62%) ng/ml en 1.679 (47%) ng/ml*u. Als gevolg van zijn trage eliminatie, accumuleert piperaquine na meerdere doses in plasma met een accumulatiefactor van ongeveer 3. De farmacokinetische parameters van piperaquine bleken overeen te komen bij gezonde vrijwilligers van Aziatische en blanke origine. Aan de andere kant was de maximale plasmaconcentratie piperaquine op de laatste dag van de behandeling met Eurartesim bij gezonde vrouwelijke vrijwilligers hoger dan bij gezonde mannelijke vrijwilligers, waarbij het verschil tussen de 30% en 50% lag.

Bij gezonde vrijwilligers is de blootstelling aan piperaquine ongeveer 3 keer verhoogd bij toediening met een zeer vet/calorierijk maal. Dit farmacokinetische effect gaat vergezeld van een verhoogd effect op de verlenging van het QT-interval. Daarom dient Eurartesim met water minimaal 3 uur na de laatste voedselinname te worden ingenomen en binnen 3 uur na elke dosis dient geen voedsel te worden ingenomen (zie rubriek 4.2).

Distributie

Zowel piperaquine als arteminol worden sterk gebonden aan humane plasma-eiwitten: de in *in vitro* onderzoeken waargenomen eiwitbinding was 44-93% voor arteminol en > 99% voor piperaquine. Bovendien blijkt uit *in vitro* en *in vivo* gegevens bij dieren dat piperaquine en arteminol de neiging hebben te accumuleren in RBC.

Het is waargenomen dat arteminol een klein distributievolume heeft bij mensen (0,8 l/kg; CV 35,5%). Voor piperaquine waargenomen farmacokinetische parameters bij mensen geven aan dat dit werkzame bestanddeel een groot distributievolume heeft (730 l/kg; CV 37,5%).

Biotransformatie

Arteminol wordt voornamelijk omgezet in α -arteminol- β -glucuronide (α -arteminol-G). Onderzoeken met humane levermicrosomen hebben aangetoond dat arteminol werd gemetaboliseerd door UDP-glucuronosyltransferase (UGT1A9 en UGT2B7) tot α -arteminol-G zonder cytochroom P450-gemedieerd metabolisme. *In vitro* geneesmiddelinteractie-onderzoeken hebben aangetoond dat arteminol een remmer van CYP1A2 is. Daarom heeft arteminol het potentieel om plasmaconcentraties van CYP1A2-substraten te verhogen (zie rubriek 4.5).

Onderzoeken naar het *in vitro* metabolisme hebben aangetoond dat piperaquine wordt gemetaboliseerd door humane hepatocyten (ongeveer 85% van het piperaquine was nog intact na 2 uur incubatie bij 37 °C). Piperaquine werd voornamelijk gemetaboliseerd door CYP3A4 en in mindere mate door CYP2C9 en CYP2C19. Piperaquine bleek een remmer van CYP3A4 (ook op tijdsafhankelijke wijze) en in mindere mate van CYP2C19 te zijn, terwijl het de activiteit van CYP2E1 stimuleerde.

Er werd geen effect op het metabolietenprofiel van piperazine in humane hepatocyten waargenomen wanneer piperazine gelijktijdig werd geïncubeerd met arteminol. De belangrijkste metabolieten van piperazine waren een carboxylzuursplitsingsproduct en een mono-N-geoxideerd product.

In onderzoek bij mensen bleek piperazine een lichte remmer van het CYP3A4-enzym te zijn, terwijl sterke remmers van CYP3A4-activiteit een lichte remming veroorzaakten in het metabolisme van piperazine (zie rubriek 4.5).

Eliminatie

De eliminatiehalfwaardetijd van arteminol is ongeveer 1 uur. De gemiddelde orale klaring voor volwassen patiënten met malaria was 1,34 l/u/kg. De gemiddelde orale klaring was iets hoger voor pediatrische patiënten, de verschillen waren echter minimaal in grootte (< 20%). Arteminol wordt geëlimineerd door metabolisatie (voornamelijk glucuroconjugatie). De klaring ervan bleek iets lager te zijn bij vrouwelijke dan bij mannelijke gezonde vrijwilligers. Gegevens met betrekking tot arteminol-uitscheiding bij mensen zijn schaars. In de literatuur wordt echter gerapporteerd dat de uitscheiding van onveranderde werkzame stof in humane urine en feces te verwaarlozen is voor artemisininederivaten.

De eliminatiehalfwaardetijd van piperazine is ongeveer 22 dagen voor volwassen patiënten en ongeveer 20 dagen voor pediatrische patiënten. De gemiddelde orale klaring voor volwassen patiënten met malaria was 2,09 l/u/kg, terwijl deze bij pediatrische patiënten 2,43 l/u/kg was. In verband met de lange eliminatiehalfwaardetijd accumuleert piperazine na meervoudige toediening.

Dieronderzoek heeft aangetoond dat radiogelabelde piperazine wordt uitgescheiden via de galroute, terwijl urine-uitscheiding te verwaarlozen is.

Farmacokinetiek bij speciale patiëntenpopulaties

Er zijn geen specifieke farmacokinetische onderzoeken uitgevoerd bij patiënten met lever- of nierinsufficiëntie, of bij ouderen.

In een pediatrisch farmacokinetisch onderzoek, en op basis van zeer beperkt aantal monsters, werden kleine verschillen opgemerkt in de arteminol-farmacokinetiek tussen de pediatrische en volwassen populaties. De gemiddelde klaring (1,45 l/u/kg) was iets sneller bij de pediatrische patiënten dan bij de volwassen patiënten (1,34 l/u/kg), terwijl het gemiddelde distributievolume bij de pediatrische patiënten (0,705 l/kg) lager was dan bij de volwassenen (0,801 l/kg).

Dezelfde vergelijking heeft aangetoond dat de absorptiesnelheidsconstante en terminale halfwaardetijd van piperazine bij kinderen meestal gelijk waren aan de waarden die werden gezien bij volwassenen. De schijnbare klaring was echter sneller (1,30 versus 1,14 l/u/kg) en het schijnbare totale distributievolume was lager bij de pediatrische populatie (623 versus 730 l/kg).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Algemene toxiciteit

Literatuurgegevens met betrekking tot chronische toxiciteit van piperazine bij honden en apen wijzen op enige hepatotoxiciteit en milde reversibele depressie van totale leukocyten- en neutrofielentellingen.

De belangrijkste niet-klinische veiligheidsbevindingen na herhaalde dosering waren de infiltratie van macrofagen met intracytoplasmatisch basofiel granulair materiaal overeenkomend met fosfolipidose en degeneratieve laesies in talrijke organen en weefsels. Deze bijwerkingen werden waargenomen bij dieren, bij blootstellingsniveaus die overeenkomen met klinische blootstellingsniveaus en met mogelijke relevantie voor klinisch gebruik. Het is niet bekend of deze toxische effecten reversibel zijn.

Arteminol en piperazine waren niet genotoxisch/clastogeen gebaseerd op *in vitro* en *in vivo* tests.

Er zijn geen carcinogeniteitsonderzoeken gedaan.

Artenimol veroorzaakt embryolethaliteit en teratogeniciteit bij ratten en konijnen.

Piperaquine heeft geen misvormingen geïnduceerd bij ratten en konijnen. In een onderzoek naar perinatale en postnatale ontwikkeling (segment III) bij vrouwelijke ratten die werden behandeld met 80 mg/kg hadden sommige dieren een vertraagde baring waardoor mortaliteit van de neonaten werd geïnduceerd. Bij normaal bevallende vrouwtjes waren de ontwikkeling, het gedrag en de groei van de overlevende nakomelingen normaal na blootstelling *in utero* of via melk.

Er zijn geen onderzoeken naar reproductietoxiciteit uitgevoerd met de combinatie van arteminol en piperaquine.

Centraal zenuwstelsel (CZS)-toxiciteit

Er is een potentieel voor neurotoxiciteit van artemisininederivaten in mensen en dieren, die sterk afhankelijk is van de dosis, toedieningsroute en preparaten van de verschillende arteminol-prodrugs. Bij mensen kan de potentiële neurotoxiciteit van oraal toegediende arteminol als zeer onwaarschijnlijk worden beschouwd, gezien de snelle klaring van arteminol en de korte blootstelling eraan (behandeling van 3 dagen voor malariapatiënten). Er waren geen aanwijzingen van door arteminol geïnduceerde laesies in de specifieke nuclei bij ratten en honden, zelfs bij een lethale dosis.

Cardiovasculaire toxiciteit

Effecten op bloeddruk en op PR- en QRS-duur werden waargenomen bij hoge piperaquinedoses. Het belangrijkste potentiële cardiale effect hield verband met hartgeleiding.

In de hERG-test was de IC₅₀ 0,15 µmol voor piperaquine en 7,7 µmol voor arteminol. De combinatie van arteminol en piperaquine produceert geen grotere hERG-remming dan die van elk van de verbindingen op zich.

Fototoxiciteit

Er zijn geen zorgen met betrekking tot fototoxiciteit met arteminol, daar het niet absorbeert in het bereik van 290-700 nm.

Piperaquine heeft een absorptiemaximum bij 352 nm. Daar piperaquine aanwezig is in de huid (ongeveer 9% bij de niet-gepigmenteerde rat en slechts 3% bij de gepigmenteerde rat), werden 24 uur na orale behandeling lichte fototoxische reacties (zwellen en erytheem) waargenomen bij muizen die werden blootgesteld aan UV-straling.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Voorverstijfseld zetmeel

Dextrine

Hypromellose (E464)

Croscarmellosenatrium

Magnesiumstearaat (E572)

Filmomhulling:

Hypromellose (E464)

Titaandioxide (E171)

Macrogol 400.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Eurartesimtabletten zijn verpakt in blisterverpakkingen van PVC/PVDC /aluminium die 3, 6, 9, 12, 270 of 300 tabletten bevatten.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Alfasigma S.p.A.

Via Ragazzi del '99, n. 5

40133 Bologna

Italië

Tel.: +39 051 6489602

Fax: +39 051 388689

E-mail: regulatorycorporate@alfasigma.com

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/11/716/001

EU/1/11/716/002

EU/1/11/716/003

EU/1/11/716/004

EU/1/11/716/006

EU/1/11/716/007

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 27 oktober 2011

Datum van laatste verlenging: 09 September 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Alfasigma S.p.A.
Via Pontina km. 30.400
IT-00071 Pomezia (RM)
Italië

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

Mocht het tijdstip van indiening van een periodiek veiligheidsverslag en indiening van de RMP-update samenvallen, dan kunnen beide gelijktijdig worden ingediend.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen zal zeker stellen dat alle artsen die naar verwachting Eurartesim zullen voorschrijven of gebruiken, worden voorzien van een instructiepakket voor de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg met het volgende:

- De samenvatting van de productkenmerken
- De bijsluiter met informatie voor gebruikers
- De folder voor artsen inclusief de gecontra-indiceerde voorwaarden voor gebruik en de controlelijst gecontra-indiceerde gelijktijdige geneesmiddelen

De folder voor artsen dient de volgende belangrijke informatie te bevatten:

- Dat Eurartesim in staat is het QTc-interval te verlengen, dat kan leiden tot mogelijk fatale hartritmestoornissen.
- Dat piperaquine-absorptie wordt verhoogd in aanwezigheid van voedsel. Om dit risico van QTc-intervalverlenging te verminderen, dient men patiënten te adviseren de tabletten in te nemen met water, zonder voedsel, minimaal drie uur na de laatste voedselinname. Binnen 3 uur na elke dosis mag er geen voedsel worden ingenomen.
- Dat Eurartesim is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige malaria conform de definitie van de WHO en bij patiënten met een voorgeschiedenis van klinische aandoeningen die kunnen leiden tot verlenging van het QTc-interval en bij patiënten die geneesmiddelen gebruiken waarvan bekend is dat zij het QTc-interval verlengen.
- De aanbevelingen voor ECG-monitoring.
- De reikwijdte en het gebruik van de gecontra-indiceerde voorwaarden voor gebruik en de controlelijst gecontra-indiceerde gelijktijdige geneesmiddelen.
- Dat er een mogelijk risico bestaat van teratogeniciteit en dat Eurartesim daarom niet gedurende het 1^{ste} trimester van de zwangerschap dient te worden gebruikt in situaties waarin andere geschikte en effectieve antimalariamiddelen beschikbaar zijn.
- De noodzaak patiënten te informeren over belangrijke risico's in verband met behandeling met Eurartesim en de passende voorzorgen bij gebruik van het geneesmiddel.
- Dat patiënten dienen te worden geadviseerd contact op te nemen met hun arts over bijwerkingen en dat artsen/apothekers vermoedelijke bijwerkingen van Eurartesim dienen te rapporteren, en met name, die in verband met een QT-verlenging.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENDOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Eurartesim 160 mg / 20 mg filmomhulde tabletten
piperaquinetetrafosfaat/artenimol

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 160 mg piperaquinetetrafosfaat (als het tetrahydraat) en 20 mg artenimol.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Filmomhulde tablet
3 tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Ten minste 3 uur vóór of na voedsel innemen.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/11/716/005 3 filmomhulde tabletten

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Eurartesim

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC: {nummer} [productcode]
SN: {nummer} [serienummer]
NN: {nummer} [nationaal vergoedings- of nationaal identificatienummer]

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Eurartesim 160 mg / 20 mg tabletten
piperacinetetrafosfaat / arteminol

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Alfasigma S.p.A

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENDOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Eurartesim 320 mg / 40 mg filmomhulde tabletten
piperaquinetetrafosfaat / artenimol

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 320 mg piperaquinetetrafosfaat (als het tetrahydraat) en 40 mg artenimol.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Filmomhulde tabletten, 3 tabletten
Filmomhulde tabletten, 6 tabletten
Filmomhulde tabletten, 9 tabletten
Filmomhulde tabletten, 12 tabletten
Filmomhulde tabletten, 270 tabletten
Filmomhulde tabletten, 300 tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Ten minste 3 uur vóór of na voedsel innemen.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Eurartesim

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS
--

PC: {nummer} [productcode]

SN: {nummer} [serienummer]

NN: {nummer} [nationaal vergoedings- of nationaal identificatienummer]

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Eurartesim 320 mg / 40 mg tabletten
piperacinetetrafosfaat / artemimol

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Alfasigma S.p.A

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Eurartesim 160 mg/20 mg filmomhulde tabletten Piperaquinetetrafosfaat/artenimol

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Eurartesim en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u of uw kind dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Eurartesim en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Eurartesim bevat de werkzame stoffen piperaquinetetrafosfaat en artenimol. Het wordt gebruikt voor het behandelen van ongecompliceerde malaria wanneer gebruik van een via de mond ingenomen geneesmiddel geschikt is.

Malaria wordt veroorzaakt door infectie met een parasiet, *Plasmodium* genoemd. Deze parasiet wordt verspreid door de steek van een geïnfecteerde mug. Er zijn verschillende types *Plasmodium*-parasieten. Eurartesim doodt de parasiet *Plasmodium falciparum*.

Het geneesmiddel kan worden ingenomen door volwassenen, jongeren en kinderen van 6 maanden en ouder die 5 kilo of meer wegen.

2. Wanneer mag u of uw kind dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u of uw kind dit middel niet gebruiken?

- U bent/uw kind is allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U/uw kind heeft een ernstig type malaria-infectie die delen van het lichaam heeft aangetast zoals de hersenen, longen of nieren.
- U/uw kind heeft een hartaandoening, zoals veranderingen in het ritme of de snelheid van de hartslag, of hartziekte.
- Enig lid van uw familie (ouders, grootouders, broers en zussen) is plotseling overleden als gevolg van een hartprobleem of werd geboren met hartproblemen.
- U/uw kind lijdt aan veranderingen in de zoutspiegels in het lichaam (verstoord elektrolytenevenwicht).
- U/uw kind gebruikt andere geneesmiddelen die van invloed kunnen zijn op het hartritme, zoals:
 - kinidine, disopyramide, procaïnamide, amiodaron, dofetilide, ibutilide, hydrokinidine of sotalol;

- geneesmiddelen voor het behandelen van depressie zoals amitriptyline, fluoxetine of sertraline;
- geneesmiddelen die worden gebruikt voor het behandelen van psychische problemen zoals fenothiazinen, sertindol, sultopride, chloorpromazine, haloperidol, mesoridazine, pimozide of thioridazine;
- geneesmiddelen voor het behandelen van infecties. Deze omvatten een aantal van de types geneesmiddelen die worden gebruikt voor het behandelen van bacteriële infecties (macroliden [zoals erytromycine of claritromycine] en fluorchinolonen [zoals moxifloxacin en sparfloxacine]) of schimmelinfecties (inclusief fluconazol en imidazol) evenals pentamidine (voor het behandelen van een specifiek type longontsteking) en saquinavir (voor het behandelen van HIV);
- antihistaminica die worden gebruikt voor het behandelen van allergieën of ontsteking zoals terfenadine, astemizol of mizolastine;
- bepaalde geneesmiddelen voor het behandelen van maagproblemen, zoals cisapride, domperidon of droperidol;
- andere geneesmiddelen zoals vinca-alkaloïden en arseentrioxide (gebruikt voor het behandelen van bepaalde kankersoorten), bepridil (gebruikt voor het behandelen van angina), difemanil (gebruikt voor het behandelen van maagstoornissen), levomethadyl en methadon (gebruikt voor het behandelen van drugsverslaving) en probucol (gebruikt voor het behandelen van hoge bloedcholesterolspiegels).
- U bent/uw kind is onlangs (bijvoorbeeld binnen ongeveer een maand) met bepaalde geneesmiddelen behandeld voor malaria of u/uw kind heeft bepaalde geneesmiddelen ingenomen om malaria te voorkomen. Deze geneesmiddelen zijn onder meer: mefloquine, halofantrine, lumefantrine, chloroquine of kinine.

Wanneer een van de bovengenoemde punten van toepassing is op u of uw kind of u twijfelt, neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u Eurartesim gebruikt of toedient.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt als u of uw kind:

- lever- of nierproblemen heeft;
- een malaria-infectie heeft die is veroorzaakt door een andere parasiet dan *Plasmodium falciparum*;
- andere geneesmiddelen inneemt of andere geneesmiddelen heeft ingenomen voor het behandelen van malaria (andere dan de hierboven genoemde);
- in het 1^{ste} trimester van de zwangerschap is of borstvoeding geeft (zie hieronder);
- een vrouw is, die ouder is (boven de 65) of braakt;
- bepaalde andere geneesmiddelen gebruikt die mogelijk wisselwerkingen zouden kunnen geven. Voorbeelden worden vermeld in de rubriek “Gebruikt u/uw kind nog andere geneesmiddelen?”;
- als na behandeling met Eurartesim de malaria-infectie herhaaldelijk terugkeert of niet is genezen, kan uw arts een ander geneesmiddel voorschrijven.

Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Neem contact op met uw arts als er na behandeling specifieke symptomen van ernstige bijwerkingen voorkomen: bleke huid, algemene zwakte, hoofdpijn, kortademigheid en snelle hartslag, met name bij inspanning, verwardheid, duizeligheid of donkergekleurde urine (voor bijzonderheden, zie rubriek 4).

Kinderen

Geef dit geneesmiddel niet aan kinderen jonger dan 6 maanden of met een gewicht van minder dan 5 kg.

Gebruikt u/uw kind nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u of uw kind naast Eurartesim nog andere geneesmiddelen, heeft u of uw kind dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u of uw kind in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Sommige geneesmiddelen kunnen de manier waarop Eurartesim werkt, beïnvloeden en uw arts kan besluiten dat Eurartesim niet

geschikt is of dat extra controles nodig zijn wanneer u of uw kind andere geneesmiddelen gebruikt die mogelijk wisselwerkingen kunnen geven. Voorbeelden worden hieronder vermeld (maar er zijn verschillende andere):

- sommige geneesmiddelen die worden gebruikt voor het behandelen van hoog cholesterol in het bloed (zoals atorvastatine, lovastatine, simvastatine);
- geneesmiddelen die worden gebruikt voor het behandelen van hoge bloeddruk en hartproblemen (zoals diltiazem, nifedipine, nitrendipine, verapamil, felodipine, amlodipine);
- sommige geneesmiddelen die worden gebruikt voor het behandelen van HIV (antiretrovirale geneesmiddelen): HIV-proteaseremmers (zoals atazanavir, darunavir, indinavir, lopinavir, ritonavir), niet-nucleoside reversetranscriptaseremmers (zoals efavirenz, nevirapine);
- sommige geneesmiddelen die worden gebruikt voor het behandelen van microbiële infecties (zoals telitromycine, rifampicine, dapson);
- geneesmiddelen die worden gebruikt om u te helpen in slaap te vallen: benzodiazepinen (zoals midazolam, triazolam, diazepam, alprazolam), zaleplon, zolpidem;
- geneesmiddelen die worden gebruikt ter voorkoming van/behandeling van epileptische aanvallen: barbituraten (zoals fenobarbital), carbamazepine of fenytoïne;
- geneesmiddelen die worden gebruikt na orgaantransplantatie en bij auto-immuunziekten (zoals ciclosporine, tacrolimus);
- geslachtshormonen, inclusief die in hormonale anticonceptiva (zoals gestodeen, progesteron, oestradiol), testosteron;
- glucocorticoïden (hydrocortison, dexamethason);
- omeprazol (gebruikt voor het behandelen van ziekten in verband met maagzuurproductie);
- paracetamol (gebruikt voor het behandelen van pijn en koorts);
- theofylline (gebruikt voor het verbeteren van bronchiale luchtstroom);
- nefazodon (gebruikt voor het behandelen van depressie);
- aprepitant (gebruikt voor het behandelen van misselijkheid);
- sommige gassen (zoals enfluraan, halotaan en isofluraan) gebruikt voor het geven van een algehele narcose.

Waarop moet u letten met eten en drinken?

U/uw kind dient de Eurartesim-tabletten alleen met water in te nemen.

In verband met een mogelijke wisselwerking dient Eurartesim niet te worden ingenomen met grapefruitsap.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u in het 1^{ste} trimester van de zwangerschap, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts. Op basis van resultaten van dieronderzoek bestaat het vermoeden dat Eurartesim schade veroorzaakt aan het ongeboren kind wanneer het tijdens de eerste drie maanden van de zwangerschap wordt gebruikt. Eurartesim mag daarom niet worden gebruikt tijdens het 1^{ste} trimester van de zwangerschap als uw arts u een ander geneesmiddel kan geven. Als u ontdekt dat u zwanger bent binnen één maand na het innemen van Eurartesim, vertel dat dan aan uw arts. Het gebruik van dit middel door zwangere vrouwen tijdens het 2^{de} en 3^{de} trimester is niet in verband gebracht met schade aan het ongeboren kind. Als Eurartesim meer geschikt is voor een zwangere vrouw dan andere op artemisinin gebaseerde combinatiebehandelingen waarmee meer ervaring is opgedaan (of sulfadoxine/pyrimethamine), kan Eurartesim tijdens het 2^{de} en 3^{de} trimester van de zwangerschap worden gebruikt.

Tijdens het gebruik van dit geneesmiddel mag u uw kind geen borstvoeding geven omdat het geneesmiddel via de borstvoeding in uw baby kan komen.

Als u foliaatsupplementen (foliumzuur) gebruikt om mogelijke geboortefwijkingen aan de neurale buis (open ruggetje) te voorkomen, kunt u doorgaan met het innemen daarvan terwijl u Eurartesim gebruikt.

Vraag uw arts of apotheker om advies alvorens tijdens zwangerschap of het geven van borstvoeding een geneesmiddel in te nemen.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

U kunt een voertuig besturen of machines gebruiken na het innemen van Eurartesim zodra u van uw ziekte bent hersteld.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

U of uw kind dient dit geneesmiddel op een lege maag in te nemen. U of uw kind dient elke dosis minimaal 3 uur na de laatste voedselinname in te nemen. En gedurende 3 uur na elke dosis Eurartesim mag u/uw kind geen voedsel innemen. U of uw kind kan te allen tijde water drinken.

Wanneer de tabletten moeilijk door te slikken zijn, kunt u ze verpulveren en met water vermengen; drink het mengsel onmiddellijk op.

Een Eurartesim-kuur duurt drie opeenvolgende dagen. Neem elke dag één dosis. U/uw kind dient te proberen de dosis elk van de drie dagen op ongeveer hetzelfde tijdstip in te nemen.

De dagelijkse dosis is afhankelijk van het **lichaamsgewicht** van de patiënt. Uw arts dient een dosis die geschikt is voor het gewicht van u of uw kind als volgt te hebben voorgeschreven:

Lichaamsgewicht (kg)	Dagelijkse dosis (mg)	Totaal aantal tabletten voor behandeling
5 tot minder dan 7	Een halve tablet van 160 mg/20 mg per dag	1,5 tablet
7 tot minder dan 13	Eén tablet van 160 mg/20 mg per dag	3 tabletten
13 tot minder dan 24	Eén tablet van 320 mg/40 mg per dag	3 tabletten
24 tot minder dan 36	Twee tabletten van 320 mg/40 mg per dag	6 tabletten
36 tot minder dan 75	Drie tabletten van 320 mg/40 mg per dag	9 tabletten
> 75	Vier tabletten van 320 mg/40 mg per dag	12 tabletten

Braken tijdens het gebruik van dit geneesmiddel

Wanneer dit gebeurt binnen:

- 30 minuten na het innemen van Eurartesim, moet de hele dosis opnieuw worden ingenomen.
- 31-60 minuten, moet de helft van de dosis opnieuw worden ingenomen.

Wanneer u of uw kind ook de tweede dosis uitbraakt, neem of geef uw kind dan geen nieuwe dosis. Neem dringend contact op met uw arts voor het verkrijgen van een alternatieve behandeling voor malaria.

Dit geneesmiddel innemen wanneer de malaria-infectie terugkomt

- Wanneer u of uw kind een nieuwe malaria-aanval krijgt, kunt u een tweede Eurartesim-kuur binnen een jaar nemen wanneer uw arts van mening is dat dit een geschikte behandeling is. U of uw kind mag niet meer dan twee kuren binnen een jaar nemen. Neem contact op met uw arts wanneer dit gebeurt. U of uw kind dient geen tweede Eurartesim-kuur binnen 2 maanden na de eerste kuur te nemen.
- Wanneer u of uw kind meer dan twee keer per jaar wordt geïnfecteerd, zal uw arts een andere behandeling voorschrijven.

Heeft u of uw kind te veel van dit middel ingenomen?

Wanneer u of uw kind meer dan de aanbevolen dosis neemt, neem dan contact op met uw arts. Uw arts kan speciale controle van u of uw kind voorstellen omdat een hogere dan de aanbevolen dosis een ongewenst, ernstig effect kan hebben op het hart (zie ook rubriek 4).

Bent u of uw kind vergeten dit middel in te nemen?

Als u of uw kind op de tweede dag vergeet op het juiste tijdstip de tweede dosis Eurartesim in te nemen, neem deze tweede dosis dan in zodra u eraan denkt. Neem vervolgens de derde (laatste) dosis ongeveer 24 uur na de tweede dosis. Als u of uw kind de derde (laatste) dosis vergeet in te nemen op het juiste tijdstip, neem of geef hem dan zodra u eraan denkt. Neem nooit meer dan één dosis op dezelfde dag om een gemiste dosis in te halen. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Als u of uw kind stopt met het innemen van dit middel

Om het geneesmiddel effectief te laten werken, dient u of uw kind de tabletten volgens de instructies in te nemen en de 3-daagse behandelingskuur af te maken. Als u of uw kind dit niet kan doen, neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. De meeste bijwerkingen zijn niet ernstig en verdwijnen over het algemeen binnen een paar dagen of weken na de behandeling.

Hartproblemen

Een hartprobleem, QT-verlenging genoemd, kan optreden tijdens het gebruik van Eurartesim en gedurende een aantal dagen na het innemen van de laatste dosis. Dit kan een levensbedreigende afwijking van het hartritme veroorzaken. Andere hartritmestoornissen met symptomen zoals een snelle hartslag (tachycardie) en een krachtige hartslag die snel of onregelmatig kan zijn (hartkloppingen), zijn waargenomen bij volwassenen en kinderen. De frequentie van deze bijwerkingen is 'vaak' (kunnen maximaal 1 op de 10 personen treffen).

Bovendien zijn een onregelmatige hartslag (sinusaritmieën) of een trage hartslag (bradycardie) waargenomen bij volwassenen. De frequentie van deze bijwerkingen is 'soms' (kunnen maximaal 1 op de 100 personen treffen).

Als u een verschil opmerkt in het hartritme van u of uw kind of symptomen heeft (zoals hartkloppingen of een onregelmatige hartslag), dient u zo snel mogelijk contact op te nemen met uw arts en vóór de volgende dosis moet worden gegeven.

Uw arts zal mogelijk elektrische opnamen maken van het hart van u/uw kind (elektrocardiogram, ECG) tijdens de behandeling van u of uw kind en nadat de laatste dosis is gegeven. Uw arts zal u informeren wanneer deze hartfilmpjes zullen worden gemaakt.

Problemen met rode bloedcellen

Na toediening van een malariabehandeling kan er soms een probleem met uw rode bloedcellen optreden, hemolytische anemie genoemd. Deze aandoening kan later optreden en kan tot één maand na gebruik van Eurartesim optreden (vertraagde hemolytische anemie). In de meeste gevallen herstelt anemie zonder specifieke behandeling, maar soms, in ernstige gevallen, kan een bloedtransfusie nodig zijn. Uw arts zal regelmatig bloedonderzoek uitvoeren. Bij een vermoeden van een tekort aan rode bloedcellen veroorzaakt door het afweersysteem van uw lichaam (auto-immuunhemolytische anemie), kunnen deze testen een directe antiglobulinetest omvatten, om te bepalen of behandeling, bijvoorbeeld met corticosteroïden, nodig is. De frequentie van deze bijwerkingen is niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u of uw kind na behandeling met Eurartesim een of meer van de volgende symptomen ontwikkelt: bleke huid,

algemene zwakte, hoofdpijn, kortademigheid en snelle hartslag, met name bij inspanning, verwardheid, duizeligheid of donkergekleurde urine.

Andere bijwerkingen bij volwassenen

Vaak (kunnen maximaal 1 op de 10 personen treffen)

Bloedarmoede, hoofdpijn, koorts, algemene zwakte.

Soms (kunnen maximaal 1 op de 100 personen treffen)

Griep (influenza), luchtweginfectie, weinig eetlust of verlies van eetlust, duizeligheid, convulsies (stuipen), hoesten, braken, buikpijn, diarree, misselijkheid, ontsteking of vergroting van de lever, beschadiging van levercellen, afwijkende uitslagen van leverfunctietests, jeuk, pijn in de spieren of gewrichten.

Andere bijwerkingen bij kinderen

Zeer vaak (kunnen meer dan 1 op de 10 personen treffen)

Griep (influenza), hoesten, koorts.

Vaak (kunnen maximaal 1 op de 10 personen treffen)

Luchtweginfecties, oorinfectie, bloedarmoede, afwijkingen in verschillende types bloedcellen (witte bloedcellen en bloedplaatjes), weinig eetlust of verlies van eetlust, ooginfectie, buikpijn, braken, diarree, huidontsteking, uitslag, algemene zwakte.

Soms (kunnen maximaal 1 op de 100 personen treffen)

Afwijkingen in rode bloedcellen, buitensporige aantallen bloedplaatjes, vergroting van sommige organen (zoals lever of milt), gezwollen lymfeklieren, convulsies (stuipen), hoofdpijn, abnormale hartgeluiden (die uw arts hoort met een stethoscoop), neusbloedingen, loopneus, misselijkheid, ontsteking van de mond, ontsteking of vergroting van de lever, geelzucht, afwijkende uitslagen van leverfunctiebloedtests, jeukende huid en ontsteking van de huid, pijn in de gewrichten.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de verpakking na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren beneden 30°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat de doordrukstrip open is.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stoffen in dit middel zijn piperaquinetetrafosfaat en artenimol.

Elke filmomhulde tablet bevat 160 mg piperaquinetetrafosfaat (als het tetrahydraat) en 20 mg artenimol.

De andere stoffen in dit middel zijn:

Tabletkern: voorverstijfseld zetmeel, dextrine, hypromellose (E464), croscarmelloseenatrium, magnesiumstearaat (E572).

Filmomhulling: hypromellose, titaandioxide (E171), macrogol 400.

Hoe ziet Eurartesim eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Eurartesimtabletten zijn filmomhulde, witte tabletten, bedrukt en met een breuklijn in het midden.

De 160 mg/20 mg tabletten hebben de letters 'S' en 'T' aan één zijde en zijn beschikbaar in doordrukstrippen met 3 tabletten.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Tel: +39 051 6489602
Fax: +39 051 388689
E-mail: regulatorycorporate@alfasigma.com

Fabrikant

Alfasigma S.p.A.
Via Pontina km. 30,400
00071 Pomezia (Rome)
Italië

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

**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

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

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

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

regulatorycorporate@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.

Alfasigma S.p.A.

Италия, Olaszország, Itàlie, Italja, Italien, Italia, Itàlia, Włochy, Italija, Ítalía, taliansko, Itālija

Тел/Tel/Tlf/Sími/Puh: +39 051 6489602

regulatorycorporate@alfasigma.com

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in maand JJJJ.

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees

Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Eurartesim 320 mg/40 mg filmomhulde tabletten Piperaquinetetrafosfaat/artenimol

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Eurartesim en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u of uw kind dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Eurartesim en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Eurartesim bevat de werkzame stoffen piperaquinetetrafosfaat en artenimol. Het wordt gebruikt voor het behandelen van ongecompliceerde malaria wanneer gebruik van een via de mond ingenomen geneesmiddel geschikt is.

Malaria wordt veroorzaakt door infectie met een parasiet, *Plasmodium* genoemd. Deze parasiet wordt verspreid door de steek van een geïnfecteerde mug. Er zijn verschillende types *Plasmodium*-parasieten. Eurartesim doodt de parasiet *Plasmodium falciparum*.

Het geneesmiddel kan worden ingenomen door volwassenen, jongeren en kinderen van 6 maanden en ouder die 5 kilo of meer wegen.

2. Wanneer mag u of uw kind dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u of uw kind dit middel niet gebruiken?

- U bent/uw kind is allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U/uw kind heeft een ernstig type malaria-infectie die delen van het lichaam heeft aangetast zoals de hersenen, longen of nieren.
- U/uw kind heeft een hartaandoening, zoals veranderingen in het ritme of de snelheid van de hartslag, of hartziekte.
- Enig lid van uw familie (ouders, grootouders, broers en zussen) is plotseling overleden als gevolg van een hartprobleem of werd geboren met hartproblemen.
- U/uw kind lijdt aan veranderingen in de zoutspiegels in het lichaam (verstoord elektrolytenevenwicht).
- U/uw kind gebruikt andere geneesmiddelen die van invloed kunnen zijn op het hartritme, zoals:
 - kinidine, disopyramide, procaïnamide, amiodaron, dofetilide, ibutilide, hydrokinidine of sotalol;
 - geneesmiddelen voor het behandelen van depressie zoals amitriptyline, fluoxetine of sertraline;

- geneesmiddelen die worden gebruikt voor het behandelen van psychische problemen zoals fenothiazinen, sertindol, sultopride, chloorpromazine, haloperidol, mesoridazine, pimozide of thioridazine;
 - geneesmiddelen voor het behandelen van infecties. Deze omvatten een aantal van de types geneesmiddelen die worden gebruikt voor het behandelen van bacteriële infecties (macroliden [zoals erytromycine of claritromycine] en fluorchinolonen [zoals moxifloxacin en sparfloxacine]) of schimmelinfecties (inclusief fluconazol en imidazol) evenals pentamidine (voor het behandelen van een specifiek type longontsteking) en saquinavir (voor het behandelen van HIV);
 - antihistaminica die worden gebruikt voor het behandelen van allergieën of ontsteking zoals terfenadine, astemizol of mizolastine;
 - bepaalde geneesmiddelen voor het behandelen van maagproblemen, zoals cisapride, domperidon of droperidol;
 - andere geneesmiddelen zoals vinca-alkaloïden en arseentrioxide (gebruikt voor het behandelen van bepaalde kankersoorten), bepridil (gebruikt voor het behandelen van angina), difemanil (gebruikt voor het behandelen van maagstoornissen), levomethadyl en methadon (gebruikt voor het behandelen van drugsverslaving) en probucol (gebruikt voor het behandelen van hoge bloedcholesterolspiegels).
- U bent/uw kind is onlangs (bijvoorbeeld binnen ongeveer een maand) met bepaalde geneesmiddelen behandeld voor malaria of u/uw kind heeft bepaalde geneesmiddelen ingenomen om malaria te voorkomen. Deze geneesmiddelen zijn onder meer: mefloquine, halofantrine, lumefantrine, chloroquine of kinine.

Wanneer een van de bovengenoemde punten van toepassing is op u of uw kind of u twijfelt, neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u Eurartesim gebruikt of toedient.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt als u of uw kind:

- lever- of nierproblemen heeft;
- een malaria-infectie heeft die is veroorzaakt door een andere parasiet dan *Plasmodium falciparum*;
- andere geneesmiddelen inneemt of andere geneesmiddelen heeft ingenomen voor het behandelen van malaria (andere dan de hierboven genoemde);
- in het 1^{ste} trimester van de zwangerschap is of borstvoeding geeft (zie hieronder);
- een vrouw is, die ouder is (boven de 65) of braakt;
- bepaalde andere geneesmiddelen gebruikt die mogelijk wisselwerkingen zouden kunnen geven. Voorbeelden worden vermeld in de rubriek “Gebruikt u/uw kind nog andere geneesmiddelen?”;
- als na behandeling met Eurartesim de malaria-infectie herhaaldelijk terugkeert of niet is genezen, kan uw arts een ander geneesmiddel voorschrijven.

Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Neem contact op met uw arts als er na behandeling specifieke symptomen van ernstige bijwerkingen voorkomen: bleke huid, algemene zwakte, hoofdpijn, kortademigheid en snelle hartslag, met name bij inspanning, verwardheid, duizeligheid of donkergekleurde urine (voor bijzonderheden, zie rubriek 4).

Kinderen

Geef dit geneesmiddel niet aan kinderen jonger dan 6 maanden of met een gewicht van minder dan 5 kg.

Gebruikt u/uw kind nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u of uw kind naast Eurartesim nog andere geneesmiddelen, heeft u of uw kind dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u of uw kind in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Sommige geneesmiddelen kunnen de manier waarop Eurartesim werkt, beïnvloeden en uw arts kan besluiten dat Eurartesim niet geschikt is of dat extra controles nodig zijn wanneer u of uw kind andere geneesmiddelen gebruikt die

mogelijk wisselwerkingen kunnen geven. Voorbeelden worden hieronder vermeld (maar er zijn verschillende andere):

- sommige geneesmiddelen die worden gebruikt voor het behandelen van hoog cholesterol in het bloed (zoals atorvastatine, lovastatine, simvastatine);
- geneesmiddelen die worden gebruikt voor het behandelen van hoge bloeddruk en hartproblemen (zoals diltiazem, nifedipine, nitrendipine, verapamil, felodipine, amlodipine);
- sommige geneesmiddelen die worden gebruikt voor het behandelen van HIV (antiretrovirale geneesmiddelen): HIV-proteaseremmers (zoals atazanavir, darunavir, indinavir, lopinavir, ritonavir), niet-nucleoside reversetranscriptaseremmers (zoals efavirenz, nevirapine);
- sommige geneesmiddelen die worden gebruikt voor het behandelen van microbiële infecties (zoals telitromycine, rifampicine, dapson);
- geneesmiddelen die worden gebruikt om u te helpen in slaap te vallen: benzodiazepinen (zoals midazolam, triazolam, diazepam, alprazolam), zaleplon, zolpidem;
- geneesmiddelen die worden gebruikt ter voorkoming van/behandeling van epileptische aanvallen: barbituraten (zoals fenobarbital), carbamazepine of fenytoïne;
- geneesmiddelen die worden gebruikt na orgaantransplantatie en bij auto-immuunziekten (zoals ciclosporine, tacrolimus);
- geslachtshormonen, inclusief die in hormonale anticonceptiva (zoals gestodeen, progesteron, oestradiol), testosteron;
- glucocorticoïden (hydrocortison, dexamethason);
- omeprazol (gebruikt voor het behandelen van ziekten in verband met maagzuurproductie);
- paracetamol (gebruikt voor het behandelen van pijn en koorts);
- theofylline (gebruikt voor het verbeteren van bronchiale luchtstroom);
- nefazodon (gebruikt voor het behandelen van depressie);
- aprepitant (gebruikt voor het behandelen van misselijkheid);
- sommige gassen (zoals enfluraan, halotaan en isofluraan) gebruikt voor het geven van een algehele narcose.

Waarop moet u letten met eten en drinken?

U/uw kind dient de Eurartesim-tabletten alleen met water in te nemen.

In verband met een mogelijke wisselwerking dient Eurartesim niet te worden ingenomen met grapefruitsap.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u in het 1^{ste} trimester van de zwangerschap, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts. Op basis van resultaten van dieronderzoek bestaat het vermoeden dat Eurartesim schade veroorzaakt aan het ongeboren kind wanneer het tijdens de eerste drie maanden van de zwangerschap wordt gebruikt. Eurartesim mag daarom niet worden gebruikt tijdens het 1^{ste} trimester van de zwangerschap als uw arts u een ander geneesmiddel kan geven. Als u ontdekt dat u zwanger bent binnen één maand na het innemen van Eurartesim, vertel dat dan aan uw arts. Het gebruik van dit middel door zwangere vrouwen tijdens het 2^{de} en 3^{de} trimester is niet in verband gebracht met schade aan het ongeboren kind. Als Eurartesim meer geschikt is voor een zwangere vrouw dan andere op artemisinin gebaseerde combinatiebehandelingen waarmee meer ervaring is opgedaan (of sulfadoxine/pyrimethamine), kan Eurartesim tijdens het 2^{de} en 3^{de} trimester van de zwangerschap worden gebruikt.

Tijdens het gebruik van dit geneesmiddel mag u uw kind geen borstvoeding geven omdat het geneesmiddel via de borstvoeding in uw baby kan komen

Als u foliaatsupplementen (foliumzuur) gebruikt om mogelijke geboortefwijkingen aan de neurale buis (open ruggetje) te voorkomen, kunt u doorgaan met het innemen daarvan terwijl u Eurartesim gebruikt.

Vraag uw arts of apotheker om advies alvorens tijdens zwangerschap of het geven van borstvoeding een geneesmiddel in te nemen.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

U kunt een voertuig besturen of machines gebruiken na het innemen van Eurartesim zodra u van uw ziekte bent hersteld.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

U of uw kind dient dit geneesmiddel op een lege maag in te nemen. U of uw kind dient elke dosis minimaal 3 uur na de laatste voedselinname in te nemen. En gedurende 3 uur na elke dosis Eurartesim mag u/uw kind geen voedsel innemen. U of uw kind kan te allen tijde water drinken.

Wanneer de tabletten moeilijk door te slikken zijn, kunt u ze verpulveren en met water vermengen; drink het mengsel onmiddellijk op.

Een Eurartesim-kuur duurt drie opeenvolgende dagen. Neem elke dag één dosis. U/uw kind dient te proberen de dosis elk van de drie dagen op ongeveer hetzelfde tijdstip in te nemen.

De dagelijkse dosis is afhankelijk van het **lichaamsgewicht** van de patiënt. Uw arts dient een dosis die geschikt is voor het gewicht van u of uw kind als volgt te hebben voorgeschreven:

Lichaamsgewicht (kg)	Dagelijkse dosis (mg)	Totaal aantal tabletten voor behandeling
5 tot minder dan 7	Een halve tablet van 160 mg/20 mg per dag	1,5 tablet
7 tot minder dan 13	Eén tablet van 160 mg/20 mg per dag	3 tabletten
13 tot minder dan 24	Eén tablet van 320 mg/40 mg per dag	3 tabletten
24 tot minder dan 36	Twee tabletten van 320 mg/40 mg per dag	6 tabletten
36 tot minder dan 75	Drie tabletten van 320 mg/40 mg per dag	9 tabletten
> 75	Vier tabletten van 320 mg/40 mg per dag	12 tabletten

Braken tijdens het gebruik van dit geneesmiddel

Wanneer dit gebeurt binnen:

- 30 minuten na het innemen van Eurartesim, moet de hele dosis opnieuw worden ingenomen.
- 31-60 minuten, moet de helft van de dosis opnieuw worden ingenomen.

Wanneer u of uw kind ook de tweede dosis uitbraakt, neem of geef uw kind dan geen nieuwe dosis. Neem dringend contact op met uw arts voor het verkrijgen van een alternatieve behandeling voor malaria.

Dit geneesmiddel innemen wanneer de malaria-infectie terugkomt

- Wanneer u of uw kind een nieuwe malaria-aanval krijgt, kunt u een tweede Eurartesim-kuur binnen een jaar nemen wanneer uw arts van mening is dat dit een geschikte behandeling is. U of uw kind mag niet meer dan twee kuren binnen een jaar nemen. Neem contact op met uw arts wanneer dit gebeurt. U of uw kind dient geen tweede Eurartesim-kuur binnen 2 maanden na de eerste kuur te nemen.
- Wanneer u of uw kind meer dan twee keer per jaar wordt geïnfecteerd, zal uw arts een andere behandeling voorschrijven.

Heeft u of uw kind te veel van dit middel ingenomen?

Wanneer u of uw kind meer dan de aanbevolen dosis neemt, neem dan contact op met uw arts. Uw arts kan speciale controle van u of uw kind voorstellen omdat een hogere dan de aanbevolen dosis een ongewenst, ernstig effect kan hebben op het hart (zie ook rubriek 4).

Bent u of uw kind vergeten dit middel in te nemen?

Als u of uw kind op de tweede dag vergeet op het juiste tijdstip de tweede dosis Eurartesim in te nemen, neem deze tweede dosis dan in zodra u eraan denkt. Neem vervolgens de derde (laatste) dosis ongeveer 24 uur na de tweede dosis. Als u of uw kind de derde (laatste) dosis vergeet in te nemen op het juiste tijdstip, neem of geef hem dan zodra u eraan denkt. Neem nooit meer dan één dosis op dezelfde dag om een gemiste dosis in te halen. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Als u of uw kind stopt met het innemen van dit middel

Om het geneesmiddel effectief te laten werken, dient u of uw kind de tabletten volgens de instructies in te nemen en de 3-daagse behandelingskuur af te maken. Als u of uw kind dit niet kan doen, neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. De meeste bijwerkingen zijn niet ernstig en verdwijnen over het algemeen binnen een paar dagen of weken na de behandeling.

Hartproblemen

Een hartprobleem, QT-verlenging genoemd, kan optreden tijdens het gebruik van Eurartesim en gedurende een aantal dagen na het innemen van de laatste dosis. Dit kan een levensbedreigende afwijking van het hartritme veroorzaken. Andere hartritmestoornissen met symptomen zoals een snelle hartslag (tachycardie) en een krachtige hartslag die snel of onregelmatig kan zijn (hartkloppingen), zijn waargenomen bij volwassenen en kinderen. De frequentie van deze bijwerkingen is 'vaak' (kunnen maximaal 1 op de 10 personen treffen).

Bovendien zijn een onregelmatige hartslag (sinusaritmieën) of een trage hartslag (bradycardie) waargenomen bij volwassenen. De frequentie van deze bijwerkingen is 'soms' (kunnen maximaal 1 op de 100 personen treffen).

Als u een verschil opmerkt in het hartritme van u of uw kind of symptomen heeft (zoals hartkloppingen of een onregelmatige hartslag), dient u zo snel mogelijk contact op te nemen met uw arts en vóór de volgende dosis moet worden gegeven.

Uw arts zal mogelijk elektrische opnamen maken van het hart van u/uw kind (elektrocardiogram, ECG) tijdens de behandeling van u of uw kind en nadat de laatste dosis is gegeven. Uw arts zal u informeren wanneer deze hartfilmpjes zullen worden gemaakt.

Problemen met rode bloedcellen

Na toediening van een malariabehandeling kan er soms een probleem met uw rode bloedcellen optreden, hemolytische anemie genoemd. Deze aandoening kan later optreden en kan tot één maand na gebruik van Eurartesim optreden (vertraagde hemolytische anemie). In de meeste gevallen herstelt anemie zonder specifieke behandeling, maar soms, in ernstige gevallen, kan een bloedtransfusie nodig zijn. Uw arts zal regelmatig bloedonderzoek uitvoeren. Bij een vermoeden van een tekort aan rode bloedcellen veroorzaakt door het afweersysteem van uw lichaam (auto-immuunhemolytische anemie), kunnen deze testen een directe antiglobulinetest omvatten, om te bepalen of behandeling, bijvoorbeeld met corticosteroïden, nodig is. De frequentie van deze bijwerkingen is niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u of uw kind na behandeling met Eurartesim een of meer van de volgende symptomen ontwikkelt: bleke huid,

algemene zwakte, hoofdpijn, kortademigheid en snelle hartslag, met name bij inspanning, verwardheid, duizeligheid of donkergekleurde urine.

Andere bijwerkingen bij volwassenen

Vaak (kunnen maximaal 1 op de 10 personen treffen)

Bloedarmoede, hoofdpijn, koorts, algemene zwakte.

Soms (kunnen maximaal 1 op de 100 personen treffen)

Griep (influenza), luchtweginfectie, weinig eetlust of verlies van eetlust, duizeligheid, convulsies (stuipen), hoesten, braken, buikpijn, diarree, misselijkheid, ontsteking of vergroting van de lever, beschadiging van levercellen, afwijkende uitslagen van leverfunctietests, jeuk, pijn in de spieren of gewrichten.

Andere bijwerkingen bij kinderen

Zeer vaak (kunnen meer dan 1 op de 10 personen treffen)

Griep (influenza), hoesten, koorts.

Vaak (kunnen maximaal 1 op de 10 personen treffen)

Luchtweginfecties, oorinfectie, bloedarmoede, afwijkingen in verschillende types bloedcellen (witte bloedcellen en bloedplaatjes), weinig eetlust of verlies van eetlust, ooginfectie, buikpijn, braken, diarree, huidontsteking, uitslag, algemene zwakte.

Soms (kunnen maximaal 1 op de 100 personen treffen)

Afwijkingen in rode bloedcellen, buitensporige aantallen bloedplaatjes, vergroting van sommige organen (zoals lever of milt), gezwollen lymfeklieren, convulsies (stuipen), hoofdpijn, abnormale hartgeluiden (die uw arts hoort met een stethoscoop), neusbloedingen, loopneus, misselijkheid, ontsteking van de mond, ontsteking of vergroting van de lever, geelzucht, afwijkende uitslagen van leverfunctiebloedtests, jeukende huid en ontsteking van de huid, pijn in de gewrichten.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de verpakking na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren beneden 30°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat de doordrukstrip open is.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stoffen in dit middel zijn piperaquinetetrafosfaat en arteminol

Elke filmomhulde tablet bevat 320 mg piperaquinetetrafosfaat (als het tetrahydraat) en 40 mg arteminol.

De andere stoffen in dit middel zijn:

Tabletkern: voorverstijfseld zetmeel, dextrine, hypromellose (E464), croscarmellose sodium, magnesiumstearaat (E572).

Filmomhulling: hypromellose, titaandioxide (E171), macrogol 400.

Hoe ziet Eurartesim eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Eurartesimtabletten zijn filmomhulde, witte tabletten, bedrukt en met een breuklijn in het midden.

De 320 mg/40 mg tabletten hebben twee 'σ' letters aan één zijde en zijn beschikbaar in doordrukstrippen met 3, 6, 9, 12, 270 of 300 tabletten.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Tel: +39 051 6489602
Fax: +39 051 388689
E-mail: regulatorycorporate@alfasigma.com

Fabrikant

Alfasigma S.p.A.
Via Pontina km. 30,400
00071 Pomezia (Rome)
Italië

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

España

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

Deutschland

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

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

regulatorycorporate@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.

Alfasigma S.p.A.

Италия, Olaszország, Itàlie, Italja, Italien, Italia, Itàlia, Włochy, Italija, Ítalía, taliansko, Itālija

Тел/Tel/Tlf/Sími/Puh:

+39 051 6489602

regulatorycorporate@alfasigma.com

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in maand JJJJ.

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees

Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE IV

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE VOORWAARDEN VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor artenimol/piperaquinetetrafosfaat, heeft het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Gezien de beschikbare gegevens over hepatocellulair letsel uit spontane meldingen bij volwassenen, waaronder in sommige gevallen een nauw tijdsverband en een positieve *de-challenge*, beschouwt het PRAC een oorzakelijk verband tussen artenimol/piperaquinetetrafosfaat en hepatocellulair letsel als op zijn minst een redelijke mogelijkheid. Het PRAC is tot de conclusie gekomen dat de productinformatie van producten die artenimol/piperaquinetetrafosfaat bevatten, dienovereenkomstig moet worden aangepast.

Het CHMP stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor artenimol/piperaquinetetrafosfaat is het CHMP van mening dat de baten-risicoverhouding van het geneesmiddel dat (de geneesmiddelen die) artenimol/piperaquinetetrafosfaat bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

Het CHMP beveelt aan de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen te wijzigen.