

Eurartesim®

(Piperaquintetraphosphat / Dihydroartemisinin)

Leitfaden für medizinisches Fachpersonal

(Merkblatt für Ärzte)

Dieser Leitfaden dient dazu, Ihnen Informationen zur Minimierung von zwei bedeutenden Risiken (kardiales Risiko und mögliches teratogenes Risiko) zu geben, die mit der Anwendung von Eurartesim verbunden sind, und Sie bei der Information und Beratung Ihrer Patienten zu unterstützen.

Der Leitfaden ist eine Auflage der Zulassung von Eurartesim und wurde vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) freigegeben.

Über Eurartesim

Eurartesim-Tabletten enthalten zwei Wirkstoffe zur Behandlung der unkomplizierten Malaria tropica: Dihydroartemisinin (DHA) und Piperaquintetraphosphat (PQP).

Die Wirkstoffkombination entspricht den Empfehlungen der WHO, die zur Minderung des Risikos von Resistenzentwicklungen eine Kombinationsbehandlung gegen durch *Plasmodium falciparum* ausgelöste unkomplizierte Malaria empfiehlt. Kombinations-therapien auf der Grundlage von Artemisinin werden dabei als Standard angesehen.

Eurartesim: Anwendungsgebiet und Kontraindikationen

- Eurartesim ist angezeigt zur Behandlung der unkomplizierten, durch *Plasmodium falciparum* verursachten Malaria bei Erwachsenen, Kindern und Säuglingen ab 6 Monaten und ab einem Körpergewicht von 5 kg.
- **Aufgrund der besonderen Empfehlungen für die EKG-Aufzeichnung und für ein EKG-Monitoring während der Behandlung ist Eurartesim ungeeignet zur Notfallbehandlung (Stand-by Therapie) von Reisenden in Malariagebiete.**
- Eurartesim ist kontraindiziert für die Behandlung einer schweren Falciparum-Malaria (entsprechend WHO-Definition) und sollte nicht zur Behandlung von durch *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae* oder *Plasmodium ovale* ausgelöster Malaria angewendet werden.
- Eurartesim ist kontraindiziert bei Patienten mit bekannter angeborener Verlängerung des QTc-Intervalls oder bei jeglichem klinischen Umstand, der eine Verlängerung des QTc-Intervalls bedingen kann sowie bei Patienten mit medikamentösen Behandlungen, die bekanntlich zu einer Verlängerung des QTc-Intervalls führen.
- Weitere Kontraindikationen im Zusammenhang mit dem möglichen Risiko für Torsades de Points-Arrhythmien müssen der vor Verordnung auszufüllenden Checkliste sowie der Produktinformation entnommen werden.

Wichtige Sicherheitsaspekte

QTc-Verlängerung

Während der Behandlung mit Eurartesim zeigten Elektrokardiogramme (EKG) bei Patienten in klinischen Studien häufig (betrifft weniger als 1 von 10 Behandelten) und mitunter eine ausgeprägte Verlängerung des QTc-Intervalls. Zudem zeigte die Analyse unerwünschter kardialer Ereignisse in klinischen Studien, dass diese bei mit Eurartesim behandelten Patienten häufiger berichtet wurden, als bei denen, die mit als Vergleichs-substanzen eingesetzten Malariamitteln behandelt wurden. Eine ausgeprägte QTc-Verlängerung wurde in einer von den beiden Phase-III Studien jeweils vor der dritten Eurartesim-Dosis bei 3/767 Patienten (0,4%) mit QTcF-Werten von > 500 ms gemeldet, gegenüber keinem Patienten in der Vergleichsgruppe.

Eine Verlängerung des QTc-Intervalls kann zum Auftreten von potenziell tödlichen Arrhythmien, wie z.B. Torsades de Pointes führen.

Jedoch wurden solche schweren Herzrhythmusstörungen in klinischen Prüfungen mit Eurartesim nicht beobachtet.

Die Verlängerung des QTc-Intervalls war ausgeprägter, wenn das Arzneimittel zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen wurde, am deutlichsten bei Einnahme einer fettreichen Mahlzeit, da aufgenommene Nahrung zu einer Erhöhung des Piperaquin (PQ)-Plasmaspiegels führt. **Deshalb sollte Eurartesim frühestens 3 Stunden nach der letzten Nahrungsaufnahme eingenommen werden und innerhalb von 3 Stunden nach jeder Dosis sollte ebenfalls keine Nahrungsaufnahme erfolgen.** Nähere Angaben siehe Seite 7.

Im Vergleich zu männlichen Erwachsenen weisen weibliche und ältere Patienten längere QTc-Intervalle auf. Daher ist bei diesen Patienten besondere Vorsicht geboten, da sie empfänglicher für die Auswirkungen von Arzneimitteln sein können, die wie Eurartesim das QTc-Intervall verlängern können.

Besondere Vorsicht ist auch bei kleinen Kindern angezeigt, wenn sie erbrechen. Dies kann zu einer Störung des Elektrolythaushaltes führen, was den QTc-verlängernden Effekt von Eurartesim verstärken kann.

Mögliche Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten, die das QTc-Intervall verlängern

Aufgrund eines möglichen additiven Effektes ist Eurartesim kontraindiziert bei denjenigen Patienten, die bereits andere Medikamente einnehmen, von denen bekannt ist, dass sie das QTc-Intervall verlängern. Hierzu zählen insbesondere:

- **Antiarrhythmika** (z. B. Amiodaron, Disopyramid, Dofetilid, Ibutilid, Procainamid, Chinidin, Hydrochinidin, Sotalol)
- **Neuroleptika** (z. B. Phenothiazine, Sertindol, Sultoprid, Chlorpromazin, Haloperidol, Mesoridazin, Pimozid oder Thioridazin), **Antidepressiva**
- **Bestimmte Antiinfektiva, darunter einige Wirkstoffe der folgenden Klassen:**
 - **Makrolide** (z. B. Erythromycin, Clarithromycin)
 - **Fluorchinolone** (z. B. Moxifloxacin, Sparfloxacin)
 - **Imidazol- und Triazol-Antimykotika**
 - **Pentamidin und Saquinavir**
- **Bestimmte nicht-sedierende Antihistaminika** (z. B. Terfenadin, Astemizol, Mizolastin)
- **Cisaprid, Droperidol, Domperidon, Bepriidil, Diphemanil, Probucol, Levomethadyl, Methadon, Arsentrioxid oder Vinca-Alkaloide.**

Eurartesim ist ebenfalls kontraindiziert bei einer vor kurzem erfolgten Behandlung mit Arzneimitteln, von denen bekannt ist, dass sie das QTc-Intervall verlängern und die zum

Zeitpunkt des Beginns der Behandlung mit Eurartesim immer noch im Blutkreislauf vorhanden sein können (z. B. Mefloquin, Halofantrin, Lumefantrin, Chloroquin, Chinin und sonstige Malaria Mittel), unter Berücksichtigung ihrer Eliminationshalbwertszeit.

Die begleitende Behandlung mit Medikamenten, die die CYP3A4-Aktivität inhibieren, kann zu einer deutlichen Erhöhung der PQP-Plasmakonzentrationen führen und eine Verstärkung der QTc-Verlängerung zur Folge haben. Daher ist besondere Vorsicht geboten, wenn Eurartesim Patienten verabreicht wird, die Medikamente wie Nefazodon, Verapamil und einige Proteaseinhibitoren (z. B. Amprenavir, Atazanavir, Indinavir, Nelfinavir, Ritonavir) einnehmen.

Aufgrund des Risikos höherer Plasmakonzentrationen von Piperaquin ist eine EKG-Überwachung zu erwägen.

Sämtliche dieser möglichen Wechselwirkungen mit Eurartesim sollten wegen der langen Halbwertszeit von PQP bis zu 3 Monaten nach Ende der Behandlung berücksichtigt werden.

Bitte verwenden Sie die beigefügte umfassende Checkliste kontraindizierter Begleitmedikamente, die im Beisein des Patienten oder seines Betreuers besprochen werden sollte.

EKG-Aufzeichnung und -Überwachung

So früh wie möglich während der Behandlung mit Eurartesim sollte ein EKG geschrieben werden. Bei Patienten mit möglicherweise erhöhtem Risiko für die Entwicklung einer Arrhythmie im Zusammenhang mit einer Verlängerung des QTc-Intervalls sollte eine EKG-Überwachung durchgeführt werden. Eine EKG-Überwachung wird auch bei Patienten angeraten, die neben Eurartesim mit anderen CYP3A4-Inhibitoren behandelt werden.

Eine EKG-Überwachung sowie eine Überwachung der Kalium-Blutwerte wird bei Patienten mit Ikterus und/oder mäßiger bis schwerer Nieren- oder Leberinsuffizienz empfohlen.

Wenn klinisch angemessen, sollte erwogen werden, bei Patienten vor Einnahme der letzten der drei täglichen Dosen und circa 4-6 Stunden nach der letzten Dosis ein EKG aufzuzeichnen, da die Gefahr einer Verlängerung des QTc-Intervalls während dieses Zeitraums am größten sein kann. QTc-Intervalle von mehr als 500 ms sind mit einem deutlichen Risiko für potentiell lebensbedrohliche ventrikuläre Tachyarrhythmien verbunden. Aus diesem Grunde sollte bei den Patienten eine EKG-Überwachung während der nächsten 24-48 Stunden erfolgen, bei denen eine QTc-Verlängerung dieses Ausmaßes aufgetreten ist. Diese Patienten dürfen keine weitere Dosis Eurartesim erhalten und sollten auf eine alternative Malariatherapie umgestellt werden.

Mögliche teratogene Wirkungen

Eurartesim sollte während der Schwangerschaft nicht eingenommen werden, wenn andere geeignete und wirksame Antimalariamedikamente zur Verfügung stehen.

Tierexperimentelle Studien legen den Verdacht nahe, dass Eurartesim bei Anwendung im ersten Trimenon schwerwiegende Geburtsfehler verursachen kann. Studien zur Reproduktionstoxizität mit Artemisinin-Derivaten haben ein teratogenes Potential mit einem erhöhten Risiko in der Frühträchtigkeit gezeigt.

Darüber hinaus sollten Frauen während der Behandlung mit Eurartesim nicht stillen.

Zur Überwachung des Ausgangs der Schwangerschaften von Patientinnen, die während der Schwangerschaft oder innerhalb eines Monats vor der Empfängnis versehentlich oder bewusst Eurartesim eingenommen haben, oder deren Partner innerhalb eines Monats vor der Empfängnis mit Eurartesim behandelt wurden, ist ein Schwangerschaftsregister eingerichtet worden.

Informationen über dieses Schwangerschaftsregister können auf der Register-Website www.malariapregnancyregistry.org eingesehen werden.

Angaben zu den Sicherheits- und Schwangerschaftsregistern von Eurartesim sowie Kontaktdaten finden sich auf Seite 8.

Vor der Verordnung von Eurartesim

Da Eurartesim eine Verlängerung der QTc-Dauer bewirken kann, resultiert daraus eine Reihe von Kontraindikationen im Hinblick auf seine Verwendung. Hierzu gehören sämtliche bereits bestehende und anamnestische Zustände, Familienanamnesen und Begleitmedikationen, die den Patienten unter Umständen empfänglich für eine Verlängerung der QTc-Dauer oder für Herzrhythmusstörungen machen.

Bitte verwenden Sie die beigefügte umfassende Checkliste mit Gegenanzeigen und kontraindizierten Begleitmedikamenten, die im Beisein des Patienten oder seines Betreuers besprochen werden sollte.

Beratung Ihres Patienten

Die Patienten sollten über die bedeutsamen Risiken (QTc Verlängerung und Abhängigkeit von der Nahrungsaufnahme; teratogenes Risiko/Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit sowie Neurotoxizität [z. B. Konvulsionen] und Phototoxizität [siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation]) und über die diesbezüglichen Vorsichtsmaßnahmen aufgeklärt werden. Bitte raten Sie Ihren Patienten, im Falle schwerer oder nicht in der Gebrauchsinformation aufgeführter unerwünschter Arzneimittelwirkungen ihren Arzt oder Apotheker so schnell wie möglich zu informieren.

Bitte stellen Sie im Rahmen Ihres Beratungsgespräches mit dem Patienten oder dessen Betreuer sicher, ihm folgende Unterlagen auszuhändigen bzw. ihm folgende Informationen zu geben:

- die Gebrauchsinformation
- eine ausführliche Aufklärung zum Nutzen-Risiken-Profil unter besonderer Berücksichtigung der in diesem Leitfaden benannten kardialen und teratogenen Risiken und die diesbezüglichen Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung des Arzneimittels
- Beratung hinsichtlich Kontrazeptionsmethoden und Schwangerschaftsverhütung gemäß Geschlecht und Fertilitätsstatus des Patienten
- Hinweise zur Meldung unerwünschter Nebenwirkungen bzw. Symptome, einschließlich solcher, die potenziell mit einer Verlängerung des QTc-Intervalls in Verbindung stehen (siehe Seiten 2 und 3).

Weitere Informationen finden sich in der Fachinformation.

Dosierungsplan

- Eurartesim sollte einmal täglich zur jeweils gleichen Zeit an 3 aufeinander folgenden Tagen (insgesamt drei Dosen) eingenommen werden.
- Aufgrund der langen Eliminationshalbwertszeit sollte innerhalb von 2 Monaten nach der ersten Behandlungskur keine zweite Behandlung mit Eurartesim erfolgen.
- Innerhalb eines Zeitraums von 12 Monaten dürfen nicht mehr als zwei Behandlungen mit Eurartesim durchgeführt werden.

Wie Eurartesim eingenommen werden soll

- Eurartesim soll mit Wasser ohne Nahrung eingenommen werden.
- Jede Dosis sollte frühestens 3 Stunden nach der letzten Nahrungsaufnahme eingenommen werden.
- Innerhalb von 3 Stunden nach jeder Einnahme sollte keine Nahrungsaufnahme erfolgen.
- Für Patienten, die nicht in der Lage sind, die Tabletten zu schlucken, können diese zerdrückt und mit Wasser gemischt werden. Die Mischung ist unmittelbar nach der Zubereitung einzunehmen.
- Wenn ein Patient innerhalb von 30 Minuten nach der Einnahme von Eurartesim erbricht, sollte die gesamte Dosis nochmals eingenommen werden. Wenn das Erbrechen innerhalb von 30-60 Minuten nach Einnahme erfolgt, sollte die Hälfte der Dosis nochmals eingenommen werden. Eurartesim sollte nicht mehr als einmal redosiert werden. Wird die zweite Dosis erbrochen, ist mit einer anderen Malariatherapie zu beginnen.
- Wenn eine Dosis vergessen wurde, sollte diese, sobald dies bemerkt wird, eingenommen werden. Vergisst der Patient, die Dosis am gleichen Tag einzunehmen, soll er die nächste Dosis am nächsten Tag zur gewöhnlichen Zeit einnehmen und das empfohlene Schema fortsetzen, bis die gesamte Behandlung zu Ende geführt ist.

Bitte unterrichten Sie den Patienten darüber, dass die Anweisungen für die Einnahme von Eurartesim in der Gebrauchsinformation enthalten sind.

Sicherheits- und Schwangerschaftsregister

sigma-tau hat zwei europäische multizentrische Register zur Erfassung von Daten über die kardiovaskuläre Sicherheit bei Patienten und den Ausgang von Schwangerschaften bei Patientinnen, die Eurartesim einnahmen oder deren Partner innerhalb eines Monats vor der Empfängnis mit Eurartesim behandelt wurden, eingerichtet.

- Mit dem **Sicherheitsregister** soll der Zusammenhang zwischen der durch Eurartesim induzierten Verlängerung des QTc-Intervalls und verschiedenen Faktoren, wie Begleiterkrankungen und begleitende Medikamente, untersucht werden. Es sollen Anwendungsmuster an 300 mit Eurartesim behandelten Patienten untersucht werden. Als sekundäres Ziel soll das Auftreten von therapiebedingten unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse untersucht werden. Dies sind Torsades de Pointes, plötzlicher Tod, ventrikuläre Tachykardie, Herzkammerflimmern und -flattern, Ohnmacht, Krämpfe und anhaltende Arrhythmien.
- Das **Schwangerschaftsregister** wird den Ausgang der Schwangerschaften von Patientinnen überwachen, die während der Schwangerschaft oder innerhalb eines Monats vor der Empfängnis versehentlich oder bewusst mit Eurartesim behandelt wurden oder deren Partner innerhalb eines Monats vor der Empfängnis mit Eurartesim behandelt wurden. Das Register soll Informationen über Neugeborenensterblichkeit, Geburtsfehler, Entwicklung von Neugeborenen und Komplikationen der Mutter erfassen.

Weitere Informationen über diese Register sowie Informationen über die Aufnahme von Patienten in diese Register sind auf die folgende Weise erhältlich:

Malaria Schwangerschaftsregister

<http://www.malariapregnancyregistry.org>

sigma-tau Arzneimittel GmbH

Telefon: +49 (0) 211 687 717 0

E-Mail: info@sigma-tau.de

Malaria Sicherheitsregister

<http://www.malariaregistry.org>

sigma-tau Arzneimittel GmbH


Telefon: +49 (0) 211 687 717 0

E-Mail: info@sigma-tau.de

Diesen „Leitfaden für medizinisches Fachpersonal“, die „Checkliste zur Verschreibung von Eurartesim“, die Fachinformation und die Packungsbeilage sowie einen Link auf das Schwangerschafts- und das Sicherheitsregister finden Sie auf:
www.educationalmaterialeurartesim.de.

Packungsbeilagen zur Weitergabe an Ihre Patienten senden wir Ihnen auf Anfrage kostenfrei zu.

Stand Januar 2013



sigma-tau Arzneimittel GmbH
Schadowstraße 44
40212 Düsseldorf
Telefon: +49 (0) 211 687 717 0
www.sigma-tau.de