

Datum: januari 2017

Betreft: Risico minimalisatie materialen betreffende piperakinettrafosfaat/artenimol voor voorschrijvers.

Geachte heer/mevrouw,

In overleg met het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen willen wij u graag informeren over risico minimalisatie materialen voor piperakinettrafosfaat/artenimol, een antimalariamiddel. Deze materialen bevatten aanbevelingen om belangrijke risico's van dit geneesmiddel te beperken of te voorkomen.

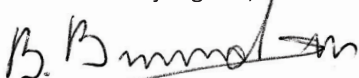
Het gebruik van piperakinettrafosfaat/artenimol verhoogt het risico op verlenging van het QTc-interval. Dit kan leiden tot mogelijk fatale hartritme stoornissen. Tevens is er een mogelijk risico op teratogeniciteit van piperakinettrafosfaat/artenimol.

- piperakinettrafosfaat/artenimol is gecontra-indiceerd 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
- Dit risico minimalisatie materiaal bevat informatie over de omstandigheden wanneer ECG-monitoring wordt aanbevolen
- Vanwege het mogelijke risico op teratogeniciteit dient piperakinettrafosfaat/artenimol niet te worden gebruikt in situaties waarin andere geschikte en effectieve antimalariamiddelen beschikbaar zijn
- In verband met deze risico's zijn Europese veiligheids- en zwangerschapsregisters opgezet om gegevens te verzamelen over de cardiovasculaire veiligheid en over de uitkomst van zwangerschappen van patiënten die aan piperakinettrafosfaat/artenimol zijn blootgesteld
- Het risicomateriaal voor piperakinettrafosfaat/artenimol is aangepast met informatie over:
 - de wijze van inname (zonder voedsel, alleen met water, omdat de absorptie van piperakinine wordt verhoogd in aanwezigheid van voedsel)
 - gecontra-indiceerde geneesmiddelen waarvan bekend is dat zij het QTc-interval verlengen.

Bijgevoegd vindt u de aangepaste risico minimalisatie materialen.

Wij verzoeken u vriendelijk doch dringend om alle exemplaren van de vorige uitgave van het risicomateriaal voor piperakinettrafosfaat/artenimol (Gids voor beroepsbeoefenaren met verkorte product informatie gedateerd 26 maart 2012 en Checklist voor het voorschrijven) die nog in uw bezit zijn niet meer te gebruiken en onmiddellijk te vernietigen.

Met vriendelijke groet,



Bart Berendsen
Manager Business Operations
sigma-tau BV

Bijlage:

- Gids voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg (brochure voor artsen)
- Checklist voor het voorschrijven van piperakinettrafosfaat/artenimol aan uw patiënten

Risico minimalisatie materiaal betreffende piperaquinetetrafosfaat/artenimol voor voorschrijvers

De risico minimalisatie materialen voor piperaquinetetrafosfaat/artenimol, zijn beoordeeld door het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG). Deze materialen beschrijven aanbevelingen om belangrijke risico's van het geneesmiddel te beperken of te voorkomen.

Checklist voor het voorschrijven van piperaquinetetrafosfaat/artenimol aan uw patiënten Herziene uitgave (v2.0 januari 2017)

De volgende checklist biedt een beknopt naslagwerk met betrekking tot ziektes en geneesmiddelen die een contra-indicatie vormen voor het gebruik van piperaquinetetrafosfaat/artenimol.

De checklist is ontworpen om u te helpen bij het bepalen of uw patiënt geschikt is voor de behandeling met piperaquinetetrafosfaat/artenimol en moet worden ingevuld in het bijzijn van de patiënt of zijn verzorger. Als de punten 1–9 op de checklist allemaal met "Nee" zijn beantwoord, dan komt de patiënt mogelijk in aanmerking voor het voorschrijven van piperaquinetetrafosfaat/artenimol. Meer informatie met betrekking tot piperaquinetetrafosfaat/artenimol kan gevonden worden in de Gids voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg (brochure voor voorschrijvers).

Vul a.u.b. beide zijden van de controlelijst in en vink hierbij het juiste antwoord aan.

Contra-indicatievoorwaarden voor gebruik	Ja	Nee
1. Is de patiënt overgevoelig voor een van de werkzame bestanddelen of hulpstoffen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Heeft de patiënt ernstige malaria (WHO-definitie)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Heeft de patiënt een familiegeschiedenis van plotselinge dood of aangeboren verlenging van het QTc-interval?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Heeft de patiënt geleden aan een aangeboren verlenging van het QTc-interval of een klinische aandoening waarvan bekend is dat deze het QTc-interval verlengt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Heeft de patiënt een geschiedenis van symptomatische hartritmestoornissen of klinisch relevante bradycardie?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Heeft de patiënt predisponerende hartaandoeningen voor aritmie zoals ernstige hypertensie, hypertrofie van het linker ventrikel (waaronder hypertrofische cardiomyopathie) of congestief hartfalen gepaard met een verminderde ejectiefraction van het linker ventrikel?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Heeft de patiënt elektrolytenstoornissen, met name hypokaliëmie, hypocalciëmie of hypomagnesiëmie?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Geneesmiddelen waarvoor gelijktijdig gebruik is gecontra-indiceerd	Ja	Nee
<p>8. Gebruikt de patiënt momenteel geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QTc-interval verlengen? Deze omvatten (maar zijn niet beperkt tot):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antiaritmica (bijv. amiodaron, disopyramide, dofetilide, ibutilide, procaïnamide, kinidine, hydrokinidine, sotalol) • Neuroleptica (bijv. fenothiazines, sertindol, sultopride, chloorpromazine, haloperidol, mesoridazine, pimozide, thioridazine) en antidepressiva • Bepaalde antimicrobiële middelen, waaronder sommige middelen van de volgende klassen: <ul style="list-style-type: none"> • Macroliden (bijv. erytromycine, claritromycine) • Fluorochinolonen (bijv. moxifloxacin, sparfloxacine) • Imidazol- en triazol-antifungale middelen • Pentamidine en saquinavir • Bepaalde niet-sederende antihistaminica (bijv. terfenadine, astemizol, mizolastine) • Cisapride, droperidol, domperidon, levomethadyl, methadon, arseentrioxide, vinca-alkaloïden, bepridil, difemanil of probucol 	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<p>9. Is de patiënt recent behandeld met antimalariamiddelen waarvan bekend is dat ze het QTc-interval verlengen, en die zich mogelijk nog in hun bloedsomloop bevinden, waaronder chloroquine, halofantrine, lumefrantrine, mefloquine en kinine?</p>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Als de punten 1–9 op de checklist allemaal met “Nee” zijn beantwoord, dan komt de patiënt mogelijk in aanmerking voor het voorschrijven van piperacinetetrafosfaat/artenimol. In aanvulling hierop dient er voor gezorgd te worden dat de wijze van innemen conform de SmPC (piperacinetetrafosfaat/artenimol 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) wordt nageleefd aangezien voedsel de absorptie van piperacine kan vergroten, wat kan leiden tot verhoogde plasmaspiegels en als gevolg daarvan tot een verlenging van het QTc-interval.

Nauwlettende ECG-bewaking dient overwogen te worden bij patiënten die geneesmiddelen ontvangen die kunnen interfereren met het metabolisme van piperacinetetrafosfaat/artenimol, waaronder proteaseremmers (bijv. amprenavir, atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir), nefazodon of verapamil.

Aanvullende informatie betreffende piperacinetetrafosfaat/ artenimol is beschikbaar in de Samenvatting van productkenmerken (SmPC) en bijsluiter op www.cbg-meb.nl

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. In Nederland kunt u vermoede bijwerkingen melden bij Nationaal Bijwerkingen Centrum Lareb. U kunt daarvoor gebruik maken van het meldingsformulier dat u op internet kunt vinden (www.lareb.nl). Bijwerkingen kunnen ook altijd gemeld worden bij de houder van de handelsvergunning van het product (telefoon: +31 (0)30 670 2020, info@sigma-tau.nl).

Gids voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg (brochure voor voorschrijvers)

Risico minimalisatie materiaal betreffende piperaquinetetrafosfaat/artenimol voor voorschrijvers (herziene uitgave v2.0 januari 2017)

Deze gids is bedoeld om u te voorzien van informatie over het veilig gebruik van piperaquinetetrafosfaat/artenimol en om u te ondersteunen bij het verstrekken van informatie en advies aan uw patiënten.

De risico minimalisatie materialen voor piperaquinetetrafosfaat/artenimol, zijn beoordeeld door het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG). Deze materialen beschrijven aanbevelingen om belangrijke risico's van het geneesmiddel te beperken of te voorkomen.

Samenvatting

Het gebruik van piperaquinetetrafosfaat/artenimol verhoogt het risico op verlenging van het QTc-interval. Dit kan leiden tot mogelijk fatale hartritmestoornissen. Tevens is er een mogelijk risico op teratogeniciteit van piperaquinetetrafosfaat/artenimol.

- Piperaquinetetrafosfaat/artenimol is gecontra-indiceerd 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
- Om het risico op verlenging van het QTc-interval te reduceren dient piperaquinetetrafosfaat/artenimol alleen met water, zonder voedsel, ingenomen te worden omdat de absorptie van piperazine wordt verhoogd in aanwezigheid van voedsel
- Deze brochure bevat informatie over de omstandigheden wanneer ECG-monitoring wordt aanbevolen
- Vanwege het mogelijke risico op teratogeniciteit dient piperaquinetetrafosfaat/artenimol niet te worden gebruikt in situaties waarin andere geschikte en effectieve antimalariamiddelen beschikbaar zijn
- In verband met deze risico's zijn Europese veiligheids- en zwangerschapsregisters opgezet om gegevens te verzamelen over de cardiovasculaire veiligheid en over de uitkomst van zwangerschappen van patiënten die aan piperaquinetetrafosfaat/artenimol zijn blootgesteld

Over piperaquinetetrafosfaat/artenimol

Piperaquinetetrafosfaat/artenimol tabletten bevatten twee werkzame bestanddelen tegen malaria: artenimol (DHA) en piperaquinetetrafosfaat (PQP). De formulering voldoet aan de aanbevelingen van de WHO, waarin een combinatiebehandeling geadviseerd wordt voor *Plasmodium falciparum* malaria om het risico van resistentie-ontwikkeling te verminderen, waarbij preparaten op basis van artemisinine als de 'beleidsnorm' worden beschouwd.

Piperaquinetetrafosfaat/artenimol is werkzaam tegen *Plasmodium falciparum* malaria bij volwassenen en kinderen. Er zijn gegevens beschikbaar op grond van grootschalige klinische onderzoeken waarbij meer dan 2600 patiënten in Afrika en Azië betrokken waren, onder wie meer dan 1000 kinderen jonger dan 5 jaar. De studies waren ontworpen om de veiligheid en werkzaamheid van piperaquinetetrafosfaat/artenimol te vergelijken met de gevestigde artemisinine-combinatiebehandelingen artemether/lumefantrine (in Afrika) en artesunaat/mefloquine (in Azië). Piperaquinetetrafosfaat/artenimol bleek minstens zo werkzaam als de vergelijkingsmiddelen en werd over het algemeen goed verdragen.

De DHA-component van piperaquinetetrafosfaat/artenimol bereikt hoge concentraties in de geparasiteerde erythrocyten en toont een snelle schizonticide werking door middel van vrije radicalen die schade toebrengen aan de parasitaire membraansystemen. Het precieze werkingsmechanisme van de PQP-component is onbekend, maar hiervan wordt gedacht dat het dezelfde werking heeft als de nauw verwante verbinding chloroquine. PQP heeft in vitro een goede werking tegen chloroquine-resistente *Plasmodium*-stammen laten zien en heeft een lange halfwaardetijd (20–22 dagen), wat resulteert in een langdurige werkzaamheid tegen malaria.

Patiënten waarvoor piperacinetetrafosfaat/artenimol geschikt is

- Piperacinetetrafosfaat/artenimol is geïndiceerd voor de behandeling van ongecompliceerde *Plasmodium falciparum* malaria bij volwassenen, kinderen en baby's vanaf 6 maanden en ouder met een gewicht van 5 kg of meer.

Patiënten waarvoor piperacinetetrafosfaat/artenimol niet geschikt is

- Piperacinetetrafosfaat/artenimol is gecontra-indiceerd voor de behandeling van ernstige *Plasmodium falciparum* malaria (volgens de WHO-definitie) en mag niet worden gebruikt voor de behandeling van malaria veroorzaakt door *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae* of *Plasmodium ovale*.
- Piperacinetetrafosfaat/artenimol is gecontra-indiceerd bij patiënten met een voorgeschiedenis van klinische aandoeningen die kunnen leiden tot een verlenging van het QTc-interval en bij patiënten die geneesmiddelen gebruiken waarvan bekend is dat ze het QTc-interval verlengen.
- Voorzichtigheid is geboden bij het toedienen van piperacinetetrafosfaat/artenimol aan patiënten met een leeftijd van 65 jaar en ouder, en aan patiënten met matige of ernstige lever-/nierinsufficiëntie, omdat deze groepen niet zijn bestudeerd in piperacinetetrafosfaat/artenimol-onderzoeken.

Voor meer informatie over de contra-indicaties voor het gebruik van piperacinetetrafosfaat/artenimol wordt verwezen naar de separate "Checklist voor het voorschrijven van piperacinetetrafosfaat/artenimol aan uw patiënten".

Belangrijkste veiligheidsaspecten

Verlenging QTc-interval

In klinische studies bleek uit tijdens de behandeling verkregen electrocardiogrammen (ECG's) dat een verlenging van het QTc-interval met piperacinetetrafosfaat/artenimol optrad. Een verlenging van het QTc-interval kan gepaard gaan met een verhoogde kans op ernstige hartritmestoornissen, zoals torsades de pointes (TdP), hetgeen niet werd waargenomen tijdens de ontwikkeling van piperacinetetrafosfaat/artenimol.

Het bleek dat een QTc-verlenging correleerde met de concentratie van piperacine in plasma, welke op zijn beurt weer correleerde met het innemen van voedsel. Daarom is QTc-verlenging meer significant wanneer piperacinetetrafosfaat/artenimol wordt ingenomen met voedsel.

Om deze reden dient piperacinetetrafosfaat/artenimol tussen de maaltijden (minimaal 3 uur voor en na de maaltijd) en alleen met water te worden ingenomen. Zie "Hoe moet piperacinetetrafosfaat/artenimol worden ingenomen" voor details.

Vrouwelijke en oudere patiënten hebben, in vergelijking met volwassen mannen, een langer QTc-interval. Speciale aandacht is derhalve vereist bij deze patiënten, omdat ze gevoeliger kunnen zijn voor de effecten van geneesmiddelen die het QTc-interval verlengen, zoals piperacinetetrafosfaat/artenimol. Er wordt bovendien aanbevolen om speciale voorzorgsmaatregelen te nemen bij jonge kinderen wanneer zij braken omdat zij mogelijk een verstoring van de elektrolytenbalans kunnen ontwikkelen die het QTc-interval verlengende effect van piperacinetetrafosfaat/artenimol kan versterken.

Piperacinetetrafosfaat/artenimol is gecontra-indiceerd bij patiënten die geneesmiddelen gebruiken 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) en antidepressiva.
- Bepaalde antimicrobiële middelen, waaronder middelen uit de volgende klassen:
 - macroliden (bijv. erytromycine, claritromycine),
 - fluorchinolonen (bijv. moxifloxacin, sparfloxacine),
 - imidazol- en triazol-antischimmelmiddelen
 - pentamidine en saquinavir.
- Bepaalde niet-sederende antihistaminica (bijv. terfenadine, astemizol, mizolastine)
- Cisapride, droperidol, domperidon, bepridil, difemanil, probucol, levomethadyl, methadon, vincalcaloïden, arseentrioxide.

Potentiële teratogene effecten

Piperaquinetetrafosfaat/artenimol mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap indien andere geschikte en werkzame antimalariamiddelen beschikbaar zijn. Daarnaast dienen vrouwen geen borstvoeding te geven tijdens de behandeling met piperaquinetetrafosfaat/artenimol. Deze beperkingen zijn gebaseerd op de resultaten van onderzoeken bij dieren met artemisinine-derivaten, zoals DHA.

Er bestaat een zwangerschapsregister om de zwangerschapresultaten bij te houden van patiënten die per ongeluk of doelbewust aan piperaquinetetrafosfaat/artenimol zijn blootgesteld tijdens de zwangerschap. Informatie over dit zwangerschapsregister kan worden verkregen via de volgende website van het register: www.malariapregnancyregistry.org.

Zie de rubriek "Veiligheids- en zwangerschapsregisters" voor details.

Potentiële risico's verbonden aan het gebruik van piperacinetetrafosfaat/artenimol

De veiligheid van piperacinetetrafosfaat/artenimol is geëvalueerd in twee Fase III-studies waaraan zowel volwassenen (18 jaar en ouder) als kinderen (voornamelijk van 6 maanden tot 5 jaar) hebben deelgenomen. De gemelde bijwerkingen en hun frequenties zijn weergegeven in de volgende tabellen.

Volwassen patiënten (n=566)	
Frequentie	Bijwerkingen
Zeer vaak voorkomend ≥1 op 10	Geen
Vaak voorkomend ≥1 op 100 tot <1 op 10	Hoofdpijn, QTc-verlenging, tachycardie, anemie, asthenie, pyrexie
Soms voorkomend ≥1 op 1000 tot <1 op 100	Influenza, luchtweginfectie, anorexie, duizeligheid, convulsies, cardiale geleidingsstoornissen, sinusaritmie, bradycardie, hoesten, braken, buikpijn, diarree, misselijkheid, hepatitis, hepatomegalie, verhoogde leverwaarden, pruritis, arthralgie, myalgie

Pediatrische patiënten (n=1.239)	
Frequentie	Bijwerkingen
Zeer vaak voorkomend ≥1 op 10	Influenza, hoesten, pyrexie
Vaak voorkomend ≥1 op 100 tot <1 op 10	Diarree, braken, anorexie, luchtweginfectie, oorinfectie, anemie, leukopenie/neutropenie, leukocytose/necrotiserende enterocolitis, trombocytopenie, conjunctivitis, onregelmatige hartslag, QT/QTc-verlenging, buikpijn, dermatitis, uitslag, asthenie
Soms voorkomend ≥1 op 1000 tot <1 op 100	Hypochromasie, lymphadenopathie, splenomegalie, thrombocythaemie, convulsies, hoofdpijn, hartuis, hartgeleidingsstoornissen, bloedneus, rhinorroe, misselijkheid, stomatitis, hepatitis, hepatomegalie, geelzucht, verhoogde leverwaarden, pruritis, acanthosis, arthralgie

De bijwerkingen waren over het algemeen mild en de meeste waren niet ernstig. Reacties zoals hoesten, pyrexie, hoofdpijn, anemie, asthenie, anorexie en de waargenomen veranderingen in bloedcelparameters zijn consistent met de bijwerkingen die verwacht worden bij patiënten met acute malaria. De QTc-verlenging werd waargenomen op Dag 2 en was verdwenen op Dag 7 (het volgende moment dat ECG's werden uitgevoerd).

Patiënten moeten worden geadviseerd over het voordeel/risico-profiel van piperaquinetetrafosfaat/artenimol en moeten worden verwezen naar de patiëntenbijsluiter, waarin de meest voorkomende vastgestelde bijwerkingen zijn opgenomen. Adviseer patiënten dat ze hun arts of apotheker zo snel mogelijk moeten informeren over ernstige bijwerkingen of niet in de patiëntenbijsluiter vermelde bijwerkingen.

Mogelijke interacties met geneesmiddelen

Piperaquinetetrafosfaat/artenimol is gecontra-indiceerd bij patiënten die reeds andere geneesmiddelen gebruiken waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen, vanwege het risico van een additief effect. Daarnaast betekent de interactie van piperaquinetetrafosfaat/artenimol met cytochroom P450-enzymen dat piperaquinetetrafosfaat/artenimol mogelijk andere geneesmiddelen, die ook substraten en/of remmers van deze enzymen zijn kan beïnvloeden of hierdoor beïnvloed kan worden, zoals hieronder beschreven.

Effect van piperaquinetetrafosfaat/artenimol op gelijktijdig toegediende geneesmiddelen

- **CYP3A4:** PQP wordt gemetaboliseerd door en remt CYP3A4. Daarom kan PQP de plasmaconcentratie van andere substraten voor dit enzym, zoals statines, verhogen, met het risico van verhoogde toxiciteit. Het is vooral belangrijk om waakzaam te zijn bij gelijktijdige toediening van geneesmiddelen met een smalle therapeutische breedte, zoals ciclosporine en antiretrovirale middelen.
- **CYP2C19:** PQP ondergaat in geringe mate metabolisatie door CYP2C19 en is ook een remmer van dit enzym. Van andere substraten van dit enzym, zoals omeprazol, kan de metabolisatiesnelheid door piperaquinetetrafosfaat/artenimol verlaagd worden, met als gevolg een toename van hun plasmaconcentratie en toxiciteit.
- **CYP2E1:** PQP heeft het potentieel om de metabolisatiesnelheid voor CYP2E1-substraten te verhogen, hetgeen leidt tot een verlaging van de plasmaconcentraties van substraten zoals paracetamol, en de anesthesiegassen enfluraan, halothaan en isofluraan. De belangrijkste consequentie van deze interactie kan een vermindering van de werkzaamheid van de gelijktijdig toegediende geneesmiddelen zijn.
- **CYP1A2:** De toediening van DHA kan leiden tot een lichte daling van de CYP1A2-activiteit. Voorzichtigheid is daarom geboden wanneer piperaquinetetrafosfaat/artenimol gelijktijdig wordt toegediend met geneesmiddelen die door dit enzym worden gemetaboliseerd en een smalle therapeutische breedte hebben, zoals theofylline. Eventuele effecten zullen hoogstwaarschijnlijk niet langer dan 24 uur na de laatste inname van DHA aanhouden.

Effect van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen op piperacinetetrafosfaat/artenimol

Gelijktijdige behandeling met geneesmiddelen die CYP3A4 remmen, kan leiden tot een duidelijke toename van de PQ-plasmaconcentraties, hetgeen resulteert in een toename van de QTc-verlenging. Daarom is met name voorzichtigheid geboden als piperacinetetrafosfaat/artenimol wordt gegeven aan patiënten die geneesmiddelen gebruiken zoals nefazodon, verapamil en sommige proteaseremmers (zoals amprenavir, atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir). In deze gevallen wordt ECG-bewaking geadviseerd.

Enzyminducerende geneesmiddelen, zoals rifampicine, carbamazepine, fenytoïne, fenobarbital en Sint-Janskruid (*Hypericum perforatum*) zullen waarschijnlijk leiden tot lagere PQ-concentraties en mogelijk ook lagere DHA-niveaus. Een gelijktijdige behandeling met dergelijke middelen wordt niet aanbevolen.

Al deze potentiële interacties moeten in gedachten worden gehouden bij de behandeling van patiënten met piperacinetetrafosfaat/artenimol en, vanwege de lange halfwaardetijd van PQ, tot drie maanden na de behandeling.

Gebruik de verstrekte, uitgebreide checklist met geneesmiddelen waarvoor gelijktijdig gebruik is gecontra-indiceerd, die in het bijzijn van de patiënt moet worden ingevuld.

Voordat piperacinetetrafosfaat/artenimol wordt voorgeschreven

Aangezien piperacinetetrafosfaat/artenimol het QTc-interval kan verlengen, zijn er een aantal belangrijke contra-indicaties voor het gebruik ervan. Deze omvatten alle reeds bestaande aandoeningen, aandoeningen uit het verleden, familiegeschiedenis en het gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die de patiënt vatbaar kunnen maken voor QTc-verlenging of cardiale aritmie.

Gebruik de verstrekte, uitgebreide checklist met geneesmiddelen waarvoor gelijktijdig gebruik is gecontra-indiceerd, die in het bijzijn van de patiënt moet worden ingevuld.

Advies aan uw patiënt

Zorg ervoor dat u het volgende verstrekt als onderdeel van uw gesprekken met patiënten of hun verzorger:

- een kopie van de patiëntenbijsluiter;
- een volledige beschrijving van het voordeel/risico-profiel van piperacinetetrafosfaat/artenimol;
- advies met betrekking tot voorbehoedsmiddelen en zwangerschapspreventie die geschikt zijn voor het geslacht en de vruchtbaarheidsstatus van de patiënt;
- instructies m.b.t. het melden van bijwerkingen, waaronder de lijst met mogelijke bijwerkingen die gepaard gaan met QTc-verlenging (zie de rubriek "Belangrijkste veiligheidsaspecten").

Aanvullende informatie is te vinden in de Samenvatting van de Productkenmerken (SmPC).

Doseringschema

- Piperaquinetetrafosfaat/artenimol moet op 3 opeenvolgende dagen worden ingenomen, iedere dag op hetzelfde tijdstip 1 dosis. De tabletten zijn geregistreerd in twee sterkten: PQP 160 mg/DHA 20 mg en PQP 320 mg/DHA 40 mg. Indien de 160/20 mg tabletten niet beschikbaar zijn dan kunnen de 320/40 mg tabletten door middel van de breukgleuf in twee gelijke helften worden gebroken.
- De dosering moet worden gebaseerd op het lichaamsgewicht, zoals aangegeven in de onderstaande tabel.
- Een tweede kuur piperaquinetetrafosfaat/artenimol mag niet binnen 2 maanden na de eerste kuur worden gegeven en er mogen niet meer dan twee kuren binnen een periode van 12 maanden worden gegeven.

Lichaamsgewicht (kg)	Dagelijkse dosis (mg)		Aantal tabletten per dosis en tabletsterkte
	PQP	DHA	
5 tot <7	80	10	½ x 160mg/20mg tablet
7 tot <13	160	20	1 x 160mg/20mg tablet
13 tot <24	320	40	1 x 320mg/40mg tablet
24 tot <36	640	80	2 x 320mg/40mg tabletten
36 tot <75	960	120	3 x 320mg/40mg tabletten
75 tot 100	1280	160	4 x 320mg/40mg tabletten
>100	Er zijn geen gegevens op basis waarvan een dosisaanbeveling voor patiënten met een lichaamsgewicht van > 100 kg kan worden gegeven.		

Hoe moet piperaquinetetrafosfaat/artenimol worden ingenomen?

- Patiënten dienen piperaquinetetrafosfaat/artenimol oraal en op de nuchtere maag in te nemen met alleen water (geen andere vloeistoffen).
- Elke dosis mag pas 3 uur na de laatste inname van voedsel worden ingenomen.
- Er mag binnen 3 uur na elke dosis geen voedsel genuttigd worden.
- Patiënten die niet in staat zijn om de tabletten door te slikken, kunnen de tabletten fijnmalen en met water mengen. Het mengsel moet direct na bereiding worden ingenomen.
- Als een patiënt binnen 30 minuten na het innemen van piperaquinetetrafosfaat/artenimol braakt, dan dient de hele dosis opnieuw ingenomen te worden. Als het braken binnen 30–60 minuten optreedt, dan dient de helft van de dosis opnieuw ingenomen te worden. Er mag slechts eenmaal een nieuwe dosis ingenomen worden. Als de tweede dosis wordt uitgebraakt, dan dient een alternatieve antimalariabehandeling te worden ingesteld.
- Als vergeten wordt een dosis in te nemen, dan dient deze zo snel mogelijk op dezelfde dag ingenomen te worden. Als de patiënt vergeet de dosis op dezelfde dag in te nemen, dan dient de volgende dosis de volgende dag op het gebruikelijke tijdstip ingenomen te worden en moet de aanbevolen behandelingswijze worden voortgezet tot de volledige kuur is voltooid. Patiënten mogen niet twee doses op dezelfde dag nemen om een vergeten dosis te in te halen.

Licht de patiënt in over het feit dat details over het innemen van piperaquinetetrafosfaat/artenimol vermeld staan in de patiëntenbijsluiter.

ECG-bewaking

Bij patiënten met een hoger risico op het ontwikkelen van aritmie in combinatie met QTc-verlenging moet zo vroeg mogelijk tijdens de behandeling met piperaquinetetrafosfaat/artenimol een ECG worden gemaakt en een ECG-bewaking toegepast worden. ECG-bewaking wordt eveneens aanbevolen bij patiënten met gelijktijdig toegediende CYP3A4-remmers.

ECG- en bloedkaliumbewaking worden aanbevolen bij patiënten met geelzucht en/of met matig of ernstig nier- of leverfalen.

Indien klinisch relevant, dient een ECG van patiënten gemaakt te worden voordat de laatste van de drie dagelijkse doses wordt ingenomen en ca. 4-6 uur nadat de laatste dosis is ingenomen, omdat het risico op verlenging van het QTc-interval in deze periode mogelijk het grootst is.

QTc-intervallen van meer dan 500 ms worden geassocieerd met een uitgesproken risico op potentieel levensbedreigende ventriculaire tachyritmieën. Daarom moet ECG-bewaking gedurende de volgende 24-48 uur worden toegepast bij patiënten met een dergelijke mate van verlenging. Deze patiënten mogen niet nogmaals een dosis piperaquinetetrafosfaat/artenimol ontvangen en er dient een alternatieve antimalariabehandeling ingesteld te worden.

Veiligheids- en zwangerschapsregisters

Sigma Tau heeft twee Europese multicenter-registers opgezet om gegevens te verzamelen over de cardiovasculaire veiligheid en over de uitkomst van zwangerschappen van patiënten die aan piperacinetetrafosfaat/artenimol zijn blootgesteld.

- Met behulp van het **veiligheidsregister** wordt de associatie beoordeeld tussen QTc-verlenging veroorzaakt door piperacinetetrafosfaat/artenimol en diverse factoren (comorbiditeit en comediatie), en worden patronen van het medicatiegebruik gecontroleerd bij 300 patiënten die piperacinetetrafosfaat/artenimol ontvangen. Ook wordt, als secundair doel, de incidentie onderzocht van tijdens de behandeling optredende bijwerkingen van bijzonder belang. Dit zijn TdP, plotseling overlijden, ventriculaire tachycardie, ventriculaire fibrillatie en flutter, syncope, insulten en aanhoudende aritmieën.
- Met behulp van het **zwangerschapsregister** wordt de uitkomst gecontroleerd van zwangerschappen bij vrouwen die tijdens de zwangerschap of binnen 1 maand voor conceptie, per ongeluk of doelbewust, piperacinetetrafosfaat/artenimol hebben ontvangen, of wier partner binnen dit tijdsbestek met piperacinetetrafosfaat/artenimol werd behandeld. In het register wordt informatie verzameld over neonatale sterfte, aangeboren afwijkingen, de ontwikkeling van het kind en complicaties bij de moeder.

Zie de navolgende gegevens voor meer informatie over deze registers en over het inschrijven van patiënten:

Malaria zwangerschapsregister

www.malariapregnancyregistry.net
www.malariapregnancyregistry.com
www.malariapregnancyregistry.info
www.malariapregnancyregistry.org

Telefoon: +31 (0)30 670 2020

E-mail: info@sigma-tau.nl
eurartesimregistry@mapigroup.com

Malaria veiligheidsregister

www.malariasafetyregistry.org
www.malariasafetyregistry.net
www.malariasafetyregistry.com
www.malariasafetyregistry.mobi
www.malariaregistry.org

Telefoon: +31 (0)30 670 2020

E-mail: info@sigma-tau.nl
eurartesimregistry@mapigroup.com

Aanvullende informatie betreffende piperacinetetrafosfaat/artenimol is beschikbaar in de Samenvatting van de Productkenmerken (SmPC) en bijsluiter op www.cbg-meb.nl

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. In Nederland kunt u vermoede bijwerkingen melden bij Nationaal Bijwerkingen Centrum Lareb. U kunt daarvoor gebruik maken van het meldingsformulier dat u op internet kunt vinden (www.lareb.nl). Bijwerkingen kunnen ook altijd gemeld worden bij de houder van de handelsvergunning van het product (telefoon: +31 (0)30 670 2020, info@sigma-tau.nl).

www.sigma-tau.nl
Telefonische hulplijn piperacinetetrafosfaat/artenimol
+31 (0)30 670 2020