

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Eurartesim 160 mg/20 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 160 mg пипераквинов тетрафосфат (piperaquine tetraphosphate) (под формата на тетрахидрат; RQP) и 20 mg артенимол (artenimol).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Бяла, продълговата, двойноизпъкнала, филмирана таблетка (размер 11,5 x 5,5 mm / дебелина 4,4 mm) с делителна черта, маркирана от едната страна с буквите “S” и “T”.

Таблетката може да бъде разделена на равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Eurartesim е показан за лечение на неусложнена малария, предизвикана от *Plasmodium falciparum*, при възрастни, юноши, деца и кърмачета на 6 месеца и повече, и с тегло 5 kg или повече.

Трябва да се обърне внимание на официалните насоки за подходяща употреба на антималярийните лекарствени продукти, включително информация за разпространението на резистентност към артенимол/пипераквин в географския регион, където е придобита инфекцията (вж. точка 4.4).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Дозата Eurartesim трябва да се прилага в три последователни дни до общо три дози, приемани по едно и също време всеки ден.

Дозирането трябва да се основава на телесното тегло, както е указано в таблицата по-долу:

Телесно тегло (kg)	Дневна доза (mg)		Количество на активното вещество в таблетката и брой таблетки на доза
	PQP	Артенимол	
5 до <7	80	10	½ x 160 mg / 20 mg таблетка
7 до <13	160	20	1 x 160 mg / 20 mg таблетка
13 до <24	320	40	1 x 320 mg / 40 mg таблетка
24 до <36	640	80	2 x 320 mg / 40 mg таблетки
36 до <75	960	120	3 x 320 mg / 40 mg таблетки
> 75*	1280	160	4 x 320 mg / 40 mg таблетки

* Вижте точка 5.1

Ако пациентът повърне в рамките на 30 минути от приема на Eurartesim, цялата доза трябва да се приложи повторно, а ако пациентът повърне в рамките на 30-60 минути, трябва да се приложи повторно половината от дозата. Дозата Eurartesim не трябва да се повтаря повече от веднъж. Ако и втората доза бъде повърната, трябва да се приложи алтернативна антималярийна терапия.

Ако се пропусне доза, тя трябва да се приеме веднага, щом разберете това, и после препоръчаната схема да се продължи, докато се завърши пълният курс на лечението.

Няма данни за втори курс на лечение.

В рамките на 12 месеца не могат да се прилагат повече от два курса Eurartesim (вж. точки 4.4 и 5.3).

Втори курс Eurartesim не трябва да се прилага в рамките на 2 месеца след първия курс поради дългия елиминационен полуживот на пипераквина (вж. точки 4.4 и 5.2).

Специални популации

Старческа възраст

Клиничните проучвания с Eurartesim не са включвали пациенти на възраст на и над 65 години, следователно не могат да се направят препоръки за дозирането. Като се има предвид възможността от свързано с възрастта намаляване на чернодробната и бъбречната функция, а така също и потенциалът за сърдечни нарушения (вж. точки 4.3 и 4.4), трябва да се подхожда предпазливо, когато продуктът се прилага на хора в старческа възраст.

Чернодробно и бъбречно увреждане

Eurartesim не е изследван при пациенти с умерена или тежка бъбречна, или чернодробна недостатъчност. Затова се препоръчва да се подхожда предпазливо при прилагането на Eurartesim на тези пациенти (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Eurartesim при кърмачета на възраст под 6 месеца и при деца с тегло под 5 kg не са установени. Липсват данни за тези педиатрични подгрупи.

Начин на приложение

Eurartesim трябва да се приема перорално със или без храна.

Всяка доза трябва да се приема не по-малко от 3 часа след последния прием на храна.

До 3 часа след всяка доза не бива да се приема никаква храна.

При пациенти, които не могат да преглъщат таблетките, като кърмачета и малки деца, Eurartesim може да се разтроши и смеси с вода. Сместа трябва да се използва незабавно след приготвянето.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активните вещества или към някои от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Тежка малария, съгласно определението на СЗО.
- Фамилна анамнеза за внезапна смърт или конгенитално удължен QTc интервал.
- Известен конгенитално удължен QTc интервал или клинично състояние, за което е известно, че удължава QTc интервала.
- Анамнеза за симптоматични сърдечни аритмии или с клинично значима брадикардия.
- Сърдечни заболявания предразполагащи към аритмия като тежка хипертония, лявокамерна хипертрофия (включително хипертрофична кардиомиопатия) или застойна сърдечна недостатъчност, съпроводена с понижена лявокамерна фракция на изтласкване.
- Електролитни нарушения, особено хипокалиемия, хипокалциемия или хипомагнезиемия
- Прием на лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QTc интервала. Те включват (но без да се ограничават до):
 - антиаритмични средства (напр. амиодарон, дизопирамид, дофетилид, ибутилид, прокаинамид, хинидин, хидрохинидин, соталол).
 - невролептици (напр. фенотиазини, сертиндол, султоприд, хлорпромазин, халоперидол, мезоридазин, пимозид или тиоридазин), антидепресанти.
 - определени антибактериални лекарствени продукти (включително лекарствени продукти от следните класове:
 - макролиди (напр. еритромицин, кларитромицин),
 - флуорхинолони (напр. моксифлоксацин, спарфлоксацин),
 - имидазолови и триазолови противогъбични лекарствени продукти,
 - и също пентамидин и саквинавир).
 - определени неседращи антихистаминови лекарствени продукти (напр. терфенадин, астемизол, мизоластин)
 - цизаприд, дроперидол, домперидон, бепридил, дифеманил, пробукол, левометадил, метадон, винка алкалоиди, арсениев триоксид.
- Скорошно лечение с лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QTc интервала, които все още може да са в циркулацията по времето, когато се започне Eurartesim (напр. мефлоквин, халофантрин, лумефантрин, хлороквин, хинин и други антималярийни лекарствени продукти), като се има предвид техния елиминационен полуживот.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Eurartesim не трябва да се използва за лечение на тежка малария фалципарум (вж. точка 4.3) и, поради недостатъчни данни, не трябва да се използва за лечение на малария, предизвикана от *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae* или *Plasmodium ovale*.

Дългият полуживот на пипераквин (около 22 дни) трябва да се има предвид, в случай че се започва лечение с друго антималярийно средство поради неуспех от лечението или нова малярийна инфекция (вж. по-долу и точки 4.3 и 4.5).

Пипераквин е слаб инхибитор на CYP3A4. Препоръчва се повишено внимание, когато Eurartesim се прилага едновременно с лекарствени продукти, проявяващи различни начини на инхибиране, индуциране или конкуренция за CYP3A4, тъй като терапевтичните и/или токсични ефекти на някои прилагани едновременно лекарствени продукти биха могли да се променят.

Пипераквин е също субстрат на CYP3A4. Наблюдава се умерено увеличение на плазмените концентрации на пипераквин (< 2 пъти), когато той се прилага едновременно със силни инхибитори на CYP3A4, което води до потенциално обостряне на ефекта върху удължаването на QTc интервала (вж. точка 4.5).

Експозицията на пипераквин може да се увеличи и когато той се прилага едновременно със слаби или умерени инхибитори на CYP3A4 (напр. перорални контрацептиви). Ето защо трябва да се подхожда с повишено внимание, когато Eurartesim се прилага с който и да е инхибитор на CYP3A4, и трябва да се помисли за ЕКГ проследяване.

Поради липсата на ФК данни за многократни дози пипераквин, приложението на всякакви силни инхибитори на CYP3A4 трябва да се избягва след започването (т.е. първата доза) на Eurartesim (вж. точки 4.5 и 5.2).

Eurartesim не трябва да се използва през първия триместър на бременността в случаи, когато са налични други подходящи и ефективни антималярийни средства (вж. точка 4.6).

В отсъствието на данни от проучвания за карциногенност и поради липсата на клиничен опит с повторни курсове на лечение при хора в рамките на 12-месечен период не трябва да се прилагат повече от два курса Eurartesim (вж. точки 4.2 и 5.3).

Ефекти върху сърдечната реполяризация

В клинични проучвания с Eurartesim по време на лечението са направени ограничен брой ЕКГ изследвания. Те показват, че удължаване на QTc интервала се получава по-често и в по-голяма степен във връзка с терапията с Eurartesim, отколкото със сравнителните продукти (вж. точка 5.1 за подробности за сравнителните продукти). Анализът на сърдечните нежелани събития при клинични проучвания показва, че те се съобщават по-често при пациенти, лекувани с Eurartesim, отколкото при тези, лекувани със сравнителни антималярийни лекарства (вж. точка 4.8). Преди третата доза Eurartesim в едно от двете фаза III проучвания се съобщава, че 3/767 пациенти (0,4%) имат стойност на QTcF >500 msec спрямо нито един в сравнителната група.

Потенциалът на Eurartesim да удължава QTc интервала е изследван при паралелни групи здрави доброволци, които са приели всяка доза с диета с високо (~1000 Kcal) или ниско (~400 Kcal) съдържание на мазнини/калории или на гладно. В сравнение с плацебо максималното средно удължаване на QTcF в Ден 3 от приложението на Eurartesim е 45,2, 35,5 и 21,0 msec при съответните условия на дозиране. Удължаването на QTcF, наблюдавано при прием на гладно, продължава между 4 и 11 часа след като последната доза е приложена на Ден 3. Средното удължаване на QTcF интервала в сравнение с плацебо намалява до 11,8 msec след 24 часа и до 7,5 msec след 48 часа. Нито един здрав индивид, приемал дозата на гладно, не показва QTcF над 480 msec или повишение на общите изходни стойности с над 60 msec. Броят на индивидите с QTcF по-голям от 480 msec след прилагане с храна с ниско съдържание на мазнини е 3/64, докато 10/64 имат QTcF стойности над тази пределна стойност след прилагане с храна с високо съдържание на мазнини. Никой от участниците не е имал стойност на QTcF по-висока от 500 msec при никое от условията на дозиране.

ЕКГ изследване трябва да се направи колкото е възможно по-рано при лечение с Eurartesim и да се прилага ЕКГ проследяване при пациенти, които може да имат повишен риск от развитие на аритмия във връзка с удължаване на QTc интервала (вж. по-долу).

Когато е клинично уместно, трябва да се помисли за получаване на ЕКГ от всички пациенти преди приемането на последната от трите дневни дози и приблизително 4-6 часа след последната доза, тъй като рискът от удължаване на QTc интервала може да бъде най-голям през този период (вж. точка 5.2). QTc интервали по-големи от 500 ms се асоциират с подчертан риск от потенциално животозастрашаващи камерни тахикардии. Ето защо през следващите 24-48 часа трябва да се прилага ЕКГ наблюдение при пациенти, за които се установи, че имат удължаване в такава степен. Тези пациенти не трябва да получават нова доза Eurartesim и трябва да се назначи алтернативно антималярийно лечение.

Жените и пациентите в старческа възраст имат по-дълги QTc интервали в сравнение с възрастните мъже. Следователно, те може да са по-чувствителни към ефектите на лекарствата, които удължават QTc, като Eurartesim, затова е нужно повишено внимание.

Хемолитична анемия със забавено начало

Хемолитична анемия със забавено начало се наблюдава до един месец след употребата на i.v. артезунат и комбинирана перорална терапия на основата на артемизинин (АСТ), включваща Eurartesim, понякога достатъчно тежка, за да се налага трансфузия. Рискови фактори могат да бъдат ранната възраст (деца под 5-годишна възраст) и предходно лечение с i.v. артезунат.

Пациентите и обгрижващите ги лица трябва да бъдат посъветвани да внимават за признаци и симптоми на хемолита след лечението като бледост, жълтеница, тъмно оцветена урина, висока температура, умора, задъхване, замаяност и обърканост.

Освен това, тъй като при част от пациентите със забавена хемолитична анемия след приложение на Eurartesim се наблюдават данни за автоимунна хемолитична анемия, трябва да се обмисли провеждането на директен антиглобулинов тест, за да се определи дали е необходима терапия, напр. с кортикостероиди.

Педиатрична популация

Препоръчва се специално внимание към малките деца, когато повръщат, тъй като има вероятност да развият електролитни нарушения. Те могат да увеличат ефекта на удължаване на QTc интервала на Eurartesim (вж. точка 4.3).

Чернодробно и бъбречно увреждане

Eurartesim не е оценяван при пациенти с умерена или тежка бъбречна, или чернодробна недостатъчност (вж. точка 4.2). Поради възможността от поява на по-високи плазмени концентрации на пипераквин, се препоръчва повишено внимание, ако Eurartesim се прилага на пациенти с жълтеница и/или умерена, или тежка бъбречна, или чернодробна недостатъчност, като се препоръчва проследяване на ЕКГ и кръвния калий.

Географски различия в лекарствената резистентност

Характеристиките на лекарствената резистентност на *P. falciparum* може да са различни в зависимост от географския регион. Съобщава се за повишена резистентност на *P. falciparum* към артемизинини и/или пипераквин предимно в Югоизточна Азия. В случай на доказани или подозирани рецидивиращи малярийни инфекции след лечение с артемимол/пипераквин пациентите трябва да бъдат лекувани с друго антималярийно средство.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Eurartesim е противопоказан при пациенти, които вече приемат други лекарствени продукти, за които се знае, че удължават QTc интервала, поради риска от фармакодинамично взаимодействие, водещо до адитивен ефект върху QTc интервала (вж. точки 4.3 и 4.4).

Проведени са ограничен брой проучвания за фармакокинетични взаимодействия от типа „лекарство-лекарство“ с Eurartesim при здрави възрастни лица. Следователно, оценката на потенциала за възникване на взаимодействия от типа „лекарство-лекарство“ се основава на *in vivo* или *in vitro* проучванията.

Ефект на Eurartesim върху едновременно прилаганите лекарствени продукти

Пипераквин се метаболизира от и е инхибитор на CYP3A4. Едновременното приложение на перорален Eurartesim със 7,5 mg перорален мидазолам, тестов субстрат на CYP3A4, води до слабо увеличение (≤ 2 пъти) на експозициите на мидазолам и неговите метаболити при здрави възрастни лица. Този инхибиторен ефект вече не се наблюдава една седмица след последното приложение на Eurartesim. Ето защо, особено внимание трябва да се обръща, когато лекарствени продукти, които имат тесен терапевтичен индекс (напр. антиретровирусни лекарствени продукти и циклоспорин) се прилагат едновременно с Eurartesim.

От *in vitro* данните, пипераквин се метаболизира в малка степен от CYP2C19 и също така е инхибитор на този ензим. Съществува потенциал за намаляване на скоростта на метаболизма на други субстрати на този ензим като омепразол с последващо повишение на техните плазмени концентрации и следователно на тяхната токсичност.

Пипераквин притежава потенциала да повишава скоростта на метаболизма на субстратите на CYP2E1, което води до понижение на плазмените концентрации на субстрати като парацетамол или теофилин и газови анестетици като енфлуран, халотан и изофлуран. Главното последствие от това взаимодействие може да е понижение на ефикасността на прилаганите едновременно лекарствени продукти.

Приложението на артемизинин може да доведе до леко понижение на активността на CYP1A2. Затова се препоръчва да се подхожда внимателно, когато Eurartesim се прилага едновременно с лекарствени продукти, които се метаболизират от този ензим и имат тесен терапевтичен индекс като теофилин. Малко вероятно е каквито и да е ефекти да персистират повече от 24 часа след последния прием на артемизинин.

Ефект на едновременно прилаганите лекарствени продукти върху Eurartesim

Пипераквин се метаболизира от CYP3A4 *in vitro*. Едновременното приложение на единична доза перорален кларитромицин (силен тестов инхибитор на CYP3A4) с единична доза перорален Eurartesim води до слабо увеличение (≤ 2 пъти) на експозициите на пипераквин при здрави възрастни лица. Това увеличение на експозицията на антималярийната комбинация може да причини обостряне на ефекта върху QTc (вж. точка 4.4). Ето защо се изисква особена предпазливост, ако Eurartesim се прилага на пациенти, приемащи мощни инхибитори на CYP3A4 (напр. някои HIV-протеазни инхибитори [атазанавир, дарунавир, индинавир, лопинавир, ритонавир] или верапамил), и трябва да се помисли за ЕКГ проследяване поради риска от по-високи плазмени концентрации на пипераквин (вж. точка 4.4).

Съществува вероятност индуциращите ензими лекарствени продукти като рифампицин, карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал, жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) да доведат до понижени плазмени концентрации на пипераквин. Концентрацията на артемизинин също може да бъде понижена.

Когато се прилага едновременно с ефавиренц, плазмената концентрация на пипераквин се понижава с 43%.

Понижените плазмени концентрации на пипераквин и/или артемизинин може да доведат до неуспех на терапията. Ето защо не се препоръчва едновременно лечение с такива лекарствени продукти.

Педиатрична популация

Проучвания на междолекарствените взаимодействия са провеждани само при възрастни. Степента на взаимодействията при педиатричната популация е неизвестна. Гореспоменатите

взаимодействия при възрастни и предупрежденията в точка 4.4 трябва да се имат предвид при педиатричната популация.

Перорални контрацептиви

Когато се прилага едновременно на здрави жени, Eurartesim оказва само минимален ефект върху лечението с комбиниран перорален контрацептив с естроген/прогестин, като увеличава степента на абсорбция на етинилестрадиол (изразена посредством геометричната средна стойност C_{max}) с около 28%, но не променя значимо експозицията на етинилестрадиол и левоноргестрел и не повлиява контрацептивната активност, което се демонстрира от подобните плазмени концентрации на фоликулостимулиращия хормон (FSH), лутеинизиращия хормон (LH) и прогестерона, наблюдавани след лечение с перорален контрацептив с или без едновременно приложение на Eurartesim.

Взаимодействие с храната

Абсорбцията на пипераквин се повишава при наличие на мазни храни (вж. точки 4.4 и 5.2), което може да засили ефекта му върху QTc интервала. Затова Eurartesim трябва да се приема с вода само както е описано в точка 4.2. Eurartesim не трябва да се приема със сок от грейпфрут, тъй като има вероятност той да доведе до повишени плазмени концентрации на пипераквин.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Има само ограничени данни ($n=3$) от употребата на артенимол/пипераквин през първия триместър на бременността.

Въз основа на данните при животни се предполага, че Eurartesim причинява сериозни вродени дефекти, когато се прилага през първия триместър на бременността (вж. точки 4.4 и 5.3).

Проучванията върху репродукцията с производни на артемизинин показват тератогенен потенциал с повишен риск в началото на гестацията (вж. точка 5.3). Пипераквин не е тератогенен при плъхове или зайци.

Следователно Eurartesim не трябва да се използва през първия триместър на бременността в случаи, когато са налични други подходящи и ефективни антималярийни средства (вж. точка 4.4).

Голям обем данни (за изхода на повече от 3 000 експонирани случая на бременност) от употребата на артенимол/пипераквин през 2^{ия} и 3^{ия} триместър не показват фетотоксичност. В проучванията на перинаталното и постнаталното развитие при плъхове пипераквин се свързва с усложнения на раждането. Въпреки това няма никакво забавяне на неонаталното развитие след експозиция *in utero* или чрез млякото (вж. точка 5.3).

Следователно, ако Eurartesim е по-подходящ за бременна жена, отколкото други комбинирани терапии на базата на артемизинин, които са използвани по-широко (или сулфадоксин–пириметамин), Eurartesim може да се използва през 2^{ия} и 3^{ия} триместър.

Кърмене

Данните от проучванията при животни предполагат екскреция на пипераквин в кърмата, но липсват данни при хора. Жените, приемащи Eurartesim, не трябва да кърмят по време на тяхното лечение.

Фертилитет

Липсват конкретни данни относно ефектите на пипераквин върху фертилитета, досега обаче не са съобщени нежелани събития по време на клиничната употреба. Освен това данните, получени от проучвания при животни, показват, че фертилитетът не се влияе от артенимол нито при женските, нито при мъжките животни.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Данните за нежелани събития, събрани при клиничните проучвания, предполагат, че Eurartesim не повлиява способността за шофиране и работа с машини, след като пациентът се е възстановил от острата инфекция.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Безопасността на Eurartesim е оценена при две фаза III открити проучвания, включващи 1 239 педиатрични пациенти на възраст до 18 години и 566 възрастни пациенти на възраст >18 години, лекувани с Eurartesim.

При едно рандомизирано проучване, при което 767 възрастни и деца с неусложнена *P. falciparum* малария са експонирани на Eurartesim, за 25% от пациентите е преценено, че са получили нежелана лекарствена реакция (НЛР). Не е имало нито един тип НЛР с честота $\geq 5\%$. Най-честите НЛР, наблюдавани с честота $\geq 1,0\%$, са: главоболие (3,9%), електрокардиографски установен удължен QTc (3,4%), инфекция с *P. falciparum* (3,0%), анемия (2,8%), еозинофилия (1,7%), понижен хемоглобин (1,7%), синусова тахикардия (1,7%), астения (1,6%), [понижен] хематокрит (1,6%), пирексия (1,5%), понижен брой еритроцити (1,4%). Общо 6 (0,8%) пациенти са имали сериозни НЛР при това проучване.

При второ рандомизирано проучване 1 038 деца на възраст между 6 месеца и 5 години са експонирани на Eurartesim и за 71% е преценено, че са получили НЛР. Следните НЛР са наблюдавани с честота $\geq 5,0\%$: кашлица (32%), пирексия (22,4%), грип (16,0%), *P. falciparum* инфекция (14,1%), диария (9,4%), повръщане (5,5%) и анорексия (5,2%). Общо 15 (1,5%) пациенти са имали сериозни НЛР при това проучване.

Таблица с нежелани реакции

В таблиците по-долу НЛР са изброени по системно-органи класове и подредени по честота.

При всяко групиране по честота нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност според следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1000$), много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблицата в тази подточка се отнася само за възрастни пациенти. Съответната таблица за деца е дадена в специалната подточка по-долу.

Честота на НЛР при възрастни пациенти, участващи в клиничните проучвания с Eurartesim, и от постмаркетинговите данни:

Системо-органен клас	Много чести	Чести	Нечести	С неизвестна честота
Инфекции и инфестации		Инфекция с <i>P. falciparum</i>	Инфекция на дихателните пътища Грип	
Нарушения на кръвта и лимфната система		Анемия		Автоимунна хемолитична анемия Хемолитична анемия със забавено начало
Нарушения на метаболизма и храненето			Анорексия	
Нарушения на нервната система		Главоболие	Гърч Замаяност	
Сърдечни нарушения		Удължен QTc интервал Тахикардия	Нарушения на сърдечната проводимост Синусови аритмии Брадикардия	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения			Кашлица	
Стомашно-чревни нарушения			Повръщане Диария Гадене Коремна болка	
Хепатобилиарни нарушения			Хепатит Хепатоцелуларно увреждане Хепатомегалия Отклонения в чернодробните функционални показатели	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			Сърбеж	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан			Артралгия Миалгия	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Астения Пирексия		

Описание на подбрани нежелани реакции

НЛР, забелязани при приложение на Eurartesim, по правило са леки и повечето не са сериозни. Реакциите като кашлица, пирексия, главоболие, *P. falciparum* инфекция, анемия, астения, анорексия и наблюдаваните промени в параметрите на кръвните клетки съответстват на

очакваните при пациенти с остра малария. Ефектът върху удължението на QTc интервала се наблюдава на Ден 2 и отшумява до Ден 7 (следващия времеви момент, в който са провеждани ЕКГ изследвания).

Педиатрична популация

По-долу е представена таблица с преглед на честотата на НЛР при педиатрични пациенти. По-голямата част от педиатричния опит е получен от африкански деца на възраст от 6 месеца до 5 години.

Честотата на НЛР при педиатрични пациенти, участвали в клиничните проучвания с Eurartesim, и от постмаркетинговите данни:

Системо-органен клас	Много чести	Чести	Нечести	С неизвестна честота
Инфекции и инфестации	Грип Инфекция с <i>P. falciparum</i>	Инфекция на дихателните пътища Инфекция на ухото		
Нарушения на кръвта и лимфната система		Тромбоцитопения Левкопения/неутропения Левкоцитози, неклассифицирани другаде Анемия	Тромбоцитемия Спленомегалия Лимфаденопатия Хипохромазия	Автоимунна хемолитична анемия Хемолитична анемия със забавено начало
Нарушения на метаболизма и храненето		Анорексия		
Нарушения на нервната система			Гърч Главоболие	
Нарушения на очите		Конюнктивит		
Сърдечни нарушения		Удължен QT/QTc интервал Неправилен сърдечен ритъм	Нарушения на сърдечната проводимост Сърдечен шум	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Кашлица		Ринорея Епистаксис	
Стомашно-чревни нарушения		Повръщане Диария Коремна болка	Стоматит Гадене	
Хепатобилиарни нарушения			Хепатит Хепатомегалия Отклонения в чернодробните функционални показатели Жълтеница	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Дерматит Обрив	Акантоза Сърбеж	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан			Артралгия	

Системо-органен клас	Много чести	Чести	Нечести	С неизвестна честота
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Пирексия	Астения		

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

При клиничните проучвания девет пациенти са получили два пъти над очакваната кумулативна доза Eurartesim. Профилът на безопасност при тези пациенти не се различава от този при пациентите, получаващи препоръчаната доза, като никой пациент не съобщава за сериозни нежелани събития.

В случаи на съмнение за предозиране трябва да се приложи съответна симптоматична и поддържаща терапия, включително и проследяване на ЕКГ поради възможността от удължаване на QTc интервала (вж. точка 4.4).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антипротозойни средства, антималярийни средства, артемизинин и производни, комбинации. АТС код: P01BF05

Фармакодинамични ефекти

Артенимол може да достигне високи концентрации в опаразитените еритроцити. Приема се, че неговият ендопероксиден мост е от основно значение за антималярийното действие, причинявайки увреждане от свободни радикали на мембранната система на паразита, включително:

- Инхибиране на калциевата АТФаза на саркоплазмения-ендоплазмения ретикулум на *P. falciparum*.
- Нарушение на транспорта на електрони в митохондриите.
- Нарушение на транспортните белтъци на паразита.
- Нарушаване на митохондриалната функция на паразита.

Точният механизъм на действие на пипераквин не е известен, но той вероятно отразява този на хлороквин, който е близък структурен аналог. Хлороквин се свързва с токсичния хем (получен от хемоглобина на пациента) в маларийния паразит, като предотвратява детоксикирането му чрез етап на полимеризация.

Пипераквин е бисквинолин и този клас показва добро антималярийно действие срещу резистентните на хлороквин щамове *Plasmodium in vitro*. Обемната структура на бисквинолон може да е важна за действието срещу хлороквин резистентни щамове и може да действа чрез следните механизми:

- Инхибиране на транспортерите, които изнасят хлороквин от хранителната вакуола на паразита
- Инхибиране на пътя на смилаването на хема в хранителната вакуола на паразита.

Съобщава се за резистентност към пипераквин (когато се използва като монотерапия).

Ефикасността и безопасността на Eurartesim са оценени при две големи рандомизирани открити клинични проучвания:

Проучването DM040010 е проведено при възрастни и педиатрични пациенти от азиатски произход с неусложнена малария, предизвикана от *P. falciparum*. Лечението с Eurartesim е сравнено с артезунат + Мефлоквин (AS + MQ). Първичната крайна точка е коригирана спрямо PCR честота на излекуване на Ден 63.

Проучването DM040011 е проведено при педиатрични пациенти от африкански произход с неусложнена малария, предизвикана от *P. falciparum*. Лечението с Eurartesim е сравнено с Артемизин + Лумефантрин (A + L). Първичната крайна точка е коригирана спрямо PCR честота на излекуване на Ден 28.

Резултатите за първичната крайна точка в модифицираната intent to treat популация (m-ITT) (дефинирана като всички рандомизирани пациенти, които са получили поне една доза от проучваното лечение, с изключение на онези пациенти, при които проследяването е пропуснато поради неизвестни причини) са както следва:

Проучване	Коригирана спрямо PCR честота на излекуване (m-ITT)			
	Eurartesim	AS + MQ	A + L	95% двустранен ДИ за разликата в лечението (Eurartesim – сравнителен продукт); p-стойност
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

При всеки от случаите резултатите потвърждават, че Eurartesim е с не по-малка ефективност от сравнителния продукт. И при двете проучвания честотата на истински неуспех от лечението е под 5%-ния праг за ефикасност, определен от СЗО.

Възрастово специфичните коригирани спрямо PCR честоти на излекуване в m-ITT популациите са представени в таблицата по-долу съответно за азиатското и африканското проучване:

Проучване	Коригирана спрямо PCR честота на излекуване (m-ITT)			
	Eurartesim	AS + MQ	A + L	95% двустранен ДИ за разликата в лечението (Eurartesim – сравнителен продукт); p-стойност
DM040010 (n=1087)				
≤5 години	100,0%	100,0%	-	-
>5 до ≤12 години	98,2%	96,5%	-	(-3,67, 7,09) %; 0,605
>12 до ≤18 години	97,3%	100,0%	-	(-6,40, 0,99) %; 1,000
>18 до ≤64 години	96,6%	94,4%	-	(-0,98, 5,30) %; 0,146
DM040011 (n=1524)				
≤1 година	91,5%	-	98,5%	(-12,66, -1,32) % ⁽¹⁾ ; 0,064
>1 до ≤2 години	92,6%	-	94,6%	(-6,76, 2,63) %; 0,413
>2 до ≤5 години	93,0%	-	94,0%	(-4,41, 2,47) %; 0,590

⁽¹⁾ Този ДИ е асимптотичен, тъй като не е било възможно изчисляването на точния ДИ

В Европейския регистър за безопасност 25 пациенти с тегло ≥ 100 kg (диапазон 100 - 121 kg) са лекувани с 4 таблетки 320/40 mg PQP/артенимол в продължение на 3 дни. За двадесет и двама от тези пациенти е установено, че нямат паразити при последния микроскопски анализ на кръвната проба; на трима пациенти не е направено паразитологично кръвно изследване. Всички пациенти са клинично излекувани.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичните профили на артенимол и пипераквин са изследвани при животински модели и при различни популации хора (зdravi доброволци, възрастни пациенти и педиатрични пациенти).

Абсорбция

Артенимол се абсорбира много бързо, като $T_{\max}$ се постига приблизително 1-2 часа след еднократно или многократно прилагане. При пациентите средните $C_{\max}$ (CV%) и AUC_{INF} на артенимол (наблюдавани след първата доза Eurartesim) са съответно 752 (47%) ng/ml и 2 002 (45%) ng/ml*h.

Бионаличността на артенимол се оказва по-висока при пациенти с малария отколкото при здрави доброволци, вероятно защото маларията *per se* има ефект върху наличността на артенимол. Това може да отразява свързано с маларията увреждане на чернодробната функция, причиняващо повишение на бионаличността на артенимол (понижение на първия чернодробен ефект), без да засяга неговия привиден елиминационен полуживот, който е лимитиран от скоростта на абсорбцията. При здрави доброволци мъже на гладно средните $C_{\max}$ и AUC_{INF} на артенимол варират съответно между 180-252 ng/ml и 516-684 ng/ml*h.

Системната експозиция на артенимол е малко по-ниска след последната доза Eurartesim (по-ниска отколкото след първата доза с максимум 15%). Фармакокинетичните параметри на артенимол са сходни между здрави доброволци от монголоидната и бялата раса. Системната експозиция на артенимол в последния ден от лечението е по-висока при жените, отколкото при мъжете, като разликата е в рамките на 30%.

При здрави доброволци експозицията на артенимол се увеличава с 43% след приложение с храна с високо съдържание на мазнини/калории.

Пипераквин, който е силно липофилно съединение, се абсорбира бавно. При хора пипераквин има $T_{\max}$ приблизително 5 часа след еднократно и многократно дозиране. При пациентите средните (CV%) $C_{\max}$ и AUC_{0-24} (наблюдавани след първата доза Eurartesim) са съответно 179 (62%) ng/ml и 1 679 (47%) ng/ml*h. Поради бавното му елиминиране пипераквин се натрупва в плазмата след многократно дозиране с фактор на кумулиране около 3. Фармакокинетичните параметри на пипераквин са сходни между здрави доброволци от азиатската и кавказката раса. От друга страна в последния ден от лечението с Eurartesim максималната плазмена концентрация на пипераквин е по-висока при жени отколкото при мъже здрави доброволци, като разликата е от порядъка на 30 до 50 %.

При здрави доброволци експозицията на пипераквин се повишава приблизително трикратно след приложение с храна с високо съдържание на мазнини/калории. Този фармакокинетичен ефект е придружен от увеличено въздействие върху удължаването на QT интервала. Съответно Eurartesim трябва да се прилага с вода не-по малко от 3 часа след последния прием на храна и никаква храна не трябва да се приема до 3 часа след всяка доза (вж. точка 4.2).

Разпределение

Както пипераквин, така и артенимол се свързват във висока степен с човешките плазмени протеини: свързването с белтъците, наблюдавано при *in vitro* проучвания, е 44-93% за артенимол и >99% за пипераквин. Освен това от *in vitro* и *in vivo* данни при животни изглежда, че пипераквин и артенимол показват тенденция да се натрупват в еритроцитите.

Наблюдавано е, че артемимол има малък обем на разпределение при хора (0,8 l/kg; CV 35,5%). Фармакокинетичните параметри, наблюдавани за пипераквин при хора, показват, че това активно вещество има голям обем на разпределение (730 l/kg; CV 37,5%).

Биотрансформация

Артемимол се превръща основно в α -артемимол- β -глюкуронид (α -артемимол-G). Проучванията в човешка чернодробни микросоми показват, че артемимол се метаболизира от UDP-глюкуронилтрансферазата (UGT1A9 и UGT2B7) до α -артемимол-G без цитохром P450-медиран метаболизъм. *In vitro* проучванията на лекарствените взаимодействия показват, че артемимол е инхибитор на CYP1A2 и следователно съществува възможност артемимол да повишава плазмените концентрации на субстратите на CYP1A2 (вж. точка 4.5).

In vitro проучванията на метаболизма показват, че пипераквин се метаболизира в човешките хепатоцити (приблизително 85% от пипераквина остават след 2 часа инкубация на 37°C). Пипераквин се метаболизира главно от CYP3A4 и в по-малка степен от CYP2C9 и CYP2C19. Установено е, че пипераквин е инхибитор на CYP3A4 (също времезависимо) и в по-малка степен на CYP2C19, като стимулира действието на CYP2E1.

Не се наблюдава ефект върху метаболитния профил на пипераквин в човешки хепатоцити, когато пипераквин се инкубира заедно с артемимол. Главните метаболити на пипераквин са продукт от разцепването на карбоксилна киселина и моно-N-оксидиран продукт. В проучванията при хора е установено, че пипераквин е слаб инхибитор на ензима CYP3A4, докато мощни инхибитори на активността на CYP3A4 причиняват слабо инхибиране на метаболизма на пипераквин (вж. точка 4.5).

Елиминиране

Елиминационният полуживот на артемимол е приблизително 1 час. Средният перорален клирънс за възрастни пациенти с малария е 1,34 l/час/kg. Средният перорален клирънс е малко по-висок за педиатрични пациенти, но разликата е малка (<20%). Артемимол се елиминира чрез метаболизиране (основно глюкуронидиране). Доказано е, че клирънсът е малко по-нисък при здрави доброволки жени отколкото при мъже. Данните за екскрецията на артемимол са оскъдни. В литературата обаче се съобщава, че екскрецията на непромененото активно вещество в човешките урина и фецес е пренебрежимо за производните на артемизинин.

Елиминационният полуживот на пипераквин е около 22 дни за възрастни пациенти и около 20 дни за педиатрични пациенти. Средният перорален клирънс за възрастни пациенти с малария е 2,09 l/час/kg, докато при педиатрични пациенти е 2,43 l/час/kg. Поради дългия си елиминационен полуживот пипераквин кумулира след многократно приложение.

Проучванията при животни показват, че радиомаркираният пипераквин се екскретира през жлъчните пътища, докато уринната екскреция е пренебрежима.

Фармакокинетика при специални популации пациенти

Не са провеждани конкретни фармакокинетични проучвания при пациенти с чернодробна или бъбречна недостатъчност или при хора в старческа възраст.

При едно педиатрично фармакокинетично проучване и на базата на много ограничени извадки се наблюдават малки разлики във фармакокинетиката на артемимол при педиатричните и възрастните пациенти. Средният клирънс (1,45 l/час/kg) е малко по-бърз при педиатричните отколкото при възрастните пациенти (1,34 l/час/kg), докато средният обем на разпределение при педиатричните пациенти (0,705 l/kg) е по-нисък, отколкото при възрастните (0,801 l/kg). Същото сравнение показва, че константата на скоростта на абсорбция на пипераквин и терминалният полуживот при деца са като цяло сходни с тези, наблюдавани при възрастни. Привидният клирънс обаче е по-бърз (1,30 спрямо 1,14 l/час/kg) и привидният общ обем на разпределение е по-нисък при педиатричните пациенти (623 спрямо 730 l/kg).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Обща токсичност

Литературните данни за хронична токсичност на пипераквин при кучета и маймуни показва известна хепатотоксичност и леко, обратимо понижение на общия брой левкоцити и неутрофили.

Най-важните предклинични находки по отношение на безопасността след многократно прилагане са инфилтрирането на макрофагите с вътрещитоплазмен базофилен грануларен материал, съответстващ на фосфолипидоза, и дегенеративни лезии в голям брой органи и тъкани. Тези нежелани реакции се наблюдават при животни при нива на експозиция, подобни на нивата на клинична експозиция, и е възможно да имат значение за клиничната употреба. Не е известно дали тези токсични ефекти са обратими.

Артенимол и пипераквин не са генотоксични/кластогенни въз основа на *in vitro* и *in vivo* изследванията.

Не са провеждани проучвания за канцерогенност.

Артенимол причинява ембрионална смърт и е тератогенен при плъхове и зайци.

Пипераквин не индуцира малформации при плъхове и зайци. При едно проучване за перинаталното и постнаталното развитие (сегмент III) при женски плъхове, третирани с 80 mg/kg, някои животни имат забавяне на раждането, включително смъртност на новородените. При женски, раждащи нормално, развитието, поведението и растежът на преживялото поколение са нормални след експозиция *in utero* или чрез млякото.

Не са провеждани проучвания за репродуктивна токсичност с комбинацията от артенимол и пипераквин.

Токсичност на централната нервна система (ЦНС)

Съществува възможност за невротоксичност на производните на артемизинин при хора и животни, която е силно свързана с дозата, пътя на приложение и състава на различните артенимол предлекарства. При хора потенциалната невротоксичност на перорално приложения артенимол може да се счита за много малко вероятна, като се има предвид бързият клирънс на артенимол и кратката експозиция (3 дни лечение на пациенти с малария). Липсват данни за артенимол-индуцирани лезии в специфичните ядра на плъхове или кучета, дори в летална доза.

Сърдечносъдова токсичност

Ефектите върху кръвното налягане и дължината на PR и QRS се наблюдават при високи дози пипераквин. Най-важният потенциален сърдечен ефект е свързан със сърдечната проводимост.

При hERG тест IC₅₀ е 0,15 µmol за пипераквин и 7,7 µmol за артенимол. Комбинирането на артенимол и пипераквин не води до инхибиране на hERG по-високо от това на отделното съединение.

Фототоксичност

Няма притеснения относно фототоксичност с артенимол, тъй като той не абсорбира в границите 290-700 nm.

Пипераквин има абсорбционен максимум при 352 nm. Тъй като пипераквин се открива в кожата (около 9% в не пигментираните плъхове и само 3% в пигментираните плъхове), се наблюдават леки реакции на фототоксичност (подуване и еритем) 24 часа след перорално лечение на мишки, експонирани на UV лъчение.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Прежелатинизирано нишесте

Декстрин

Хипромелоза (E464)

Кроскармелоза натрий

Магнезиев стеарат (E572)

Филмово покритие

Хипромелоза (E464)

Титанов диоксид (E171)

Макрогол 400

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина и влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Eurartesim таблетки са опаковани в PVC/PVDC/алуминиеви блистери, съдържащи 3 таблетки.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Alfasigma S.p.A

Via Ragazzi del '99, n. 5

40133 Bologna

Италия

Тел.: +39 051 6489602

Факс: +39 051 388689

Имейл: regulatorycorporate@alfasigma.com

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/716/005

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 27 октомври 2011 г.

Дата на последно подновяване: 09 септември 2016 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Eurartesim 320 mg/40 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 320 mg пипераквинов тетрафосфат (*piperaquine tetraphosphate*) (под формата на тетрахидрат; PQR) и 40 mg артенимол (*artemol*).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка).

Бяла, продълговата, двойноизпъкнала, филмирана таблетка (размер 16 x 8 mm / дебелина 5,5 mm) с делителна черта, маркирана от едната страна с две букви "σ".

Таблетката може да бъде разделена на равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Eurartesim е показан за лечение на неусложнена малария, предизвикана от *Plasmodium falciparum*, при възрастни, юноши, деца и кърмачета на 6 месеца и повече, и с тегло 5 kg или повече.

Трябва да се обърне внимание на официалните насоки за подходяща употреба на антималярийните лекарствени продукти, включително информация за разпространението на резистентност към артенимол/пипераквин в географския регион, където е придобита инфекцията (вж. точка 4.4).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Дозата Eurartesim трябва да се прилага в три последователни дни до общо три дози, приемани по едно и също време всеки ден.

Дозирането трябва да се основава на телесното тегло, както е указано в таблицата по-долу:

Телесно тегло (kg)	Дневна доза (mg)		Количество на активното вещество в таблетката и брой таблетки на доза
	PQP	Артенимол	
5 до <7	80	10	½ x 160 mg / 20 mg таблетка
7 до <13	160	20	1 x 160 mg / 20 mg таблетка
13 до <24	320	40	1 x 320 mg / 40 mg таблетка
24 до <36	640	80	2 x 320 mg / 40 mg таблетки
36 до <75	960	120	3 x 320 mg / 40 mg таблетки
> 75*	1280	160	4 x 320 mg / 40 mg таблетки

* Вижте точка 5.1

Ако пациентът повърне в рамките на 30 минути от приема на Eurartesim, цялата доза трябва да се приложи повторно, а ако пациентът повърне в рамките на 30-60 минути, трябва да се приложи повторно половината от дозата. Дозата Eurartesim не трябва да се повтаря повече от веднъж. Ако и втората доза бъде повърната, трябва да се приложи алтернативна антималярийна терапия.

Ако се пропусне доза, тя трябва да се приеме веднага, щом разберете това, и после препоръчаната схема да се продължи, докато се завърши пълният курс на лечението.

Няма данни за втори курс на лечение.

В рамките на 12 месеца не могат да се прилагат повече от два курса Eurartesim (вж. точки 4.4 и 5.3).

Втори курс Eurartesim не трябва да се прилага в рамките на 2 месеца след първия курс поради дългия елиминационен полуживот на пипераквина (вж. точки 4.4 и 5.2).

Специални популации

Старческа възраст

Клиничните проучвания с Eurartesim не са включвали пациенти на възраст на и над 65 години, следователно не могат да се направят препоръки за дозирането. Като се има предвид възможността от свързано с възрастта намаляване на чернодробната и бъбречната функция, а така също и потенциалът за сърдечни нарушения (вж. точки 4.3 и 4.4), трябва да се подхожда предпазливо, когато продуктът се прилага на хора в старческа възраст.

Чернодробно и бъбречно увреждане

Eurartesim не е изследван при пациенти с умерена или тежка бъбречна, или чернодробна недостатъчност. Затова се препоръчва да се подхожда предпазливо при прилагането на Eurartesim на тези пациенти (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Eurartesim при кърмачета на възраст под 6 месеца и при деца с тегло под 5 kg не са установени. Липсват данни за тези педиатрични подгрупи.

Начин на приложение

Eurartesim трябва да се приема перорално със или без храна.

Всяка доза трябва да се приема не по-малко от 3 часа след последния прием на храна.

До 3 часа след всяка доза не бива да се приема никаква храна.

При пациенти, които не могат да преглъщат таблетките, като кърмачета и малки деца, Eurartesim може да се разтроши и смеси с вода. Сместа трябва да се използва незабавно след приготвянето.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активните вещества или към някои от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Тежка малария, съгласно определението на СЗО.
- Фамилна анамнеза за внезапна смърт или конгенитално удължен QTc интервал.
- Известен конгенитално удължен QTc интервал или клинично състояние, за което е известно, че удължава QTc интервала.
- Анамнеза за симптоматични сърдечни аритмии или с клинично значима брадикардия.
- Сърдечни заболявания предразполагащи към аритмия като тежка хипертония, лявокамерна хипертрофия (включително хипертрофична кардиомиопатия) или застойна сърдечна недостатъчност, съпроводена с понижена лявокамерна фракция на изтласкване.
- Електролитни нарушения, особено хипокалиемия, хипокалциемия или хипомагнезиемия
- Прием на лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QTc интервала. Те включват (но без да се ограничават до):
 - антиаритмични средства (напр. амиодарон, дизопирамид, дофетилид, ибутилид, прокаинамид, хинидин, хидрохинидин, соталол).
 - невролептици (напр. фенотиазини, сертиндол, султоприд, хлорпромазин, халоперидол, мезоридазин, пимозид или тиоридазин), антидепресанти.
 - определени антибактериални лекарствени продукти (включително лекарствени продукти от следните класове:
 - макролиди (напр. еритромицин, кларитромицин),
 - флуорхинолони (напр. моксифлоксацин, спарфлоксацин),
 - имидазолови и триазолови противогъбични лекарствени продукти,
 - и също пентамидин и саквинавир).
 - определени неседиращи антихистаминови лекарствени продукти (напр. терфенадин, астемизол, мизоластин)
 - цизаприд, дроперидол, домперидон, бепридил, дифеманил, пробукол, левометадил, метадон, винка алкалоиди, арсениев триоксид.
- Скорошно лечение с лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QTc интервала, които все още може да са в циркулацията по времето, когато се започне Eurartesim (напр. мефлоквин, халофантрин, лумефантрин, хлороквин, хинин и други антималярийни лекарствени продукти), като се има предвид техния елиминационен полуживот.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Eurartesim не трябва да се използва за лечение на тежка малария фалципарум (вж. точка 4.3) и, поради недостатъчни данни, не трябва да се използва за лечение на малария, предизвикана от *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae* или *Plasmodium ovale*.

Дългият полуживот на пипераквин (около 22 дни) трябва да се има предвид, в случай че се започва лечение с друго антималярийно средство поради неуспех от лечението или нова малярийна инфекция (вж. по-долу и точки 4.3 и 4.5).

Пипераквин е слаб инхибитор на CYP3A4. Препоръчва се повишено внимание, когато Eurartesim се прилага едновременно с лекарствени продукти, проявяващи различни начини на инхибиране, индуциране или конкуренция за CYP3A4, тъй като терапевтичните и/или токсични ефекти на някои прилагани едновременно лекарствени продукти биха могли да се променят.

Пипераквин е също субстрат на CYP3A4. Наблюдава се умерено увеличение на плазмените концентрации на пипераквин (< 2-пъти), когато той се прилага едновременно със силни инхибитори на CYP3A4, което води до потенциално обостряне на ефекта върху удължаването на QTc интервала (вж. точка 4.5).

Експозицията на пипераквин може да се увеличи и когато той се прилага едновременно със слаби или умерени инхибитори на CYP3A4 (напр. перорални контрацептиви). Ето защо трябва да се подхожда с повишено внимание, когато Eurartesim се прилага с който и да е инхибитор на CYP3A4, и трябва да се помисли за ЕКГ проследяване.

Поради липсата на ФК данни за многократни дози пипераквин, приложението на всякакви силни инхибитори на CYP3A4 трябва да се избягва след започването (т.е. първата доза) на Eurartesim (вж. точки 4.5 и 5.2).

Eurartesim не трябва да се използва през първия триместър на бременността в случаи, когато са налични други подходящи и ефективни антималярийни средства (вж. точка 4.6).

В отсъствието на данни от проучвания за карциногенност и поради липсата на клиничен опит с повторни курсове на лечение при хора в рамките на 12-месечен период не трябва да се прилагат повече от два курса Eurartesim (вж. точки 4.2 и 5.3).

Ефекти върху сърдечната реполяризация

В клинични проучвания с Eurartesim по време на лечението са направени ограничен брой ЕКГ изследвания. Те показват, че удължаване на QTc интервала се получава по-често и в по-голяма степен във връзка с терапията с Eurartesim, отколкото със сравнителните продукти (вж. точка 5.1 за подробности за сравнителните продукти). Анализът на сърдечните нежелани събития при клинични проучвания показва, че те се съобщават по-често при пациенти, лекувани с Eurartesim, отколкото при тези, лекувани със сравнителни антималярийни лекарства (вж. точка 4.8). Преди третата доза Eurartesim в едно от двете фаза III проучвания се съобщава, че 3/767 пациенти (0,4%) имат стойност на QTcF > 500 msec спрямо нито един в сравнителната група.

Потенциалът на Eurartesim да удължава QTc интервала е изследван при паралелни групи здрави доброволци, които са приели всяка доза с диета с високо (~1000 Kcal) или ниско (~400 Kcal) съдържание на мазнини/калории или на гладно. В сравнение с плацебо максималното средно удължаване на QTcF в Ден 3 от приложението на Eurartesim е 45,2, 35,5 и 21,0 msec при съответните условия на дозиране. Удължаването на QTcF, наблюдавано при прием на гладно, продължава между 4 и 11 часа след като последната доза е приложена на Ден 3. Средното удължаване на QTcF интервала в сравнение с плацебо намалява до 11,8 msec след 24 часа и до 7,5 msec след 48 часа. Нито един здрав индивид, приемал дозата на гладно, не показва QTcF над 480 msec или повишение на общите изходни стойности с над 60 msec. Броят на индивидите с QTcF по-голям от 480 msec след прилагане с храна с ниско съдържание на мазнини е 3/64,

докато 10/64 имат QTcF стойности над тази пределна стойност след прилагане с храна с високо съдържание на мазнини. Никой от участниците не е имал стойност на QTcF по-висока от 500 ms при никое от условията на дозиране.

ЕКГ изследване трябва да се направи колкото е възможно по-рано при лечение с Eurartesim и да се прилага ЕКГ проследяване при пациенти, които може да имат повишен риск от развитие на аритмия във връзка с удължаване на QTc интервала (вж. по-долу).

Когато е клинично уместно, трябва да се помисли за получаване на ЕКГ от всички пациенти преди приемането на последната от трите дневни дози и приблизително 4-6 часа след последната доза, тъй като рискът от удължаване на QTc интервала може да бъде най-голям през този период (вж. точка 5.2). QTc интервали по-големи от 500 ms се асоциират с подчертан риск от потенциално животозастрашаващи камерни тахиаритмии. Ето защо през следващите 24-48 часа трябва да се прилага ЕКГ наблюдение при пациенти, за които се установи, че имат удължаване в такава степен. Тези пациенти не трябва да получават нова доза Eurartesim и трябва да се назначи алтернативно антималярно лечение.

Жените и пациентите в старческа възраст имат по-дълги QTc интервали в сравнение с възрастните мъже. Следователно, те може да са по-чувствителни към ефектите на лекарствата, които удължават QTc, като Eurartesim, затова е нужно повишено внимание.

Хемолитична анемия със забавено начало

Хемолитична анемия със забавено начало се наблюдава до един месец след употребата на i.v. артезунат и комбинирана перорална терапия на основата на артемизинин (АСТ), включваща Eurartesim, понякога достатъчно тежка, за да се налага трансфузия. Рискови фактори могат да бъдат ранната възраст (деца под 5-годишна възраст) и предходно лечение с i.v. артезунат.

Пациентите и обгрижващите ги лица трябва да бъдат посъветвани да внимават за признаци и симптоми на хемолиза след лечението като бледост, жълтеница, тъмно оцветена урина, висока температура, умора, задъхване, замаяност и обърканост.

Освен това, тъй като при част от пациентите със забавена хемолитична анемия след приложение на Eurartesim се наблюдават данни за автоимунна хемолитична анемия, трябва да се обмисли провеждането на директен антиглобулинов тест, за да се определи дали е необходима терапия, напр. с кортикостероиди.

Педиатрична популация

Препоръчва се специално внимание към малките деца, когато повръщат, тъй като има вероятност да развият електролитни нарушения. Те могат да увеличат ефекта на удължаване на QTc интервала на Eurartesim (вж. точка 4.3).

Чернодробно и бъбречно увреждане

Eurartesim не е оценяван при пациенти с умерена или тежка бъбречна, или чернодробна недостатъчност (вж. точка 4.2). Поради възможността от поява на по-високи плазмени концентрации на пипераквин, се препоръчва повишено внимание, ако Eurartesim се прилага на пациенти с жълтеница и/или умерена, или тежка бъбречна, или чернодробна недостатъчност, като се препоръчва проследяване на ЕКГ и кръвния калий.

Географски различия в лекарствената резистентност

Характеристиките на лекарствената резистентност на *P. falciparum* може да са различни в зависимост от географския регион. Съобщава се за повишена резистентност на *P. falciparum* към артемизинини и/или пипераквин предимно в Югоизточна Азия. В случай на доказани или подозирани рецидивирани маларийни инфекции след лечение с артенимол/пипераквин пациентите трябва да бъдат лекувани с друго антималярно средство.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Eurartesim е противопоказан при пациенти, които вече приемат други лекарствени продукти, за които се знае, че удължават QTc интервала, поради риска от фармакодинамично взаимодействие, водещо до адитивен ефект върху QTc интервала (вж. точки 4.3 и 4.4).

Проведени са ограничен брой проучвания за фармакокинетични взаимодействия от типа „лекарство-лекарство“ с Eurartesim при здрави възрастни лица. Следователно, оценката на потенциала за възникване на взаимодействия от типа „лекарство-лекарство“ се основава на *in vivo* или *in vitro* проучванията.

Ефект на Eurartesim върху едновременно прилаганите лекарствени продукти

Пипераквин се метаболизира от и е инхибитор на CYP3A4. Едновременното приложение на перорален Eurartesim със 7,5 mg перорален мидазолам, тестов субстрат на CYP3A4, води до слабо увеличение (≤ 2 пъти) на експозициите на мидазолам и неговите метаболити при здрави възрастни лица. Този инхибиторен ефект вече не се наблюдава една седмица след последното приложение на Eurartesim. Ето защо, особено внимание трябва да се обръща, когато лекарствени продукти, които имат тесен терапевтичен индекс (напр. антиретровирусни лекарствени продукти и циклоспорин) се прилагат едновременно с Eurartesim.

От *in vitro* данните, пипераквин се метаболизира в малка степен от CYP2C19 и също така е инхибитор на този ензим. Съществува потенциал за намаляване на скоростта на метаболизма на други субстрати на този ензим като омепразол с последващо повишение на техните плазмени концентрации и следователно на тяхната токсичност.

Пипераквин притежава потенциала да повишава скоростта на метаболизма на субстратите на CYP2E1, което води до понижаване на плазмените концентрации на субстрати като парацетамол или теофилин и газови анестетици като енфлуран, халотан и изофлуран. Главното последствие от това взаимодействие може да е понижаване на ефикасността на прилаганите едновременно лекарствени продукти.

Приложението на артемизинин може да доведе до леко понижаване на активността на CYP1A2. Затова се препоръчва да се подхожда внимателно, когато Eurartesim се прилага едновременно с лекарствени продукти, които се метаболизират от този ензим и имат тесен терапевтичен индекс като теофилин. Малко вероятно е каквито и да е ефекти да персистират повече от 24 часа след последния прием на артемизинин.

Ефект на едновременно прилаганите лекарствени продукти върху Eurartesim

Пипераквин се метаболизира от CYP3A4 *in vitro*. Едновременното приложение на единична доза перорален кларитромицин (силен тестов инхибитор на CYP3A4) с единична доза перорален Eurartesim води до слабо увеличение (≤ 2 -пъти) на експозициите на пипераквин при здрави възрастни лица. Това увеличение на експозицията на антималярийната комбинация може да причини обостряне на ефекта върху QTc (вж. точка 4.4). Ето защо се изисква особена предпазливост, ако Eurartesim се прилага на пациенти, приемащи мощни инхибитори на CYP3A4 (напр. някои HIV-протеазни инхибитори [атазанавир, дарунавир, индинавир, лопинавир, ритонавир] или верапамил), и трябва да се помисли за ЕКГ проследяване поради риска от по-високи плазмени концентрации на пипераквин (вж. точка 4.4).

Съществува вероятност индуциращите ензими лекарствени продукти като рифампицин, карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал, жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) да доведат до понижаване на плазмени концентрации на пипераквин. Концентрацията на артемизинин също може да бъде понижена.

Когато се прилага едновременно с ефавиренц, плазмената концентрация на пипераквин се понижава с 43%.

Понижените плазмени концентрации на пипераквин и/или артемимол може да доведат до неуспех на терапията. Ето защо не се препоръчва едновременно лечение с такива лекарствени продукти.

Педиатрична популация

Проучвания на междолекарствените взаимодействия са провеждани само при възрастни. Степента на взаимодействията при педиатричната популация е неизвестна. Гореспоменатите взаимодействия при възрастни и предупрежденията в точка 4.4 трябва да се имат предвид при педиатричната популация.

Перорални контрацептиви

Когато се прилага едновременно на здрави жени, Eurartesim оказва само минимален ефект върху лечението с комбиниран перорален контрацептив с естроген/прогестин, като увеличава степента на абсорбция на етинилестрадиол (изразена посредством геометричната средна стойност C_{max}) с около 28%, но не променя значимо експозицията на етинилестрадиол и левоноргестрел и не повлиява контрацептивната активност, което се демонстрира от подобните плазмени концентрации на фоликулостимулиращия хормон (FSH), лутеинизиращия хормон (LH) и прогестерона, наблюдавани след лечение с перорален контрацептив с или без едновременно приложение на Eurartesim.

Взаимодействие с храната

Абсорбцията на пипераквин се повишава при наличие на мазни храни (вж. точки 4.4 и 5.2), което може да засили ефекта му върху QTc интервала. Затова Eurartesim трябва да се приема с вода само както е описано в точка 4.2. Eurartesim не трябва да се приема със сок от грейпфрут, тъй като има вероятност той да доведе до повишени плазмени концентрации на пипераквин.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Има само ограничени данни ($n=3$) от употребата на артемимол/пипераквин през първия триместър на бременността.

Въз основа на данните при животни се предполага, че Eurartesim причинява сериозни вродени дефекти, когато се прилага през първия триместър на бременността (вж. точки 4.4 и 5.3). Проучванията върху репродукцията с производни на артемизинин показват тератогенен потенциал с повишен риск в началото на гестацията (вж. точка 5.3). Пипераквин не е тератогенен при плъхове или зайци.

Следователно Eurartesim не трябва да се използва през първия триместър на бременността в случаи, когато са налични други подходящи и ефективни антималярийни средства (вж. точка 4.4).

Голям обем данни (за изхода на повече от 3 000 експонирани случая на бременност) от употребата на артемимол/пипераквин през 2^{ия} и 3^{ия} триместър не показват фетотоксичност. В проучванията на перинаталното и постнаталното развитие при плъхове пипераквин се свързва с усложнения на раждането. Въпреки това няма никакво забавяне на неонаталното развитие след експозиция *in utero* или чрез млякото (вж. точка 5.3).

Следователно, ако Eurartesim е по-подходящ за бременна жена, отколкото други комбинирани терапии на базата на артемизинин, които са използвани по-широко (или сулфадоксин–пириметамин), Eurartesim може да се използва през 2^{ия} и 3^{ия} триместър.

Кърмене

Данните от проучванията при животни предполагат екскреция на пипераквин в кърмата, но липсват данни при хора. Жените, приемащи Eurartesim, не трябва да кърмят по време на тяхното лечение.

Фертилитет

Липсват конкретни данни относно ефектите на пипераквин върху фертилитета, досега обаче не са съобщени нежелани събития по време на клиничната употреба. Освен това данните,

получени от проучвания при животни, показват, че фертилитетът не се влияе от артенимол нито при женските, нито при мъжките животни.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Данните за нежелани събития, събрани при клиничните проучвания, предполагат, че Eurartesim не повлиява способността за шофиране и работа с машини, след като пациентът се е възстановил от острата инфекция.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Безопасността на Eurartesim е оценена при две фаза III открити проучвания, включващи 1 239 педиатрични пациенти на възраст до 18 години и 566 възрастни пациенти на възраст >18 години, лекувани с Eurartesim.

При едно рандомизирано проучване, при което 767 възрастни и деца с неусложнена *P. falciparum* малария са експонирани на Eurartesim, за 25% от пациентите е преценено, че са получили нежелана лекарствена реакция (НЛР). Не е имало нито един тип НЛР с честота $\geq 5\%$. Най-честите НЛР, наблюдавани с честота $\geq 1,0\%$, са: главоболие (3,9%), електрокардиографски установен удължен QTc (3,4%), инфекция с *P. falciparum* (3,0%), анемия (2,8%), еозинофилия (1,7%), понижен хемоглобин (1,7%), синусова тахикардия (1,7%), астения (1,6%), [понижен] хематокрит (1,6%), пирексия (1,5%), понижен брой еритроцити (1,4%). Общо 6 (0,8%) пациенти са имали сериозни НЛР при това проучване.

При второ рандомизирано проучване 1 038 деца на възраст между 6 месеца и 5 години са експонирани на Eurartesim и за 71% е преценено, че са получили НЛР. Следните НЛР са наблюдавани с честота $\geq 5,0\%$: кашлица (32%), пирексия (22,4%), грип (16,0%), *P. falciparum* инфекция (14,1%), диария (9,4%), повръщане (5,5%) и анорексия (5,2%). Общо 15 (1,5%) пациенти са имали сериозни НЛР при това проучване.

Таблица с нежелани реакции

В таблиците по-долу НЛР са изброени по системо-органи класове и подредени по честота. При всяко групиране по честота нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност според следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1000$), много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). Таблицата в тази подточка се отнася само за възрастни пациенти. Съответната таблица за деца е дадена в специалната подточка по-долу.

Честота на НЛР при възрастни пациенти, участващи в клиничните проучвания с Eurartesim, и от постмаркетинговите данни:

Системо-органен клас	Много чести	Чести	Нечести	С неизвестна честота
Инфекции и инфестации		Инфекция с <i>P. falciparum</i>	Инфекция на дихателните пътища Грип	
Нарушения на кръвта и лимфната система		Анемия		Автоимунна хемолитична анемия Хемолитична анемия със забавено начало
Нарушения на метаболизма и храненето			Анорексия	
Нарушения на нервната система		Главоболие	Гърч Замаяност	
Сърдечни нарушения		Удължен QTc интервал Тахикардия	Нарушения на сърдечната проводимост Синусови аритмии Брадикардия	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения			Кашлица	
Стомашно-чревни нарушения			Повръщане Диария Гадене Коремна болка	
Хепатобилиарни нарушения			Хепатит Хепатоцелуларно увреждане Хепатомегалия Отклонения в чернодробните функционални показатели	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			Сърбеж	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан			Артралгия Миалгия	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Астения Пирексия		

Описание на подбрани нежелани реакции

НЛР, забелязани при приложение на Eurartesim, по правило са леки и повечето не са сериозни. Реакциите като кашлица, пирексия, главоболие, *P. falciparum* инфекция, анемия, астения, анорексия и наблюдаваните промени в параметрите на кръвните клетки съответстват на

очакваните при пациенти с остра малария. Ефектът върху удължението на QTc интервала се наблюдава на Ден 2 и отшумява до Ден 7 (следващия времеви момент, в който са провеждани ЕКГ изследвания).

Педиатрична популация

По-долу е представена таблица с преглед на честотата на НЛР при педиатрични пациенти.

По-голямата част от педиатричния опит е получен от африкански деца на възраст от 6 месеца до 5 години.

Честотата на НЛР при педиатрични пациенти, участвали в клиничните проучвания с Eurartesim, и от постмаркетинговите данни:

Системо-органен клас	Много чести	Чести	Нечести	С неизвестна честота
Инфекции и инфестации	Грип Инфекция с <i>P. falciparum</i>	Инфекция на дихателните пътища Инфекция на ухото		
Нарушения на кръвта и лимфната система		Тромбоцитопения Левкопения/неутропения Левкоцитози, неклассифицирани друга Анемия	Тромбоцитемия Спленомегалия Лимфаденопатия Хипохромазия	Автоимунна хемолитична анемия Хемолитична анемия със забавено начало
Нарушения на метаболизма и храненето		Анорексия		
Нарушения на нервната система			Гърч Главоболие	
Нарушения на очите		Конюнктивит		
Сърдечни нарушения		Удължен QT/QTc интервал Неправилен сърдечен ритъм	Нарушения на сърдечната проводимост Сърдечен шум	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Кашлица		Ринорея Епистаксис	
Стомашно-чревни нарушения		Повръщане Диария Коремна болка	Стоматит Гадене	
Хепатобилиарни нарушения			Хепатит Хепатомегалия Отклонения в чернодробните функционални показатели Жълтеница	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Дерматит Обрив	Акантоза Сърбеж	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан			Артралгия	

Системо-органен клас	Много чести	Чести	Нечести	С неизвестна честота
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Пирексия	Астения		

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

При клиничните проучвания девет пациенти са получили два пъти над очакваната кумулативна доза Eurartesim. Профилът на безопасност при тези пациенти не се различава от този при пациентите, получаващи препоръчваната доза, като никой пациент не съобщава за сериозни нежелани събития.

В случаи на съмнение за предозиране трябва да се приложи съответна симптоматична и поддържаща терапия, включително и проследяване на ЕКГ поради възможността от удължаване на QTc интервала (вж. точка 4.4).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антипротозойни средства, антималярийни средства, артемизинин и производни, комбинации. АТС код: P01BF05

Фармакодинамични ефекти

Артенимол може да достигне високи концентрации в опаразитените еритроцити. Приема се, че неговият ендопероксиден мост е от основно значение за антималярийното действие, причинявайки увреждане от свободни радикали на мембранната система на паразита, включително:

- Инхибиране на калциевата АТФаза на саркоплазмения-ендоплазмения ретикулум на *P. falciparum*.
- Нарушение на транспорта на електрони в митохондриите.
- Нарушение на транспортните белтъци на паразита.
- Нарушаване на митохондриалната функция на паразита.

Точният механизъм на действие на пипераквин не е известен, но той вероятно отразява този на хлороквин, който е близък структурен аналог. Хлороквин се свързва с токсичния хем (получен от хемоглобина на пациента) в маларийния паразит, като предотвратява детоксикирането му чрез етап на полимеризация.

Пипераквин е бисквинолин и този клас показва добро антималярийно действие срещу резистентните на хлороквин щамове *Plasmodium in vitro*. Обемната структура на бисквинолон може да е важна за действието срещу хлороквин резистентни щамове и може да действа чрез следните механизми:

- Инхибиране на транспортерите, които изнасят хлороквин от хранителната вакуола на паразита
- Инхибиране на пътя на смилането на хема в хранителната вакуола на паразита.

Съобщава се за резистентност към пипераквин (когато се използва като монотерапия).

Ефикасността и безопасността на Eurartesim са оценени при две големи рандомизирани открити клинични проучвания:

Проучването DM040010 е проведено при възрастни и педиатрични пациенти от азиатски произход с неусложнена малария, предизвикана от *P. falciparum*. Лечението с Eurartesim е сравнено с артезунат + Мефлоквин (AS + MQ). Първичната крайна точка е коригирана спрямо PCR честота на излекуване на Ден 63.

Проучването DM040011 е проведено при педиатрични пациенти от африкански произход с неусложнена малария, предизвикана от *P. falciparum*. Лечението с Eurartesim е сравнено с Артемизин + Лумефантрин (A + L). Първичната крайна точка е коригирана спрямо PCR честота на излекуване на Ден 28.

Резултатите за първичната крайна точка в модифицираната intent to treat популация (m-ITT) (дефинирана като всички рандомизирани пациенти, които са получили поне една доза от проучваното лечение, с изключение на онези пациенти, при които проследяването е пропуснато поради неизвестни причини) са както следва:

Проучване	Коригирана спрямо PCR честота на излекуване (m-ITT)			
	Eurartesim	AS + MQ	A + L	95% двустранен ДИ за разликата в лечението (Eurartesim – сравнителен продукт); р-стойност
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

При всеки от случаите резултатите потвърждават, че Eurartesim е с не по-малка ефективност от сравнителния продукт. И при двете проучвания честотата на истински неуспех от лечението е под 5%-ния праг за ефикасност, определен от СЗО.

Възрастово специфичните коригирани спрямо PCR честоти на излекуване в m-ITT популациите са представени в таблицата по-долу съответно за азиатското и африканското проучване:

Проучване	Коригирана спрямо PCR честота на излекуване (m-ITT)			
	Eurartesim	AS + MQ	A + L	95% двустранен ДИ за разликата в лечението (Eurartesim – сравнителен продукт); р-стойност
DM040010 (n=1087)				
≤5 години	100,0%	100,0%	-	-
>5 до ≤12 години	98,2%	96,5%	-	(-3,67, 7,09) %; 0,605
>12 до ≤18 години	97,3%	100,0%	-	(-6,40, 0,99) %; 1,000
>18 до ≤64 години	96,6%	94,4%	-	(-0,98, 5,30) %; 0,146
DM040011 (n=1524)				
≤1 година	91,5%	-	98,5%	(-12,66, -1,32) % ⁽¹⁾ ; 0,064
>1 до ≤2 години	92,6%	-	94,6%	(-6,76, 2,63) %; 0,413
>2 до ≤5 години	93,0%	-	94,0%	(-4,41, 2,47) %; 0,590

⁽¹⁾ Този ДИ е асимптотичен, тъй като не е било възможно изчисляването на точния ДИ

В Европейския регистър за безопасност 25 пациенти с тегло ≥ 100 kg (диапазон 100 - 121 kg) са лекувани с 4 таблетки 320/40 mg PQP/артенимол в продължение на 3 дни. За двадесет и двама от тези пациенти е установено, че нямат паразити при последния микроскопски анализ на кръвната проба; на трима пациенти не е направено паразитологично кръвно изследване. Всички пациенти са клинично излекувани.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичните профили на артенимол и пипераквин са изследвани при животински модели и при различни популации хора (зdravi доброволци, възрастни пациенти и педиатрични пациенти).

Абсорбция

Артенимол се абсорбира много бързо, като $T_{\max}$ се постига приблизително 1-2 часа след еднократно или многократно прилагане. При пациентите средните $C_{\max}$ (CV%) и AUC_{INF} на артенимол (наблюдавани след първата доза Eurartesim) са съответно 752 (47%) ng/ml и 2 002 (45%) ng/ml*h.

Бионаличността на артенимол се оказва по-висока при пациенти с малария отколкото при здрави доброволци, вероятно защото маларията *per se* има ефект върху наличността на артенимол. Това може да отразява свързано с маларията увреждане на чернодробната функция, причиняващо повишение на бионаличността на артенимол (понижение на първия чернодробен ефект), без да засяга неговия привиден елиминационен полуживот, който е лимитиран от скоростта на абсорбцията. При здрави доброволци мъже на гладно средните $C_{\max}$ и AUC_{INF} на артенимол варират съответно между 180-252 ng/ml и 516-684 ng/ml*h.

Системната експозиция на артенимол е малко по-ниска след последната доза Eurartesim (по-ниска отколкото след първата доза с максимум 15%). Фармакокинетичните параметри на артенимол са сходни между здрави доброволци от монголоидната и бялата раса. Системната експозиция на артенимол в последния ден от лечението е по-висока при жените, отколкото при мъжете, като разликата е в рамките на 30%.

При здрави доброволци експозицията на артенимол се увеличава с 43% след приложение с храна с високо съдържание на мазнини/калории.

Пипераквин, който е силно липофилно съединение, се абсорбира бавно. При хора пипераквин има $T_{\max}$ приблизително 5 часа след еднократно и многократно дозиране. При пациентите средните (CV%) $C_{\max}$ и AUC_{0-24} (наблюдавани след първата доза Eurartesim) са съответно 179 (62%) ng/ml и 1 679 (47%) ng/ml*h. Поради бавното му елиминиране пипераквин се натрупва в плазмата след многократно дозиране с фактор на кумулиране около 3. Фармакокинетичните параметри на пипераквин са сходни между здрави доброволци от азиатската и кавказката раса. От друга страна в последния ден от лечението с Eurartesim максималната плазмена концентрация на пипераквин е по-висока при жени отколкото при мъже здрави доброволци, като разликата е от порядъка на 30 до 50 %.

При здрави доброволци експозицията на пипераквин се повишава приблизително трикратно след приложение с храна с високо съдържание на мазнини/калории. Този фармакокинетичен ефект е придружен от увеличено въздействие върху удължаването на QT интервала. Съответно Eurartesim трябва да се прилага с вода не-по малко от 3 часа след последния прием на храна и никаква храна не трябва да се приема до 3 часа след всяка доза (вж. точка 4.2).

Разпределение

Както пипераквин, така и артенимол се свързват във висока степен с човешките плазмени протеини: свързването с белтъците, наблюдавано при *in vitro* проучвания, е 44-93% за артенимол и >99% за пипераквин. Освен това от *in vitro* и *in vivo* данни при животни изглежда, че пипераквин и артенимол показват тенденция да се натрупват в еритроцитите.

Наблюдавано е, че артенимол има малък обем на разпределение при хора (0,8 l/kg; CV 35,5%). Фармакокинетичните параметри, наблюдавани за пипераквин при хора, показват, че това активно вещество има голям обем на разпределение (730 l/kg; CV 37,5%).

Биотрансформация

Артенимол се превръща основно в α -артенимол- β -глюкуронид (α -артенимол-G). Проучванията в човешка чернодробни микrozоми показват, че артенимол се метаболизира от UDP-глюкуронилтрансферазата (UGT1A9 и UGT2B7) до α -артенимол-G без цитохром P450-медиран метаболизъм. *In vitro* проучванията на лекарствените взаимодействия показват, че артенимол е инхибитор на CYP1A2 и следователно съществува възможност артенимол да повишава плазмените концентрации на субстратите на CYP1A2 (вж. точка 4.5).

In vitro проучванията на метаболизма показват, че пипераквин се метаболизира в човешките хепатоцити (приблизително 85% от пипераквина остават след 2 часа инкубация на 37°C). Пипераквин се метаболизира главно от CYP3A4 и в по-малка степен от CYP2C9 и CYP2C19. Установено е, че пипераквин е инхибитор на CYP3A4 (също времезависимо) и в по-малка степен на CYP2C19, като стимулира действието на CYP2E1.

Не се наблюдава ефект върху метаболитния профил на пипераквин в човешки хепатоцити, когато пипераквин се инкубира заедно с артенимол. Главните метаболити на пипераквин са продукт от разцепването на карбоксилна киселина и моно-N-оксидиран продукт.

В проучванията при хора е установено, че пипераквин е слаб инхибитор на ензима CYP3A4, докато мощни инхибитори на активността на CYP3A4 причиняват слабо инхибиране на метаболизма на пипераквин (вж. точка 4.5).

Елиминиране

Елиминационният полуживот на артенимол е приблизително 1 час. Средният перорален клирънс за възрастни пациенти с малария е 1,34 l/час/kg. Средният перорален клирънс е малко по-висок за педиатрични пациенти, но разликата е малка (<20%). Артенимол се елиминира чрез метаболизиране (основно глюкуронидиране). Доказано е, че клирънсът е малко по-нисък при здрави доброволки жени отколкото при мъже. Данните за екскрецията на артенимол са оскъдни. В литературата обаче се съобщава, че екскрецията на непромененото активно вещество в човешките урина и фецес е пренебрежимо за производните на артемизинин.

Елиминационният полуживот на пипераквин е около 22 дни за възрастни пациенти и около 20 дни за педиатрични пациенти. Средният перорален клирънс за възрастни пациенти с малария е 2,09 l/час/kg, докато при педиатрични пациенти е 2,43 l/час/kg. Поради дългия си елиминационен полуживот пипераквин кумулира след многократно приложение.

Проучванията при животни показват, че радиомаркираният пипераквин се екскретира през жлъчните пътища, докато уринната екскреция е пренебрежима.

Фармакокинетика при специални популации пациенти

Не са провеждани конкретни фармакокинетични проучвания при пациенти с чернодробна или бъбречна недостатъчност или при хора в старческа възраст.

При едно педиатрично фармакокинетично проучване и на базата на много ограничени извадки се наблюдават малки разлики във фармакокинетиката на артенимол при педиатричните и възрастните пациенти. Средният клирънс (1,45 l/час/kg) е малко по-бърз при педиатричните отколкото при възрастните пациенти (1,34 l/час/kg), докато средният обем на разпределение при педиатричните пациенти (0,705 l/kg) е по-нисък, отколкото при възрастните (0,801 l/kg).

Същото сравнение показва, че константата на скоростта на абсорбция на пипераквин и терминалният полуживот при деца са като цяло сходни с тези, наблюдавани при възрастни. Привидният клирънс обаче е по-бърз (1,30 спрямо 1,14 l/час/kg) и привидният общ обем на разпределение е по-нисък при педиатричните пациенти (623 спрямо 730 l/kg).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Обща токсичност

Литературните данни за хронична токсичност на пипераквин при кучета и маймуни показва известна хепатотоксичност и леко, обратимо понижаване на общия брой левкоцити и неутрофили.

Най-важните предклинични находки по отношение на безопасността след многократно прилагане са инфилтрирането на макрофагите с вътрещитоплазмен базофилен грануларен материал, съответстващ на фосфолипидоза, и дегенеративни лезии в голям брой органи и тъкани. Тези нежелани реакции се наблюдават при животни при нива на експозиция, подобни на нивата на клинична експозиция, и е възможно да имат значение за клиничната употреба. Не е известно дали тези токсични ефекти са обратими.

Артенимол и пипераквин не са генотоксични/кластогенни въз основа на *in vitro* и *in vivo* изследванията.

Не са провеждани проучвания за канцерогенност.

Артенимол причинява ембрионална смърт и е тератогенен при плъхове и зайци.

Пипераквин не индуцира малформации при плъхове и зайци. При едно проучване за перинаталното и постнаталното развитие (сегмент III) при женски плъхове, третирани с 80 mg/kg, някои животни имат забавяне на раждането, включително смъртност на новородените. При женски, раждащи нормално, развитието, поведението и растежът на преживялото поколение са нормални след експозиция *in utero* или чрез млякото.

Не са провеждани проучвания за репродуктивна токсичност с комбинацията от артенимол и пипераквин.

Токсичност на централната нервна система (ЦНС)

Съществува възможност за невротоксичност на производните на артемизинин при хора и животни, която е силно свързана с дозата, пътя на приложение и състава на различните артенимол предлекарства. При хора потенциалната невротоксичност на перорално приложения артенимол може да се счита за много малко вероятна, като се има предвид бързият клирънс на артенимол и кратката експозиция (3 дни лечение на пациенти с малария). Липсват данни за артенимол-индуцирани лезии в специфичните ядра на плъхове или кучета, дори в летална доза.

Сърдечносъдова токсичност

Ефектите върху кръвното налягане и дължината на PR и QRS се наблюдават при високи дози пипераквин. Най-важният потенциален сърдечен ефект е свързан със сърдечната проводимост.

При hERG тест IC₅₀ е 0,15 µmol за пипераквин и 7,7 µmol за артенимол. Комбинирането на артенимол и пипераквин не води до инхибиране на hERG по-високо от това на отделното съединение.

Фототоксичност

Няма притеснения относно фототоксичност с артенимол, тъй като той не абсорбира в границите 290-700 nm.

Пипераквин има абсорбиционен максимум при 352 nm. Тъй като пипераквин се открива в кожата (около 9% в не пигментираните плъхове и само 3% в пигментираните плъхове), се наблюдават леки реакции на фототоксичност (подуване и еритем) 24 часа след перорално лечение на мишки, експонирани на UV лъчение.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Прежелатинизирано нишесте

Декстрин

Хипромелоза (E464)

Кроскармелоза натрий

Магнезиев стеарат (E572)

Филмово покритие

Хипромелоза (E464)

Титанов диоксид (E171)

Макрогол 400

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина и влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Eurartesim таблетки са опаковани в PVC/PVDC/алуминиеви блистери, съдържащи 3, 6, 9, 12, 270 или 300 таблетки.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Alfasigma S.p.A

Via Ragazzi del '99, n. 5

40133 Bologna

Италия

Тел.: +39 051 6489602

Факс: +39 051 388689

Имейл: regulatorycorporate@alfasigma.com

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 27 октомври 2011 г.

Дата на последно подновяване: 09 септември 2016 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Alfasigma S.p.A.
Via Pontina Km 30.400
IT-00071 Pomezia (RM)
Италия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

ПРУ трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Ако подаването на ПАДБ и актуализирането на ПУР съвпадат, те може да се подадат едновременно.

• Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум

Притежателят на разрешението за употреба трябва да осигури предоставянето на обучителен пакет на всички медицински специалисти, които се очаква да предписват или използват Eurartesim, със следното съдържание:

- Кратката характеристика на продукта
- Листовката: информация за пациента
- Брошурата за лекаря, включваща противопоказанията за употреба и списъка на противопоказани за едновременно прилагане лекарства

Брошурата за лекаря трябва да съдържа следните ключови послания:

- Eurartesim има потенциал да удължава QTc интервала, което може да доведе до потенциално летални аритмии.
- Абсорбцията на пипераквин се повишава при наличие на храна, следователно, за да се намали рискът от удължаване на QTc интервала, пациентите трябва да бъдат посъветвани да приемат таблетките с вода, без храна, не по-малко от три часа след последния прием на храна. До 3 часа след всяка доза не трябва да се приема никаква храна.
- Eurartesim е противопоказан при пациенти с тежка малария, според определението на СЗО, при пациенти с анамнеза за клинични състояния, които могат да доведат до удължаване на QTc интервала, и при пациенти, приемащи лекарства, за които е известно, че удължават QTc интервала.
- Препоръките за ЕКГ наблюдение.
- Обхватът и приложението на противопоказанията за употреба и списъка на противопоказани за едновременно прилагане лекарства.
- Съществуването на потенциален риск от тератогенност, поради което Eurartesim не трябва да се използва през 1^{ия} триместър на бременността в случаи, в които има налични други подходящи и ефективни антималярийни средства.
- Необходимостта да се консултират пациентите за важни рискове, свързани с лечението с Eurartesim, и подходящи предпазни мерки при използване на лекарството.
- Необходимост пациентите да бъдат посъветвани да информират своя лекар за нежелани лекарствени събития и че лекарите/фармацевтите трябва да съобщават подозираните нежелани лекарствени реакции на Eurartesim и по-специално онези, които се асоциират с удължаване на QT.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Eurartesim 160 mg/20 mg филмирани таблетки
пипераквинов тетрафосфат/артенимол

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 160 mg пипераквинов тетрафосфат (под формата на тетрахидрат) и 20 mg артенимол.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирани таблетки
3 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение.
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Да се приема най-малко 3 часа преди или след храна.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина и влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/716/005 3 филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Eurartesim

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC: {номер} [код на продукта]

SN: {номер} [сериен номер]

NN: {номер} [национален номер за реимбурсиране или друг национален номер, с който се идентифицира лекарственият продукт]>

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ БЛИСТЕР

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Eurartesim 160 mg/20 mg таблетки
пипераквинов тетрафосфат/артенимол

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА
--

Alfasigma S.p.A

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ
--

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Eurartesim 320 mg/40 mg филмирани таблетки
пипераквинов тетрафосфат/артенимол

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетки съдържа 320 mg пипераквинов тетрафосфат (под формата на тетрахидрат) и 40 mg артенимол.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирани таблетки. 3 таблетки
Филмирани таблетки. 6 таблетки
Филмирани таблетки. 9 таблетки
Филмирани таблетки. 12 таблетки
Филмирани таблетки. 270 таблетки
Филмирани таблетки. 300 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Да се приема най-малко 3 часа преди или след храна.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина и влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Eurartesim

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC: {номер} [код на продукта]

SN: {номер} [сериен номер]

NN: {номер} [национален номер за реимбурсиране или друг национален номер, с който се идентифицира лекарственият продукт]>

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ БЛИСТЕР

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Eurartesim 320 mg/40 mg таблетки
пипераквинов тетрафосфат/артенимол

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА
--

Alfasigma S.p.A

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ
--

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Eurartesim 160 mg/20 mg филмирани таблетки

Пипераквинов тетрафосфат (Piperaquine tetraphosphate)/артенимол (artenimol)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

В тази листовка:

1. Какво представлява Eurartesim и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди Вие или Вашето дете да приемете Eurartesim
3. Как да приемате Eurartesim
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Eurartesim
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Eurartesim и за какво се използва

Eurartesim съдържа активните вещества пипераквинов тетрафосфат и артенимол. Използва се за лечение на неусложнена малария, когато използването на лекарство, приемано през устата, е подходящо.

Маларията се причинява от инфекция с паразит, наречен *Plasmodium*, разпространяван чрез ухапване от инфектиран комар. Съществуват различни видове паразити *Plasmodium*. Eurartesim убива паразита *Plasmodium falciparum*.

Лекарството може да се приема от възрастни, юноши, деца и кърмачета на възраст над 6 месеца с тегло 5 килограма или повече.

2. Какво трябва да знаете, преди Вие или Вашето дете да приемете Eurartesim

Не приемайте Eurartesim, ако Вие или Вашето дете:

- сте алергични към активните вещества пипераквинов тетрафосфат или артенимол, или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6);
- имате тежка маларийна инфекция, която е засегнала части на организма като мозъка, белите дробове или бъбреците;
- имате сърдечно заболяване като промяна на ритъма или сърдечната честота или болест на сърцето;
- знаете, че някой член на Вашето семейство (родители, баби и дядовци, братя или сестри) са починали внезапно поради сърдечно заболяване или са родени със сърдечни проблеми;
- страдате от промени в нивата на солите в организма (електролитен дисбаланс);
- приемате други лекарства, които могат да повлияят сърдечния ритъм, например:
 - хинидин, дизопирамид, прокаинамид, амиодарон, дофетилид, ибутилид, хидрохинидин или соталол;
 - лекарства, използвани за лечение на депресия като амитриптилин, флуоксетин или сертралин;

- лекарства, използвани за лечение на проблеми с психическото здраве като фенотиазини, сертиндол, султоприд, хлорпромазин, халоперидол, мезоридазин, пимозид или тиоридазин;
- лекарства, използвани за лечение на инфекции. Те включват някои видове лекарства, използвани за лечение на бактериални инфекции (макролиди [като еритромицин или кларитромицин] и флуороквинолони [като моксифлоксацин и спарфлоксацин]), или гъбични инфекции (включително флуконазол и имидазол), а така също пентамидин (използван за лечение на определен вид пневмония) и саквинавир (за лечение на ХИВ);
- антихистамини, използвани за лечение на алергии или възпаление, като терфенадин, астемизол или мизоластин;
- някои лекарства, използвани за лечение на стомашни проблеми, например цизаприд, домперидон или дроперидол;
- други лекарства като винка алкалоиди и арсенов триоксид (използвани за лечение на някои видове рак), бепридил (използван за лечение на стенокардия), дифеманил (използван за лечение на стомашни нарушения), левометадил и метадон (използвани за лечение на лекарствена зависимост) и пробукол (използван за лечение на високи нива на холестерол в кръвта).
- неотдавна (например в рамките на около един месец) сте лекувани за малария с определени лекарства или сте приемали определени лекарства за профилактика на малария. Тези лекарства включват: мефлоквин, халофантрин, лумефантрин, хлороквин или хинин.

Ако нещо от по-горе изброените се отнася за Вас или за Вашето дете, или ако не сте сигурни, уведомете Вашия лекар или фармацевт преди да приемате или давате Eurartesim.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт преди да приемете това лекарство, ако Вие или Вашето дете:

- имате чернодробни или бъбречни заболявания;
- имате маларийна инфекция, предизвикана от паразит, различен от *Plasmodium falciparum*;
- приемате или сте приемали някакви други лекарства за лечение на малария (различни от споменатите по-горе);
- сте в първия триместър на бременността или кърмите (вижте по-долу);
- сте жена, сте в старческа възраст (над 65 години) или повръщате;
- приемате определени други лекарства, които биха могли да доведат до възможни метаболитни взаимодействия. Примери са дадени в раздел „Други лекарства и Eurartesim“;
- ако след лечение с Eurartesim маларийната инфекция възниква отново многократно или не е излекувана, Вашият лекар може да Ви предпише друго лекарство.

Ако не сте сигурни за нещо от гореизброените, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Говорете с Вашия лекар, ако след лечението се появят специфични симптоми на тежки нежелани реакции: бледа кожа, обща слабост, главоболие, задух и учестено сърцебиене; особено при физическо натоварване, обърканост, замаяност или тъмно оцветена урина (за подробности вижте точка 4).

Деца

Това лекарство не трябва да се дава на кърмачета на възраст под 6 месеца или с тегло под 5 kg.

Други лекарства и Eurartesim

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако Вие или Вашето дете приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Някои лекарства могат да повлияят върху начина, по който действа Eurartesim и Вашият лекар може да прецени, че Eurartesim не е подходящ, или че са необходими допълнителни прегледи, докато Вие или Вашето дете

приемате лекарствата, които биха могли да доведат до евентуални взаимодействия. По-долу са дадени примери (но има и някои други):

- някои лекарства, използвани за лечение на висок холестерол в кръвта (например аторвастатин, ловастатин, симвастатин);
- лекарства, използвани за лечение на хипертония и сърдечни проблеми (например дилтиазем, нифедипин, нитрендипин, верапамил, фелодипин, амлодипин);
- някои лекарства, използвани за лечение на ХИВ (антиретровирусни лекарства): ХИВ-протеазни инхибитори (например атазанавир, дарунавир, индинавир, лопинавир, ритонавир), нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (например ефавиренц, невирапин);
- някои лекарства, използвани за лечение на бактериални инфекции (например телитромицин, рифампицин, дапзон);
- лекарства, използвани да Ви помогнат да заспите: бензодиазепини (например мидазолам, триазолам, диазепам, алпразолам, залеплон, золпидем);
- лекарства, използвани за предотвратяване/лечение на епилептични припадъци: барбитурати (например фенобарбитал), карбамазепин или фенитоин;
- лекарства, използвани след трансплантация на орган и при автоимунни заболявания (например циклоспорин, такролимус);
- полови хормони, включително съдържащите се и в хормоналните противозачатъчни средства (например гестоден, прогестерон, естрадиол), тестостерон;
- глюкокортикоиди (хидрокортизон, дексаметазон);
- омепразол (използван за лечение на заболявания, свързани с образуване на стомашна киселина);
- парацетамол (използван за лечение на болка и висока температура);
- теофилин (използван за подобряване на преминаването на въздуха през бронхите);
- нефазодон (използван за лечение на депресия);
- апрепитант (използван за лечение на гадене);
- някои газове (например енфлуран, халотан и изофлуран), използвани за поставяне на обща упойка.

Eurartesim с храна и напитки

Вие трябва да приемате таблетките Eurartesim само с вода.

Не трябва да приемате Eurartesim със сок от грейпфрут поради възможни взаимодействия.

Бременност и кърмене

Информирайте Вашия лекар, ако сте в 1^{ия} триместър на бременността, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност или ако кърмите. Въз основа на данните при животни се предполага, че Eurartesim уврежда нероденото дете, когато се използва през първите три месеца на бременността. Следователно Eurartesim не трябва да се използва през първия триместър на бременността, ако Вашият лекар може да Ви предпише алтернативно лекарство. Ако установите, че сте бременна в рамките на един месец след приемане на Eurartesim, моля, информирайте Вашия лекар. Експозицията на бременни жени през 2^{ия} и 3^{ия} триместър не се свързва с увреждане за нероденото дете. Ако Eurartesim е по-подходящ за бременна жена, отколкото други комбинирани терапии на базата на артемизинин с по-висок диапазон на опита (или сулфадоксин–пириметамин), Eurartesim може да се използва през 2^{ия} и 3^{ия} триместър.

Вие не трябва да кърмите детето си, докато приемате това лекарство, тъй като лекарството може да премине чрез кърмата във Вашето бебе.

Ако приемате добавки от фолиева киселина за профилактика на вродени дефекти на невралната тръба, можете да продължите да ги приемате едновременно с Eurartesim.

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на което и да е лекарство по време на бременност или кърмене.

Шофиране и работа с машини

Вие можете да шофирате или да използвате машини след употреба на Eurartesim, веднага след като се възстановите от Вашето заболяване.

3. Как да приемате Eurartesim

Винаги приемайте Eurartesim точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Вие или Вашето дете трябва да приемате това лекарство на празен стомах. Вие или Вашето дете трябва да приемате всяка доза не по-малко от 3 часа след последния прием на храна, като храна не трябва да се приема 3 часа след приема на всяка доза Eurartesim. Вие или Вашето дете можете да пиете вода по всяко време.

Ако Ви е трудно да преглътнете таблетките, можете да ги разтрошите и смесите с вода. Изпийте сместа незабавно.

Един курс Eurartesim продължава три последователни дни. Приемайте всеки ден по една доза. Трябва да се опитате да приемате дозата почти по едно и също време всеки от трите дни.

Дневната доза зависи от **телесното тегло** на пациента. Вашият лекар трябва да Ви е предписал доза, която е подходяща за Вашето тегло или за теглото на Вашето дете, както следва:

Телесно тегло (kg)	Дневна доза (mg)	Общ брой таблетки за лечението
5 до под 7	Половин таблетка 160 mg/20 mg на ден	1,5 таблетка
7 до под 13	Една таблетка 160 mg/20 mg на ден	3 таблетки
13 до под 24	Една таблетка 320 mg/40 mg на ден	3 таблетки
24 до под 36	Две таблетки 320 mg/40 mg на ден	6 таблетки
36 до под 75	Три таблетки 320 mg/40 mg на ден	9 таблетки
>75	Четири таблетки 320 mg/40 mg на ден	12 таблетки

Повръщане при прием на това лекарство

Ако това настъпи в рамките на:

- 30 минути от приема на Eurartesim, цялата доза трябва да се приеме отново.
- 31-60 минути, половината доза трябва да се приеме отново.

Ако Вие или Вашето дете повърнете и втората доза, не приемайте и не давайте на Вашето дете друга доза. Свържете се незабавно с Вашия лекар, за да получите алтернативно лечение за малария.

Прием на това лекарство при възобновяване на маларийната инфекция

- Ако Вие или Вашето дете получите нов пристъп на малария, можете да приемете втори курс Eurartesim в рамките на една година, ако Вашият лекар смята, че това е подходящо лечение. Вие или Вашето дете не трябва да приемате повече от два курса в рамките на една година. Ако това се случи, говорете с Вашия лекар. Вие или Вашето дете не трябва да приемате втори курс Eurartesim в рамките на 2 месеца след първия курс.
- Ако Вие или Вашето дете сте инфектирани повече от два пъти за една година, Вашият лекар ще Ви предпише алтернативно лечение.

Ако Вие или Вашето дете сте приели повече от необходимата доза Eurartesim

Ако Вие или Вашето дете приемете повече от препоръчаната доза, кажете на Вашия лекар. Вашият лекар може да предложи специално проследяване на Вашето дете, защото дози, по-високи от препоръчаните, могат да имат нежелани тежки въздействия върху сърцето (вижте също точка 4).

Ако Вие или Вашето дете сте пропуснали да приемете Eurartesim

Ако Вие или Вашето дете сте пропуснали да приемете втората доза от Eurartesim в определения час, приемете я веднага, щом си спомните. След това приемете третата (последна) доза приблизително 24 часа след втората доза. Ако Вие или Вашето дете пропуснете да приемете третата (последна) доза в определения час, приемете я веднага, щом си спомните. Никога не приемайте повече от една доза в един и същ ден, за да компенсирате пропуснатата доза. Ако не сте сигурни за нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Ако Вие или Вашето дете сте спрели приема на Eurartesim

За да може лекарството да действа ефективно, Вие или Вашето дете трябва да приемате таблетките както е указано и трябва да завършите 3-дневния курс на лечението. Ако Вие или Вашето дете не сте в състояние да направите това, говорете с Вашия лекар или фармацевт.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Повечето реакции не са тежки и нормално отшумяват в рамките на няколко дни или седмици след лечението.

Сърдечни проблеми

Сърдечно нарушение, наречено удължаване на QT интервала може да възникне, докато се приема Eurartesim и в продължение на няколко дни след приемане на последната доза. Това може да причини животозастрашаващо нарушение на сърдечния ритъм. Други нарушения на сърдечния ритъм със симптоми като ускорен сърдечен ритъм (тахикардия) и силни сърдечни удари, които може да бъдат забързани или неравномерни (сърцебиене), се наблюдават при възрастни и деца. Честотата на тези нежелани реакции е „чести“ (може да засегнат до 1 на 10 души).

Освен това при възрастни се наблюдава неравномерна (синусова аритмия) или забавена сърдечна дейност (брадикардия). Честотата на тези нежелани реакции е „нечести“ (може да засегнат до 1 на 100 души).

Ако забележите нещо различно във Вашия сърдечен ритъм или в ритъма на детето Ви или ако имате симптоми (като сърцебиене или неравномерен сърдечен пулс), трябва да се свържете с Вашия лекар колкото е възможно по-скоро и преди времето за следващата доза.

Вашият лекар може да направи електрически запис на сърцето (електрокардиограма, ЕКГ) по време на Вашето лечение или лечението на детето Ви и след приемане на последната доза. Вашият лекар ще Ви каже кога ще се направи това изследване.

Проблеми с червените кръвни клетки

Понякога след лечението на малария може да се появи проблем с червените кръвни клетки, наречен хемолитична анемия. Това състояние може да се забави и може да се появи до един месец след употребата на Eurartesim (хемолитична анемия със забавено начало). В повечето случаи анемията отшумява без специфично лечение, но понякога, в тежки случаи, може да се наложи кръвопреливане. Вашият лекар ще извършва редовни кръвни изследвания. Ако се предполага, че липсата на червени кръвни клетки се дължи на имунната Ви система

(автоимунна хемолитична анемия), тези изследвания може да включват директен антиглобулинов тест, за да се определи дали е необходимо лечение, напр. с кортикостероиди. Честотата на тези нежелани реакции не е известна (от наличните данни не може да бъде направена оценка). Незабавно се обадете на Вашия лекар, ако след лечението с Eurartesim Ви или детето Ви получат един или повече от следните симптоми: бледа кожа, обща слабост, главоболие, задъхване и ускорено сърцебиене, особено при физическо натоварване, обърканост, замаяност или тъмно оцветена урина.

Други нежелани реакции при възрастни

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

Анемия, главоболие, висока температура, обща слабост.

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души)

Грип, дихателни инфекции, лош апетит или загуба на апетит, замаяност, гърчове (припадъци), кашлица, повръщане, коремни болки, диария, гадене, възпаление или уголемяване на черния дроб, увреждане на чернодробните клетки, отклонения в чернодробните функционални показатели, сърбеж, болка в мускулите или ставите.

Други нежелани реакции при деца

Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

Грип, кашлица, висока температура.

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

Дихателни инфекции, инфекция на ухото, анемия, нарушения на различни видове кръвни клетки (бели кръвни клетки и тромбоцити), лош апетит или загуба на апетит, възпаление на окото, коремни болки, повръщане, диария, кожно възпаление, обрив, обща слабост.

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души)

Нарушения на червените кръвни клетки, прекомерен брой тромбоцити, уголемяване на някои органи (като черен дроб или слезка), подути лимфни възли, гърчове (припадъци), главоболие, неестествени сърдечни тонове (които се чуват от Вашия лекар със слушалка), кръвотечение от носа, секрция от носа, гадене, възпаление на устата, възпаление или уголемяване на черния дроб, жълтеница, отклонения в чернодробните функционални показатели, кожен сърбеж и възпаление, болки по ставите.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Eurartesim

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не приемайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху опаковката след „Годен до:” и „EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да не се съхранява над 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина и влага.

Не използвайте това лекарство, ако забележите, че блистерът е отворен.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Eurartesim

Активните вещества са пипераквинов тетрафосфат и артенимол.

Всяка филмирана таблетка съдържа 160 mg пипераквинов тетрафосфат (под формата на тетрахидрат) и 20 mg артенимол.

Другите съставки са:

Ядро на таблетката: прежелатинизирано нишесте, декстрин, хипромелоза (E464), кроскармелоза натрий, магнезиев стеарат (E572).

Филмово покритие: хипромелоза, титанов диоксид (E171), макрогол 400.

Как изглежда Eurartesim и какво съдържа опаковката

Eurartesim са бели филмирани таблетки, с изпъкнало релефно означение и с делителна черта през средата.

Таблетките от 160 mg/20 mg имат буквите "S" и "T" от едната страна и се предлагат в блистери, съдържащи 3 таблетки.

Притежател на разрешението за употреба

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

Тел: +39 051 6489602
Факс: +39 051 388689
E:mail: regulatorycorporate@alfasigma.com

Производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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

Deutschland

Pharmore GmbH
Tel.: +49 (0) 5451 9690-0

info.nl@alfasigma.com

service@pharmore.de

España

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

Portugal

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

France

Alfasigma France
Tél: +33 1 45 21 02 69
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

Дата на последно преразглеждане на листовката месец ГГГГ

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Листовка: информация за потребителя

Eurartesim 320 mg/40 mg филмирани таблетки

Пипераквинов тетрафосфат (Piperaquine tetraphosphate)/артенимол (artenimol)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

В тази листовка:

1. Какво представлява Eurartesim и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди Вие или Вашето дете да приемете Eurartesim
3. Как да приемате Eurartesim
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Eurartesim
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Eurartesim и за какво се използва

Eurartesim съдържа активните вещества пипераквинов тетрафосфат и артенимол. Използва се за лечение на неусложнена малария, когато използването на лекарство, приемано през устата, е подходящо.

Маларията се причинява от инфекция с паразит, наречен *Plasmodium*, разпространяван чрез ухапване от инфектиран комар. Съществуват различни видове паразити *Plasmodium*. Eurartesim убива паразита *Plasmodium falciparum*.

Лекарството може да се приема от възрастни, юноши, деца и кърмачета на възраст над 6 месеца с тегло 5 килограма или повече.

2. Какво трябва да знаете, преди Вие или Вашето дете да приемете Eurartesim

Не приемайте Eurartesim, ако Вие или Вашето дете:

- сте алергични към активните вещества пипераквинов тетрафосфат или артенимол, или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6);
- имате тежка маларийна инфекция, която е засегнала части на организма като мозъка, белите дробове или бъбреците;
- имате сърдечно заболяване като промяна на ритъма или сърдечната честота или болест на сърцето;
- знаете, че някой член на Вашето семейство (родители, баби и дядовци, братя или сестри) са починали внезапно поради сърдечно заболяване или са родени със сърдечни проблеми;
- страдате от промени в нивата на солите в организма (електролитен дисбаланс);
- приемате други лекарства, които могат да повлияят сърдечния ритъм, например:
 - хинидин, дизопирамид, прокаинамид, амиодарон, дофетилид, ибутилид, хидрохинидин или соталол;

- лекарства, използвани за лечение на депресия като амитриптилин, флуоксетин или сертралин;
- лекарства, използвани за лечение на проблеми с психическото здраве като фенотиазини, сертиндол, султоприд, хлорпромазин, халоперидол, мезоридазин, пимозид или тиоридазин;
- лекарства, използвани за лечение на инфекции. Те включват някои видове лекарства, използвани за лечение на бактериални инфекции (макролиди [като еритромицин или кларитромицин] и флуороквинолони [като моксифлоксацин и спарфлоксацин]), или гъбични инфекции (включително флуконазол и имидазол), а така също пентамидин (използван за лечение на определен вид пневмония) и саквинавир (за лечение на ХИВ);
- антихистамини, използвани за лечение на алергии или възпаление, като терфенадин, астемизол или мизоластин;
- някои лекарства, използвани за лечение на стомашни проблеми, например цизаприд, домперидон или дроперидол;
- други лекарства като винка алкалоиди и арсенов триоксид (използвани за лечение на някои видове рак), бепридил (използван за лечение на стенокардия), дифеманил (използван за лечение на стомашни нарушения), левометадил и метадон (използвани за лечение на лекарствена зависимост) и пробукол (използван за лечение на високи нива на холестерол в кръвта).
- неотдавна (например в рамките на около един месец) сте лекувани за малария с определени лекарства или сте приемали определени лекарства за профилактика на малария. Тези лекарства включват: мефлуквин, халофантрин, лумефантрин, хлороквин или хинин.

Ако нещо от по-горе изброените се отнася за Вас или за Вашето дете, или ако не сте сигурни, уведомете Вашия лекар или фармацевт преди да приемате или давате Eurartesim.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт преди да приемете това лекарство, ако Вие или Вашето дете:

- имате чернодробни или бъбречни заболявания;
- имате маларийна инфекция, предизвикана от паразит, различен от *Plasmodium falciparum*;
- приемате или сте приемали някакви други лекарства за лечение на малария (различни от споменатите по-горе);
- сте в първия триместър на бременността или кърмите (вижте по-долу);
- сте жена, сте в старческа възраст (над 65 години) или повръщате;
- приемате определени други лекарства, които биха могли да доведат до възможни метаболитни взаимодействия. Примери са дадени в раздел „Други лекарства и Eurartesim“;
- ако след лечение с Eurartesim маларийната инфекция възниква отново многократно или не е излекувана, Вашият лекар може да Ви предпише друго лекарство.

Ако не сте сигурни за нещо от гореизброените, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Говорете с Вашия лекар, ако след лечението се появят специфични симптоми на тежки нежелани реакции: бледа кожа, обща слабост, главоболие, задух и учестено сърцебиене; особено при физическо натоварване, обърканост, замаяност или тъмно оцветена урина (за подробности вижте точка 4).

Деца

Това лекарство не трябва да се дава на кърмачета на възраст под 6 месеца или с тегло под 5 kg.

Други лекарства и Eurartesim

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако Вие или Вашето дете приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Някои лекарства могат да повлияят върху начина, по който действа Eurartesim и Вашият лекар може да прецени, че Eurartesim не е

подходящ, или че са необходими допълнителни прегледи, докато Вие или Вашето дете приемате лекарствата, които биха могли да доведат до евентуални взаимодействия. По-долу са дадени примери (но има и някои други):

- някои лекарства, използвани за лечение на висок холестерол в кръвта (например аторвастатин, ловастатин, симвастатин)
- лекарства, използвани за лечение на хипертония и сърдечни проблеми (например дилтиазем, нифедипин, нитрендипин, верапамил, фелодипин, амлодипин)
- някои лекарства, използвани за лечение на ХИВ (антиретровирусни лекарства): ХИВ-протеазни инхибитори (например атазанавир, дарунавир, индинавир, лопинавир, ритонавир), нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (например ефавиренц, невирапин)
- някои лекарства, използвани за лечение на бактериални инфекции (например телитромицин, рифампицин, дапзон)
- лекарства, използвани да Ви помогнат да заспите: бензодиазепини (например мидазолам, триазолам, диазепам, алпразолам, залеплон, золпидем)
- лекарства, използвани за предотвратяване/лечение на епилептични припадъци: барбитурати (например фенобарбитал), карбамазепин или фенитоин
- лекарства, използвани след трансплантация на орган и при автоимунни заболявания (например циклоспорин, такролимус)
- полови хормони, включително съдържащите се и в хормоналните противозачатъчни средства (например гестоден, прогестерон, естрадиол), тестостерон
- глюкокортикоиди (хидрокортизон, дексаметазон)
- омепразол (използван за лечение на заболявания, свързани с образуване на стомашна киселина)
- парацетамол (използван за лечение на болка и висока температура)
- теофилин (използван за подобряване на преминаването на въздуха през бронхите)
- нефазодон (използван за лечение на депресия)
- апрепитант (използван за лечение на гадене)
- някои газове (например енфлуран, халотан и изофлуран), използвани за поставяне на обща упойка.

Eurartesim с храна и напитки

Вие трябва да приемате таблетките Eurartesim само с вода.

Не трябва да приемате Eurartesim със сок от грейпфрут поради възможни взаимодействия.

Бременност и кърмене

Информирайте Вашия лекар, ако сте в 1^{ия} триместър на бременността, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност или ако кърмите. Въз основа на данните при животни се предполага, че Eurartesim уврежда нероденото дете, когато се използва през първите три месеца на бременността. Следователно Eurartesim не трябва да се използва през първия триместър на бременността, ако Вашият лекар може да Ви предпише алтернативно лекарство. Ако установите, че сте бременна в рамките на един месец след приемане на Eurartesim, моля, информирайте Вашия лекар. Експозицията на бременни жени през 2^{ия} и 3^{ия} триместър не се свързва с увреждане за нероденото дете. Ако Eurartesim е по-подходящ за бременна жена, отколкото други комбинирани терапии на базата на артемизинин с по-висок диапазон на опита (или сулфадоксин–пириметамин), Eurartesim може да се използва през 2^{ия} и 3^{ия} триместър.

Вие не трябва да кърмите детето си, докато приемате това лекарство, тъй като лекарството може да премине чрез кърмата във Вашето бебе.

Ако приемате добавки от фолиева киселина за профилактика на вродени дефекти на невралната тръба, можете да продължите да ги приемате едновременно с Eurartesim.

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на което и да е лекарство по време на бременност или кърмене.

Шофиране и работа с машини

Вие можете да шофирате или да използвате машини след употреба на Eurartesim, веднага след като се възстановите от Вашето заболяване.

3. Как да приемате Eurartesim

Винаги приемайте Eurartesim точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Вие или Вашето дете трябва да приемате това лекарство на празен стомах. Вие или Вашето дете трябва да приемате всяка доза не по-малко от 3 часа след последния прием на храна, като храна не трябва да се приема 3 часа след приема на всяка доза Eurartesim. Вие или Вашето дете можете да пиете вода по всяко време.

Ако Ви е трудно да преглътнете таблетките, можете да ги разтрошите и смесите с вода. Изпийте сместа незабавно.

Един курс Eurartesim продължава три последователни дни. Приемайте всеки ден по една доза. Трябва да се опитате да приемате дозата почти по едно и също време всеки от трите дни.

Дневната доза зависи от **телесното тегло** на пациента. Вашият лекар трябва да Ви е предписал доза, която е подходяща за Вашето тегло или за теглото на Вашето дете, както следва:

Телесно тегло (kg)	Дневна доза (mg)	Общ брой таблетки за лечението
5 до под 7	Половин таблетка 160 mg/20 mg на ден	1,5 таблетка
7 до под 13	Една таблетка 160 mg/20 mg на ден	3 таблетки
13 до под 24	Една таблетка 320 mg/40 mg на ден	3 таблетки
24 до под 36	Две таблетки 320 mg/40 mg на ден	6 таблетки
36 до под 75	Три таблетки 320 mg/40 mg на ден	9 таблетки
>75	Четири таблетки 320 mg/40 mg на ден	12 таблетки

Повръщане при прием на това лекарство

Ако това настъпи в рамките на:

- 30 минути от приема на Eurartesim, цялата доза трябва да се приеме отново.
- 31-60 минути, половината доза трябва да се приеме отново.

Ако Вие или Вашето дете повърнете и втората доза, не приемайте и не давайте на Вашето дете друга доза. Свържете се незабавно с Вашия лекар, за да получите алтернативно лечение за малария.

Прием на това лекарство при възобновяване на маларийната инфекция

- Ако Вие или Вашето дете получите нов пристъп на малария, можете да приемете втори курс Eurartesim в рамките на една година, ако Вашият лекар смята, че това е подходящо лечение. Вие или Вашето дете не трябва да приемате повече от два курса в рамките на една година. Ако това се случи, говорете с Вашия лекар. Вие или Вашето дете не трябва да приемате втори курс Eurartesim в рамките на 2 месеца след първия курс.
- Ако Вие или Вашето дете сте инфектирани повече от два пъти за една година, Вашият лекар ще Ви предпише алтернативно лечение.

Ако Вие или Вашето дете сте приели повече от необходимата доза Eurartesim

Ако Вие или Вашето дете приемете повече от препоръчаната доза, кажете на Вашия лекар. Вашият лекар може да предложи специално проследяване на Вашето дете, защото дози, по-високи от препоръчаните, могат да имат нежелани тежки въздействия върху сърцето (вижте също точка 4).

Ако Вие или Вашето дете сте пропуснали да приемете Eurartesim

Ако Вие или Вашето дете сте пропуснали да приемете втората доза от Eurartesim в определения час, приемете я веднага, щом си спомните. След това приемете третата (последна) доза приблизително 24 часа след втората доза. Ако Вие или Вашето дете пропуснете да приемете третата (последна) доза в определения час, приемете я веднага, щом си спомните. Никога не приемайте повече от една доза в един и същ ден, за да компенсирате пропуснатата доза. Ако не сте сигурни за нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Ако Вие или Вашето дете сте спрели приема на Eurartesim

За да може лекарството да действа ефективно, Вие или Вашето дете трябва да приемате таблетките както е указано и трябва да завършите 3-дневния курс на лечението. Ако Вие или Вашето дете не сте в състояние да направите това, говорете с Вашия лекар или фармацевт.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Повечето реакции не са тежки и нормално отшумяват в рамките на няколко дни или седмици след лечението.

Сърдечни проблеми

Сърдечно нарушение, наречено удължаване на QT интервала може да възникне, докато се приема Eurartesim и в продължение на няколко дни след приемане на последната доза. Това може да причини животозастрашаващо нарушение на сърдечния ритъм. Други нарушения на сърдечния ритъм със симптоми като ускорен сърдечен ритъм (тахикардия) и силни сърдечни удари, които може да бъдат забързани или неравномерни (сърцебиене), се наблюдават при възрастни и деца. Честотата на тези нежелани реакции е „чести“ (може да засегнат до 1 на 10 души).

Освен това при възрастни се наблюдава неравномерна (синусова аритмия) или забавена сърдечна дейност (брадикардия). Честотата на тези нежелани реакции е „нечести“ (може да засегнат до 1 на 100 души).

Ако забележите нещо различно във Вашия сърдечен ритъм или ритъма на детето Ви или ако имате симптоми (като сърцебиене или неравномерен сърдечен пулс), трябва да се свържете с Вашия лекар колкото е възможно по-скоро и преди времето за следващата доза.

Вашият лекар може да направи електрически запис на сърцето (електрокардиограма, ЕКГ) по време на Вашето лечение или лечението на детето Ви и след приемане на последната доза. Вашият лекар ще Ви каже кога ще се направи това изследване.

Понякога след лечението на малария може да се появи проблем с червените кръвни клетки, наречен хемолитична анемия. Това състояние може да се забави и може да се появи до един месец след употребата на Eurartesim (хемолитична анемия със забавено начало). В повечето случаи анемията отшумява без специфично лечение, но понякога, в тежки случаи, може да се наложи кръвопреливане. Вашият лекар ще извършва редовни кръвни изследвания. Ако се предполага, че липсата на червени кръвни клетки се дължи на имунната Ви система (автоимунна хемолитична анемия), тези изследвания може да включват директен антиглобулинов тест, за да се определи дали е необходимо лечение, напр. с кортикостероиди.

Честотата на тези нежелани реакции не е известна (от наличните данни не може да бъде направена оценка). Незабавно се обадете на Вашия лекар, ако след лечението с Eurartesim Вие или детето Ви получите един или повече от следните симптоми: бледа кожа, обща слабост, главоболие, задъхване и ускорено сърцебиене, особено при физическо натоварване, обърканост, замаяност или тъмно оцветена урина.

Други нежелани реакции при възрастни

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

Анемия, главоболие, висока температура, обща слабост.

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души)

Грип, дихателни инфекции, лош апетит или загуба на апетит, замаяност, гърчове (припадъци), кашлица, повръщане, коремни болки, диария, гадене, възпаление или уголемяване на черния дроб, увреждане на чернодробните клетки, отклонения в чернодробните функционални показатели, сърбеж, болка в мускулите или ставите.

Други нежелани реакции при деца

Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

Грип, кашлица, висока температура.

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

Дихателни инфекции, инфекция на ухото, анемия, нарушения на различни видове кръвни клетки (бели кръвни клетки и тромбоцити), лош апетит или загуба на апетит, възпаление на окото, коремни болки, повръщане, диария, кожно възпаление, обрив, обща слабост.

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души)

Нарушения на червените кръвни клетки, прекомерен брой тромбоцити, уголемяване на някои органи (като черен дроб или слезка), подути лимфни възли, гърчове (припадъци), главоболие, неестествени сърдечни тонове (които се чуват от Вашия лекар със слушалка), кръвотечение от носа, секрция от носа, гадене, възпаление на устата, възпаление или уголемяване на черния дроб, жълтеница, отклонения в чернодробните функционални показатели, кожен сърбеж и възпаление, болки по ставите.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Eurartesim

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не приемайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху опаковката след „Годен до:” и „EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да не се съхранява над 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина и влага.

Не използвайте това лекарство, ако забележите, че блистерът е отворен.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Eurartesim

Активните вещества са пипераквинов тетрафосфат и артенимол.

Всяка филмирана таблетка съдържа 320 mg пипераквинов тетрафосфат (под формата на тетрахидрат) и 40 mg артенимол.

Другите съставки са:

Ядро на таблетката: прежелатинизирано нишесте, декстрин, хипромелоза (E464), кроскармелоза натрий, магнезиев стеарат (E572).

Филмово покритие: хипромелоза, титанов диоксид (E171), макрогол 400.

Как изглежда Eurartesim и какво съдържа опаковката

Eurartesim са бели филмирани таблетки, с изпъкнало релефно означение и с делителна черта през средата.

Таблетките от 320 mg/40 mg имат две буквата “σ” от едната страна и се предлагат в блистери, съдържащи 3, 6, 9, 12, 270 или 300 таблетки.

Притежател на разрешението за употреба

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

Тел: +39 051 6489602
Факс: +39 06 91394032
E:mail: regulatorycorporate@alfasigma.com

Производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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

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

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

España

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

Portugal

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

France

Alfasigma France
Tél: +33 1 45 21 02 69
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, Itaalia, Włochy, Italija, Ítalía, taliansko, Itālija

Тел/Tel/Tlf/Sími/Puh:

+39 051 6489602

regulatorycorporate@alfasigma.com

Дата на последно преразглеждане на листовката месец ГГГГ

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ IV

НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ И ОСНОВАНИЯ ЗА ПРОМЯНА НА УСЛОВИЯТА НА РАЗРЕШЕНИЕТО(ЯТА) ЗА УПОТРЕБА

Научни заключения

Предвид оценъния доклад на PRAC относно ПАДБ за артенимол/пипераквинов тетрафосфат, научните заключения на CHMP са, както следва:

Въз основа на наличните данни за хепатоцелуларно увреждане от спонтанни съобщения при възрастни, включващи в някои случаи близка времева връзка, изчезване на нежеланата реакция след спиране на лекарството (positive de-challenge), PRAC счита, че причинно-следствена връзка между артенимол/пипераквинов тетрафосфат и хепатоцелуларно увреждане най-малкото е възможно да съществува. PRAC заключава, че продуктовата информация на продуктите, съдържащи артенимол/пипераквин тетрафосфат трябва да бъде съответно изменена.

CHMP се съгласява с научните заключения на PRAC.

Основания за промяната на условията на разрешението(ята) за употреба

Въз основа на научните заключения за артенимол/пипераквинов тетрафосфат CHMP счита, че съотношението полза/риск за лекарствения(ите) продукт(и), съдържащ(и) артенимол/пипераквинов тетрафосфат, е непроменено с предложените промени в продуктовата информация.

CHMP препоръчва промяна на условията на разрешението(ята) за употреба.