

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Eurartesim 160 mg/20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 160 mg τετραφωσφορικής πιπερακίνης (ως τετραϋδρική, PQP) και 20 mg αρτενιμόλης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

Λευκό, επίμηκες, αμφίκυρτο, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (διάσταση 11,5 x 5,5 mm / πάχος 4,4 mm) με μία διαχωριστική γραμμή και φέρει εγχάρακτη ένδειξη στη μία πλευρά με τα γράμματα “S” και “T”.

Το δισκίο μπορεί να διαχωριστεί σε δύο ίσες δόσεις.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Eurartesim ενδείκνυται για τη θεραπεία μη επιπλεγμένων περιπτώσεων ελονοσίας οφειλόμενης στο *Plasmodium falciparum* σε ενήλικες, εφήβους, παιδιά και βρέφη ηλικίας 6 μηνών και άνω και βάρους 5 κιλών ή περισσότερο.

Θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι επίσημες οδηγίες για την κατάλληλη χρήση ανθελνοσιακών φαρμακευτικών προϊόντων, καθώς και οι πληροφορίες για τον επιπολασμό της αντίστασης στην αρτενιμόλη/πιπερακίνη στη γεωγραφική περιοχή όπου προκλήθηκε η λοίμωξη (βλ. παράγραφο 4.4).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Το Eurartesim θα πρέπει να χορηγηθεί σε τρεις διαδοχικές ημέρες για ένα σύνολο τριών δόσεων που λαμβάνονται την ίδια ώρα κάθε ημέρα.

Η δόση θα πρέπει να βασίζεται στο σωματικό βάρος όπως παρουσιάζεται στον παρακάτω πίνακα.

Σωματικό βάρος (κιλά)	Ημερήσια δόση (mg)		Περιεκτικότητα του δισκίου και αριθμός δισκίων ανά δόση
	PQP	Αρτενιμόλη	
5 έως <7	80	10	½ δισκίο 160 mg / 20 mg
7 έως <13	160	20	1 δισκίο 160 mg / 20 mg
13 έως <24	320	40	1 δισκίο 320 mg / 40 mg
24 έως <36	640	80	2 δισκία 320 mg / 40 mg
36 έως <75	960	120	3 δισκία 320 mg / 40 mg
> 75*	1.280	160	4 δισκία 320 mg / 40 mg

* βλ. παράγραφο 5.1

Εάν ένας ασθενής κάνει εμετό εντός 30 λεπτών από τη λήψη Eurartesim, θα πρέπει να επαναχορηγηθεί η πλήρης δόση. Εάν ένας ασθενής κάνει εμετό εντός 30-60 λεπτών, θα πρέπει να επαναχορηγηθεί η μισή δόση. Η επαναχορήγηση δόσης Eurartesim δε θα πρέπει να επιχειρηθεί πάνω από μία φορά. Εάν και η δεύτερη δόση αποβληθεί με εμετό, θα πρέπει να χορηγηθεί εναλλακτική ανθελονοσιακή θεραπεία.

Σε περίπτωση παράλειψης μιας δόσης, αυτή θα πρέπει να ληφθεί αμέσως μόλις γίνει αντιληπτή η παράλειψη και κατόπιν το συνιστώμενο θεραπευτικό σχήμα θα πρέπει να συνεχιστεί έως ότου ολοκληρωθεί ο πλήρης κύκλος θεραπείας.

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με ένα δεύτερο κύκλο θεραπείας.

Δεν μπορούν να δοθούν πάνω από δύο κύκλοι Eurartesim εντός μιας περιόδου 12 μηνών (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.3).

Δεν θα πρέπει να δοθεί ένας δεύτερος κύκλος Eurartesim εντός 2 μηνών μετά τον πρώτο κύκλο λόγω της μακράς ημιζωής απομάκρυνσης της πιπερακίνης (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Στις κλινικές μελέτες με το Eurartesim δεν περιλήφθηκαν ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω, επομένως δεν μπορούν να γίνουν δοσολογικές συστάσεις. Λαμβάνοντας υπόψη την πιθανότητα σχετιζόμενης με την ηλικία μείωσης της ηπατικής και νεφρικής λειτουργίας, καθώς και την πιθανότητα καρδιακών διαταραχών (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4), απαιτείται προσοχή όταν χορηγείται το προϊόν σε ηλικιωμένους.

Ηπατική και νεφρική δυσλειτουργία

Το Eurartesim δεν έχει αξιολογηθεί σε άτομα με μέτρια ή σοβαρή νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια. Επομένως, απαιτείται προσοχή κατά τη χορήγηση Eurartesim σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Eurartesim σε βρέφη ηλικίας κάτω των 6 μηνών και βάρους κάτω των 5 κιλών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για αυτούς τους παιδιατρικούς ασθενείς.

Τρόπος χορήγησης

Το Eurartesim θα πρέπει να λαμβάνεται από του στόματος με νερό και χωρίς τροφή. Κάθε δόση θα πρέπει να λαμβάνεται τουλάχιστον 3 ώρες μετά την τελευταία πρόσληψη τροφής. Δεν θα πρέπει να λαμβάνεται τροφή για τουλάχιστον 3 ώρες μετά από κάθε δόση.

Για ασθενείς που δεν είναι σε θέση να καταπιούν τα δισκία, όπως τα βρέφη και τα μικρά παιδιά, το Eurartesim μπορεί να συνθλιβεί και να αναμιχθεί με νερό. Το μίγμα θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως μετά την προετοιμασία.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαίσθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Σοβαρή ελονοσία σύμφωνα με τον ορισμό του Π.Ο.Υ.
- Οικογενειακό ιστορικό αιφνίδιου θανάτου ή συγγενούς παράτασης του διαστήματος QTc.
- Γνωστή συγγενής παράταση του διαστήματος QTc ή οποιαδήποτε κλινική παθολογική κατάσταση που είναι γνωστό ότι παρατείνει το διάστημα QTc.
- Ιστορικό συμπτωματικών καρδιακών αρρυθμιών ή κλινικά συναφή βραδυκαρδία.
- Οποιοσδήποτε καρδιακές παθήσεις που προδιαθέτουν για αρρυθμία, όπως σοβαρή υπέρταση, αριστερή κοιλιακή υπερτροφία (συμπεριλαμβανομένης υπερτροφικής μυοκαρδιοπάθειας) ή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια που συνοδεύεται από μειωμένο κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας.
- Ηλεκτρολυτικές διαταραχές, ιδιαιτέρως υποκαλιαιμία, υπασβεστιαϊμία ή υπομαγνησισαϊμία.
- Λήψη φαρμακευτικών προϊόντων που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QTc. Αυτά περιλαμβάνουν (μεταξύ άλλων) τα εξής:
 - Αντιαρρυθμικά (π.χ. αμιοδαρόνη, δισοπυραμίδη, δοφετιλίδη, ιβουτιλίδη, προκαϊναμίδη, κινιδίνη, υδροκινιδίνη, στοταλόλη).
 - Νευροληπτικά (π.χ. φαινοθειαζίνες, σερτινδόλη, σουλτοπρίδη, χλωροπρομαζίνη, αλοπεριδόλη, μεσοριδαζίνη, πιμοζίδη ή θειοριδαζίνη) και αντικαταθλιπτικά φαρμακευτικά προϊόντα.
 - Ορισμένα αντιμικροβιακά φαρμακευτικά προϊόντα που περιλαμβάνουν φαρμακευτικά προϊόντα των ακόλουθων κατηγοριών:
 - μακρολίδια (π.χ. ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη),
 - φθοριοκινολόνες (π.χ. μοξιφλοξασίνη, σπαρφλοξαίνη),
 - τριαζολικά και ιμιδαζολικά αντιμυκητιασικά φαρμακευτικά προϊόντα,
 - καθώς και πενταμιδίνη και σακιναβίρη.
 - Ορισμένα μη κατασταλτικά αντισταμινικά (π.χ. τερφεναδίνη, αστεμιζόλη, μιζολαστίνη).
 - Σιζαπρίδη, δροπεριδόλη, δομπεριδόνη, βεπριδίνη, διφαιμανίνη, προβουκόλη, λεβομεθαδύλη, μεθαδόνη, αλκαλοειδή της βίνκα, τριοξείδιο του αρσενικού.
- Πρόσφατη θεραπεία με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QTc, τα οποία μπορεί να είναι ακόμα στην κυκλοφορία κατά τη στιγμή της έναρξης της θεραπείας με Eurartesim (π.χ. μεφλοκίνη, αλοφαντρίνη, λουμεφαντρίνη, χλωροκίνη, κινίνη και άλλα ανθελονοσιακά φαρμακευτικά προϊόντα) λαμβάνοντας υπόψη το χρόνο ημιζωής απομάκρυνσής τους.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Το Eurartesim δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της σοβαρής ελονοσίας από πλασμώδιο το ημισεληνοειδές (βλ. παράγραφο 4.3) και, λόγω ανεπαρκών δεδομένων, δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ελονοσίας που οφείλεται σε *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae* ή *Plasmodium ovale*.

Ο μεγάλος χρόνος ημιζωής της πιπερακίνης (περίπου 22 ημέρες) θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη στην περίπτωση που ξεκινήσει θεραπεία με έναν άλλο ανθελονοσιακό παράγοντα λόγω της αστοχίας της θεραπείας ή μιας νέας λοίμωξης ελονοσίας (βλ. παρακάτω και παραγράφους 4.3 και 4.5).

Η πιπερακίνη είναι ένας ήπιος αναστολέας του CYP3A4. Συνιστάται προσοχή κατά τη συγχορήγηση Eurartesim με φαρμακευτικά προϊόντα που παρουσιάζουν ποικίλες εικόνες αναστολής, επαγωγής ή ανταγωνισμού για το CYP3A4, διότι οι θεραπευτικές ή / και τοξικές επιδράσεις μερικών συγχωρηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων θα μπορούσαν να μεταβληθούν.

Η πιπερακίνη είναι επίσης υπόστρωμα του CYP3A4. Παρατηρήθηκε μια μέτρια αύξηση των συγκεντρώσεων της πιπερακίνης στο πλάσμα (< 2 φορές) όταν συγχωρηγήθηκε με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4, με αποτέλεσμα επιδείνωση της επίδρασης στην παράταση του QTc (βλ. παράγραφο 4.5).

Η έκθεση σε πιπερακίνη μπορεί επίσης να αυξηθεί όταν συγχωρηγείται με ήπιους ή μέτριους αναστολείς του CYP3A4 (π.χ. από του στόματος αντισυλληπτικά). Επομένως, προσοχή θα πρέπει να ασκείται όταν το Eurartesim συγχωρηγείται με οποιοδήποτε αναστολέα του CYP3A4 και θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο παρακολούθησης του ΗΚΓ.

Ελλείψει δεδομένων φαρμακοκινητικής (PK) πολλαπλών δόσεων για την πιπερακίνη, θα πρέπει να αποθαρρύνεται η χορήγηση οποιονδήποτε ισχυρών αναστολέων του CYP3A4 μετά την έναρξη (δηλ., την πρώτη δόση) του Eurartesim (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.2).

Το Eurartesim δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια του 1^{ου} τριμήνου της κύησης σε περίπτωση που υπάρχουν διαθέσιμα άλλα κατάλληλα και αποτελεσματικά ανθελονοσιακά (βλ. παράγραφο 4.6).

Απουσία στοιχείων μελετών καρκινογένεσης και λόγω της έλλειψης κλινικής εμπειρίας με επαναλαμβανόμενους κύκλους θεραπείας στον άνθρωπο, δεν θα πρέπει να δοθούν πάνω από δύο κύκλοι Eurartesim σε μία περίοδο διάρκειας 12 μηνών (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.3).

Επιδράσεις στην καρδιακή επαναπόλωση

Σε κλινικές δοκιμές με Eurartesim, ελήφθησαν περιορισμένα ΗΚΓ τα κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Αυτά κατέδειξαν ότι παράταση του QTc εμφανίστηκε συχνότερα και σε μεγαλύτερη έκταση σε συσχέτιση με τη θεραπεία με Eurartesim έναντι των συγκριτών (βλ. παράγραφο 5.1 για λεπτομέρειες σχετικά με τους συγκριτές). Η ανάλυση των καρδιακών ανεπιθύμητων ενεργειών σε αυτές τις κλινικές δοκιμές κατέδειξε ότι αυτές αναφέρθηκαν πιο συχνά σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Eurartesim σε σχέση με εκείνους που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ανθελονοσιακά φάρμακα σύγκρισης (βλ. παράγραφο 4.8). Πριν από την τρίτη δόση του Eurartesim, σε μία από τις δύο μελέτες Φάσης III, 3/767 ασθενείς (0,4%) αναφέρθηκε ότι είχαν τιμή QTcF > 500 ms έναντι κανενός στην ομάδα συγκριτών.

Η δυνατότητα παράτασης του διαστήματος QTc από το Eurartesim διερευνήθηκε σε παράλληλες ομάδες υγιών εθελοντών, οι οποίοι έλαβαν κάθε δόση με γεύματα υψηλών (~1000 Kcal) ή χαμηλών (~400 Kcal) λιπών/θερμίδων ή σε συνθήκες νηστείας. Σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, οι μέγιστες μέσες αυξήσεις σε QTcF την Ημέρα 3 της χορήγησης δόσης Eurartesim ήταν 45,2, 35,5 και 21,0 msec, υπό τις αντίστοιχες δοσολογικές συνθήκες. Η παράταση του QTcF που παρατηρήθηκε σε συνθήκες νηστείας διήρκεσε μεταξύ 4 και 11 ωρών μετά την τελευταία χορήγηση δόσης την Ημέρα 3. Η μέση παράταση του QTcF σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο μειώθηκε στα 11,8 msec σε 24 ώρες και στα 7,5 msec σε 48 ώρες. Κανένα υγιές άτομο στο οποίο χορηγήθηκε δόση σε συνθήκες

νηστείας δεν παρουσίασε QTcF πάνω από 480 msec, ή μια αύξηση πάνω από τη βασική γραμμή μεγαλύτερη από 60 msec. Ο αριθμός των ατόμων με QTcF πάνω από 480 msec μετά τη χορήγηση δόσης με γεύματα χαμηλού λίπους ήταν 3/64, ενώ 10/64 είχαν τιμές QTcF πάνω από αυτόν τον ουδό μετά τη χορήγηση δόσης με γεύματα υψηλού λίπους. Κανένα άτομο δεν είχε τιμή QTcF πάνω από 500 msec σε οποιαδήποτε από τις δοσολογικές συνθήκες.

Κατά τη θεραπεία με Eurartesim θα πρέπει να λαμβάνεται όσο γίνεται πιο γρήγορα ένα ΗΚΓ και θα πρέπει να εφαρμόζεται παρακολούθηση με ΗΚΓ σε ασθενείς που ενδέχεται να έχουν υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης αρρυθμίας σε συσχέτιση με παράταση του QTc (βλ. παρακάτω).

Όταν είναι κλινικά κατάλληλο, θα πρέπει να εξετάζεται η λήψη ΗΚΓτος από όλους τους ασθενείς πριν από τη λήψη της τελευταίας από τις τρεις ημερήσιες δόσεις και περίπου 4-6 ώρες μετά την τελευταία δόση, επειδή ο κίνδυνος παράτασης του διαστήματος QTc ενδέχεται να είναι μεγαλύτερος κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου (βλ. παράγραφο 5.2). Διαστήματα QTc πάνω από 500 ms σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο δυνητικώς απειλητικών για τη ζωή κοιλιακών ταχυαρρυθμιών.

Επομένως για ασθενείς που βρίσκονται να έχουν μια παράταση σε αυτόν το βαθμό θα πρέπει να γίνεται παρακολούθηση ΗΚΓτος κατά τις επόμενες 24-48 ώρες. Αυτοί οι ασθενείς δεν θα πρέπει να λάβουν άλλη δόση Eurartesim και θα πρέπει να ξεκινάει εναλλακτική ανθελονοσιακή θεραπεία.

Σε σύγκριση με τους ενήλικους άντρες, οι γυναίκες ασθενείς και οι ηλικιωμένοι ασθενείς έχουν μεγαλύτερα διαστήματα QTc. Ως εκ τούτου, μπορεί να είναι πιο ευαίσθητοι στις επιδράσεις των φαρμάκων που παρατείνουν το QTc όπως το Eurartesim και επομένως απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή.

Όψιμη αιμολυτική αναιμία

Όψιμη αιμολυτική αναιμία έχει παρατηρηθεί έως και έναν μήνα μετά τη χρήση ενδοφλέβιας αρτεσουνάτης και από στόματος θεραπείας συνδυασμού με βάση την αρτεμισινίνη (ACT), συμπεριλαμβανομένου του Eurartesim, η οποία κάποιες φορές ήταν αρκετά βαριά ώστε να απαιτεί μετάγγιση. Στους παράγοντες κινδύνου μπορεί να περιλαμβάνονται η νεαρή ηλικία (παιδιά ηλικίας κάτω των 5 ετών) και η προηγούμενη θεραπεία με ενδοφλέβια αρτεσουνάτη.

Στους ασθενείς και τους φροντιστές θα πρέπει να συνιστάται να επαγρυπνούν για σημεία και συμπτώματα μεταθεραπευτικής αιμόλυσης, όπως ωχρότητα, ίκτερο, σκουρόχρωμα ούρα, πυρετό, κόπωση, λαχάνιασμα, ζάλη και σύγχυση.

Επίσης, καθώς ένα υποσύνολο των ασθενών με όψιμη αιμολυτική αναιμία μετά τη χορήγηση του Eurartesim εμφανίζει ενδείξεις αυτοάνοσης αιμολυτικής αναιμίας, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο δοκιμασίας άμεσης αντισφαιρίνης, για να προσδιοριστεί το εάν χρειάζεται θεραπεία, π.χ. με κορτικοστεροειδή.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Συνιστάται ιδιαίτερη προσοχή σε μικρά παιδιά εάν κάνουν εμετό, διότι είναι πιθανό να αναπτύξουν ηλεκτρολυτικές διαταραχές. Αυτές μπορεί να αυξήσουν την επίδραση παράτασης του QTc του Eurartesim (βλ. παράγραφο 4.3).

Ηπατική και νεφρική δυσλειτουργία

Το Eurartesim δεν έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια (βλ. παράγραφο 4.2). Λόγω της πιθανότητας εμφάνισης υψηλότερων συγκεντρώσεων πιπερακίνης στο πλάσμα, συνιστάται προσοχή εάν χορηγείται Eurartesim σε ασθενείς με ίκτερο ή / και με μέτρια ή σοβαρή νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια και συνιστάται παρακολούθηση ΗΚΓτος και καλίου του αίματος.

Φαρμακευτική αντίσταση ανά γεωγραφική περιοχή

Τα πρότυπα φαρμακευτικής αντίστασης του *P. falciparum* ενδέχεται να ποικίλουν μεταξύ των γεωγραφικών περιοχών. Αυξημένη αντίσταση του *P. falciparum* στις αρτεμισινίνες ή/και την πιπερακίνη έχει αναφερθεί, κατά κύριο λόγο, στη νοτιοανατολική Ασία. Σε περίπτωση αποδεδειγμένων ή πιθανολογούμενων υποτροπιάζουσών λοιμώξεων ελονοσίας μετά τη θεραπεία με

αρτενιμόλη/πιπερακίνη, οι ασθενείς θα πρέπει να υποβάλλονται σε θεραπεία με άλλο ανθελονοσιακό φάρμακο.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Το Eurartesim αντενδείκνυται σε ασθενείς που λαμβάνουν ήδη άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QTc λόγω του κινδύνου φαρμακοδυναμικής αλληλεπίδρασης που οδηγεί σε προσθετική επίδραση στο διάστημα QTc (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

Έχει πραγματοποιηθεί ένας περιορισμένος αριθμός φαρμακοκινητικών μελετών αλληλεπιδράσεων φαρμάκου-φαρμάκου με Eurartesim σε υγιή ενήλικα άτομα. Επομένως, η αξιολόγηση της δυνατότητας αλληλεπιδράσεων φαρμάκου-φαρμάκου βασίζεται σε μελέτες είτε *in vivo* είτε *in vitro*.

Επίδραση του Eurartesim σε συγχωρηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα

Η πιπερακίνη μεταβολίζεται από το CYP3A4 και είναι επίσης ένας αναστολέας αυτού του ενζύμου. Η ταυτόχρονη χορήγηση από του στόματος Eurartesim με από του στόματος μιδαζολάμη των 7,5 mg, ένα δοκιμαστικό υπόστρωμα του CYP3A4, οδήγησε σε μια μέτρια αύξηση (≤ 2 φορές) στη μιδαζολάμη και τις εκθέσεις των μεταβολιτών της σε υγιή ενήλικα άτομα. Αυτή η ανασταλτική δράση δεν ήταν πια εμφανής μία εβδομάδα μετά την τελευταία χορήγηση του Eurartesim. Επομένως, ιδιαίτερη προσοχή θα πρέπει να δοθεί όταν φαρμακευτικά προϊόντα που έχουν στενό θεραπευτικό δείκτη (π.χ. αντιρετροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα και κυκλοσπορίνη) συγχωρηγούνται με το Eurartesim.

Από δεδομένα *in vitro*, η πιπερακίνη υποβάλλεται σε χαμηλό επίπεδο μεταβολισμού από το CYP2C19 και είναι επίσης ένας αναστολέας αυτού του ενζύμου. Υπάρχει η δυνατότητα για μείωση του ρυθμού του μεταβολισμού άλλων υποστρωμάτων αυτού του ενζύμου, όπως η ομεπραζόλη, με επακόλουθη αύξηση της συγκεντρώσεώς τους στο πλάσμα και επομένως της τοξικότητάς τους.

Η πιπερακίνη έχει τη δυνατότητα να αυξήσει το ρυθμό μεταβολισμού των υποστρωμάτων του CYP2E1 με αποτέλεσμα τη μείωση των συγκεντρώσεων στο πλάσμα των υποστρωμάτων όπως η παρακεταμόλη ή η θεοφυλλίνη και τα αέρια αναισθητικά ενφλουράνιο, αλοθάνιο και ισοφλουράνιο. Η κύρια συνέπεια αυτής της αλληλεπίδρασης θα μπορούσε να είναι μια μείωση της αποτελεσματικότητας των συγχωρηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων.

Η χορήγηση αρτενιμόλης μπορεί να οδηγήσει σε ελαφρά μείωση της δραστηριότητας του CYP1A2. Συνιστάται επομένως προσοχή όταν το Eurartesim συγχωρηγείται με φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από αυτό το ένζυμο και που έχουν ένα στενό θεραπευτικό δείκτη, όπως η θεοφυλλίνη. Οποιοσδήποτε επιδράσεις είναι απίθανο να επιμείνουν πέραν των 24 ωρών μετά από την τελευταία λήψη αρτενιμόλης.

Επίδραση των συγχωρηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων στο Eurartesim

Η πιπερακίνη μεταβολίζεται από το CYP3A4 *in vitro*. Η ταυτόχρονη χορήγηση εφάπαξ δόσης από του στόματος κλαριθρομυκίνης (ενός ισχυρού δοκιμαστικού αναστολέα του CYP3A4) με εφάπαξ δόση από του στόματος Eurartesim οδήγησε σε μια μέτρια αύξηση (≤ 2 φορές) στην έκθεση σε πιπερακίνη σε υγιή ενήλικα άτομα. Αυτή η αύξηση της έκθεσης στον ανθελονοσιακό συνδυασμό μπορεί να οδηγήσει στην επιδείνωση της επίδρασης στο QTc (βλ. παράγραφο 4.4). Επομένως, απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή εάν το Eurartesim χορηγείται σε ασθενείς που λαμβάνουν ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 (π.χ. μερικοί αναστολείς πρωτεάσης του HIV [αταζαναβίρη, δαρουναβίρη, ινδιναβίρη, λοπιναβίρη, ριτοναβίρη], ή βεραπαμίλη) και θα πρέπει να εξετάζεται η παρακολούθηση ΗΚΓτος λόγω του κινδύνου υψηλότερων συγκεντρώσεων πιπερακίνης στο πλάσμα (βλ. παράγραφο 4.4).

Φαρμακευτικά προϊόντα επαγωγής ενζύμου όπως η ριφαμπικίνη, η καρβαμαζεπίνη, η φαινοτοΐνη, η φαινοβαρβιτάλη, το βότανο St John's Wort (*Hypericum perforatum*) είναι πιθανό να οδηγήσουν σε μειωμένες συγκεντρώσεις πιπερακίνης στο πλάσμα. Η συγκέντρωση αρτενιμόλης μπορεί επίσης να μειωθεί.

Κατά τη συγχορήγηση με εφαιβιένζη, η συγκέντρωση της πιπερακίνης στο πλάσμα μειώθηκε κατά 43%.

Οι μειωμένες συγκεντρώσεις της πιπερακίνης ή/και της αρτενιμόλης στο πλάσμα μπορεί να οδηγήσουν σε θεραπευτική αποτυχία. Συνεπώς, δεν συνιστάται ταυτόχρονη θεραπεία με τέτοια φαρμακευτικά προϊόντα.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων φαρμάκου-φαρμάκου έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες. Η έκταση των αλληλεπιδράσεων στον παιδιατρικό πληθυσμό δεν είναι γνωστή. Οι προαναφερθείσες αλληλεπιδράσεις που παρατηρούνται στους ενήλικες και οι προειδοποιήσεις στην παράγραφο 4.4 θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη για τον παιδιατρικό πληθυσμό.

Από του στόματος αντισυλληπτικά

Όταν συγχρησιμοποιούνται σε υγιείς γυναίκες, το Eurartesim ασκεί μόνο ελάχιστη δράση επί μιας από του στόματος αντισυλληπτικής θεραπείας με συνδυασμό οιστρογόνου/προγεσταγόνου, αυξάνοντας το ποσοστό απορρόφησης της αιθινυλοιστραδιόλης (εκφράζεται με τη μέση γεωμετρική τιμή της C_{max}) κατά περίπου 28%, αλλά δεν αλλάζει σημαντικά την έκθεση σε αιθινυλοιστραδιόλη και λεβονοργεστρέλη και δεν επηρεάζει την αντισυλληπτική δραστηριότητα, όπως αποδεικνύεται από τις παρόμοιες συγκεντρώσεις στο πλάσμα της ωοθυλακιοτρόπου ορμόνης (FSH), της ωχρινοτρόπου ορμόνης (LH) και της προγεστερόνης που παρατηρούνται μετά την από του στόματος αντισυλληπτική θεραπεία με ή χωρίς ταυτόχρονη χορήγηση Eurartesim.

Αλληλεπίδραση με τροφή

Η παρουσία λιπαρής τροφής αυξάνει την απορρόφηση της πιπερακίνης (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2), κάτι που μπορεί να αυξήσει την επίδρασή της στο διάστημα QTc. Επομένως, το Eurartesim θα πρέπει να λαμβάνεται μόνο με νερό όπως περιγράφεται στην παράγραφο 4.2. Το Eurartesim δεν θα πρέπει να λαμβάνεται με χυμό γκρέιπφρουτ διότι αυτό είναι πιθανό να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις πιπερακίνης στο πλάσμα.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Είναι περιορισμένα ($n=3$) τα δεδομένα σχετικά με τη χρήση αρτενιμόλης/πιπερακίνης κατά τη διάρκεια του 1^{ου} τριμήνου της κύησης.

Σύμφωνα με δεδομένα σε ζώα, υπάρχουν υπόνοιες ότι το Eurartesim προκαλεί σοβαρές συγγενείς διαμαρτίες, όταν χορηγηθεί κατά το πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.3). Μελέτες αναπαραγωγής με παράγωγα αρτεμισινίνης έχουν καταδείξει δυνατότητα τερατογένεσης με αυξημένο κίνδυνο κατά τα αρχικά στάδια της εγκυμοσύνης (βλέπε παράγραφο 5.3). Η πιπερακίνη δεν ήταν τερατογόνος στους αρουραίους ή τα κουνέλια.

Συνεπώς, το Eurartesim δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια του 1^{ου} τριμήνου της κύησης σε καταστάσεις όπου είναι διαθέσιμα άλλα κατάλληλα και αποτελεσματικά ανθελονοσιακά (βλέπε παράγραφο 4.4).

Ένας μεγάλος αριθμός δεδομένων (περιπτώσεις έκβασης εκτεθειμένης εγκυμοσύνης περισσότερες από 3000) σχετικά με τη χρήση αρτενιμόλης/πιπερακίνης κατά τη διάρκεια του 2^{ου} και του 3^{ου} τριμήνου καταδεικνύουν τη μη ύπαρξη εμβρυοτοξικότητας. Σε περιγεννητικές και μεταγεννητικές μελέτες σε αρουραίους, η πιπερακίνη σχετίστηκε με επιπλοκές στον τοκετό. Ωστόσο, δεν υπήρξε καθυστέρηση στην ανάπτυξη του νεογνού μετά την ενδομήτρια έκθεση ή την έκθεση μέσω του γάλακτος (βλέπε παράγραφο 5.3).

Συνεπώς, εάν το Eurartesim είναι καταλληλότερο για μια έγκυο γυναίκα από άλλες συνδυαστικές αγωγές που βασίζονται στην αρτεμισινίνη για τις οποίες υπάρχει μεγαλύτερο φάσμα εμπειρίας (ή σουλφαδοξίνη-πυριμεθαμίνη), το Eurartesim μπορεί να χρησιμοποιηθεί στο 2^ο και το 3^ο τρίμηνο.

Θηλασμός

Τα δεδομένα σε ζώα έδειξαν απέκκριση πιπερακίνης στο μητρικό γάλα αλλά δεν διατίθενται δεδομένα για τον άνθρωπο. Οι γυναίκες που παίρνουν Eurartesim δεν θα πρέπει να θηλάζουν κατά τη διάρκεια της θεραπείας τους.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν συγκεκριμένα δεδομένα που σχετίζονται με τις επιδράσεις της πιπερακίνης στη γονιμότητα. Ωστόσο, μέχρι σήμερα, δεν έχουν αναφερθεί ανεπιθύμητες ενέργειες κατά την κλινική χρήση. Επιπλέον, δεδομένα που λαμβάνονται από μελέτες σε ζώα καταδεικνύουν ότι η γονιμότητα δεν επηρεάζεται από την αρτενιμόλη τόσο σε θήλεα όσο και σε άρρενα.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεδομένα για ανεπιθύμητες ενέργειες που συλλέχθηκαν σε κλινικές δοκιμές δηλώνουν ότι το Eurartesim δεν έχει καμία επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων μετά την ανάρρωση του ασθενούς από την οξεία λοίμωξη.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Η ασφάλεια του Eurartesim έχει αξιολογηθεί σε δύο ανοιχτές μελέτες φάσης III στις οποίες συμμετείχαν 1.239 παιδιατρικοί ασθενείς έως και 18 ετών και 566 ενήλικες ασθενείς >18 ετών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Eurartesim.

Σε μια τυχαιοποιημένη δοκιμή, στην οποία 767 ενήλικες και παιδιά με μη επιπλεγμένη ελονοσία εκ *P. falciparum* εκτέθηκαν σε Eurartesim, το 25% των ατόμων θεωρήθηκε ότι εμφάνισαν ανεπιθύμητη αντίδραση φαρμάκου (ADR). Δεν εμφανίστηκε μεμονωμένος τύπος ADR σε επίπτωση $\geq 5\%$. Οι πιο συχνές ADR που παρατηρήθηκαν σε μια επίπτωση $\geq 1,0\%$ ήταν: Κεφαλαλγία (3,9%), παράταση του QTc στο ηλεκτροκαρδιογράφημα (3,4%), λοίμωξη εκ *P. falciparum* (3,0%), αναιμία (2,8%), ηωσινοφιλία (1,7%), μειωμένη αιμοσφαιρίνη (1,7%), φλεβοκομβική ταχυκαρδία (1,7%), εξασθένηση (1,6%), αιματοκρίτης [μειωμένος] (1,6%), πυρεξία (1,5%) και μείωση αριθμού ερυθροκυττάρων (1,4%). Συνολικά 6 (0,8%) των ατόμων εμφάνισε σοβαρές ADR στη μελέτη.

Σε μια δεύτερη τυχαιοποιημένη δοκιμή, 1.038 παιδιά, ηλικίας μεταξύ 6 μηνών και 5 ετών, εκτέθηκαν στο Eurartesim και το 71% κρίθηκε ότι εμφάνισαν μια ADR. Οι ακόλουθες ADR παρατηρήθηκαν σε συχνότητα εμφάνισης $\geq 5,0\%$: Βήχας (32%), πυρεξία (22,4%), γρίπη (16,0%), λοίμωξη εκ *P. falciparum* (14,1%), διάρροια (9,4%), έμετος (5,5%) και ανορεξία (5,2%). Συνολικά 15 (1,5%) άτομα εμφάνισαν σοβαρές ADR στη μελέτη.

Πινακοποιημένος κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών

Στους παρακάτω πίνακες, οι ADR αναγράφονται ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα (SOC) και ταξινομούνται με επικεφαλίδες συχνότητας. Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας, χρησιμοποιώντας την ακόλουθη συνθήκη: Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Ο πίνακας σε αυτήν την παράγραφο αφορά μόνο τους ενήλικες ασθενείς. Ένας αντίστοιχος πίνακας για παιδιατρικούς ασθενείς παρουσιάζεται στην ειδική παράγραφο παρακάτω.

Η συχνότητα των ADR σε ενήλικες ασθενείς που συμμετέχουν σε κλινικές μελέτες με το Eurartesim και από τα δεδομένα μετά την κυκλοφορία στην αγορά:

Κατηγορία/οργανικό σύστημα (SOC)	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Μη γνωστής συχνότητας
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις		Λοίμωξη εκ <i>P. falciparum</i>	Λοίμωξη αναπνευστικής οδού Γρίπη	
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος		Αναιμία		Αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία Όχιμη αιμολυτική αναιμία
Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές			Ανορεξία	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		Κεφαλαλγία	Σπασμοί Ζάλη	
Καρδιακές διαταραχές		Παράταση QTc Ταχυκαρδία	Διαταραχές καρδιακής αγωγιμότητας Κολπικές αρρυθμίες Βραδυκαρδία	
Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές μεσοθωρακίου			Βήχας	
Γαστρεντερικές διαταραχές			Έμετος Διάρροια Ναυτία Κοιλιακό άλγος	
Ηπατοχολικές διαταραχές			Ηπατίτιδα Ηπατοκυτταρική κάκωση Ηπατομεγαλία Μη φυσιολογικές εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού			Κνησμός	
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού			Αρθραλγία Μυαλγία	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης		Εξασθένιση Πυρεξία		

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ADR που παρατηρήθηκαν για το Eurartesim ήταν γενικά ήπιας βαρύτητας και στην πλειοψηφία τους δεν ήταν σοβαρές. Οι αντιδράσεις όπως βήχας, πυρεξία, κεφαλαλγία, λοίμωξη εκ *P. falciparum*, αναιμία, εξασθένιση, ανορεξία και οι παρατηρούμενες αλλαγές στις παραμέτρους των κυττάρων του αίματος είναι σύμφωνες με εκείνες που αναμένονται σε ασθενείς με οξεία ελονοσία. Η επίδραση στην παράταση του διαστήματος QTc επισημάνθηκε την Ημέρα 2 και επιλύθηκε έως την Ημέρα 7 (η επόμενη χρονική στιγμή κατά την οποία εκτελέστηκαν ΗΚΓτα).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μια πινακοποιημένη ανασκόπηση της συχνότητας των ADR σε παιδιατρικούς ασθενείς παρατίθεται παρακάτω. Η πλειοψηφία της εμφάνισης ανεπιθύμητων αντιδράσεων σε παιδιατρικούς ασθενείς προέρχεται από Αφρικανικά παιδιά ηλικίας 6 μηνών έως 5 ετών.

Η συχνότητα των ADR σε παιδιατρικούς ασθενείς που συμμετέχουν σε κλινικές μελέτες με το Eurartesim και από τα δεδομένα μετά την κυκλοφορία στην αγορά:

Κατηγορία/οργανικό σύστημα (SOC)	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Μη γνωστής συχνότητας
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Γρίπη Λοίμωξη εκ <i>P. falciparum</i>	Λοίμωξη αναπνευστικής οδού Λοίμωξη του ωτός		
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος		Θρομβοκυτοπενία Λευκοπενία/Ουδετεροπενία Λευκοκυτταρώσεις μη αλλαχούταξινομούμενες Αναιμία	Θρομβοκυτταραιμία Σπληνομεγαλία Λεμφαδενοπάθεια Υποχρωμία	Αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία Όψιμη αιμολυτική αναιμία
Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές		Ανορεξία		
Διαταραχές του νευρικού συστήματος			Σπασμοί Κεφαλαλγία	
Διαταραχές του οφθαλμού		Επιπεφυκίτιδα		
Καρδιακές διαταραχές		Παράταση QT/QTc Ανώμαλος καρδιακός ρυθμός	Διαταραχές καρδιακής αγωγιμότητας Καρδιακό φύσημα	
Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές μεσοθωρακίου	Βήχας		Ρινορροια Επίσταξη	
Γαστρεντερικές διαταραχές		Έμετος Διάρροια Κοιλιακό άλγος	Στοματίτιδα Ναυτία	
Ηπατοχολικές διαταραχές			Ηπατίτιδα Ηπατομεγαλία Μη φυσιολογικές εξετάσεις	

Κατηγορία/οργανικό σύστημα (SOC)	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Μη γνωστής συχνότητας
			ηπατικής λειτουργίας Ίκτερος	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Δερματίτιδα Εξάνθημα	Ακάνθωση Κνησμός	
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού			Αρθραλγία	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης	Πυρεξία	Εξασθένιση		

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

4.9 Υπερδοσολογία

Σε κλινικές δοκιμές, εννέα ασθενείς έλαβαν διπλάσια της αθροιστικής προοριζόμενης δόση Eurartesim. Το προφίλ ασφάλειας αυτών των ασθενών δεν διέφερε από εκείνο των ασθενών που έλαβαν τη συνιστώμενη δόση και κανένας ασθενής δεν ανέφερε σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (ΣΑΕ).

Σε περιπτώσεις υπόνοιας υπερδοσολογίας, θα πρέπει να χορηγείται συμπτωματική και υποστηρικτική θεραπεία ανάλογα με τις ανάγκες, συμπεριλαμβανομένης της παρακολούθησης ΗΚΓτος λόγω της πιθανότητας παράτασης του διαστήματος QTc (βλ. παράγραφο 4.4).

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιπρωτοζωϊκά, ανθελονοσιακά, αρτεμισίνη και παράγωγα, συνδυασμοί, κωδικός ATC: P01BF05.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η αρτενιμόλη είναι σε θέση να φτάσει σε υψηλές συγκεντρώσεις εντός των ερυθροκυττάρων που περιέχουν παράσιτα. Η γέφυρα ενδοϋπεροξειδίου του θεωρείται βασικής σημασίας για την ανθελονοσιακή δραστηριότητά του, προκαλώντας βλάβη ελεύθερων ριζών στα συστήματα μεμβρανών των παρασίτων όπως:

- Αναστολή της ΑΤΡάσης του ασβεστίου του σαρκοπλασματικού-ενδοπλασματικού δικτύου του *falciparum*.
- Παρεμβολή με τη μεταφορά μιτοχονδριακών ηλεκτρονίων.
- Παρεμβολή στις πρωτεΐνες μεταφοράς των παρασίτων.
- Διαταραχή της μιτοχονδριακής λειτουργίας των παρασίτων.

Ο ακριβής μηχανισμός δράσης της πιπερακίνης παραμένει άγνωστος αλλά πιθανόν αντανακλά αυτόν της χλωροκίνης, ένα κοντινό δομικό ανάλογο. Η χλωροκίνη συνδέεται με την τοξική αίμη (που προέρχεται από την αιμοσφαιρίνη του ασθενούς) εντός του παρασίτου της ελονοσίας, αποτρέποντας την αποτοξίκωσή της μέσω ενός βήματος πολυμερισμού.

Η πιπερακίνη είναι μια δικινολίνη και αυτή η κατηγορία έχει καταδείξει καλή ανθελαιοσιακή δραστηριότητα έναντι των ανθεκτικών στη χλωροκίνη στελεχών του *Plasmodium in vitro*. Η ογκώδης δομή της δικινολόνης μπορεί να είναι σημαντική για τη δραστηριότητα έναντι των ανθεκτικών στη χλωροκίνη στελεχών και μπορεί να δράσει μέσω των ακόλουθων μηχανισμών:

- Αναστολή των μεταφορέων που εξάγουν τη χλωροκίνη από τα τροφικά κενοτόπια των παρασίτων.
- Αναστολή της οδού πέψης της αίμης στα τροφικά κενοτόπια των παρασίτων.

Έχει αναφερθεί αντίσταση στην πιπερακίνη (όταν χρησιμοποιείται ως μονοθεραπεία).

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Eurartesim έχουν αξιολογηθεί σε δύο μεγάλες τυχαιοποιημένες ανοιχτές κλινικές δοκιμές:

Η Μελέτη DM040010 διεξήχθη σε Ασιάτες ενήλικους και παιδιατρικούς ασθενείς με μη επιλεγμένη ελονοσία εκ *P. falciparum*. Η θεραπεία με Eurartesim συγκρίθηκε με το συνδυασμό Αρτεσουνάτη + Μεφλοκίνη (AS + MQ). Το πρωτεύον τελικό σημείο ήταν το ποσοστό ίασης με διόρθωση για PCR την Ημέρα 63.

Η Μελέτη DM040011 διεξήχθη σε Αφρικανούς παιδιατρικούς ασθενείς με μη επιλεγμένη ελονοσία εκ *P. falciparum*. Η θεραπεία με Eurartesim συγκρίθηκε με το συνδυασμό Αρτεμιαθέρα + Λουμφαντρίνη (A + L). Το πρωτεύον τελικό σημείο ήταν το ποσοστό ίασης με διόρθωση για PCR την Ημέρα 28.

Τα αποτελέσματα για το πρωτεύον τελικό σημείο στους τροποποιημένης πρόθεσης θεραπείας (m-ITT) πληθυσμούς (που ορίζονται ως όλοι οι τυχαιοποιημένοι ασθενείς που έλαβαν τουλάχιστον μία δόση θεραπείας της μελέτης, με την εξαίρεση εκείνων των ασθενών που χάθηκαν κατά την παρακολούθηση για άγνωστους λόγους) ήταν ως εξής:

Μελέτη	Ποσοστό ίασης με διόρθωση για PCR (m-ITT)			
	Eurartesim	AS + MQ	A + L	95% δίπλευρο CI στη διαφορά θεραπείας (Eurartesim – Φάρμακο Σύγκρισης), τιμή p
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

Σε κάθε περίπτωση τα αποτελέσματα επιβεβαίωσαν ότι το Eurartesim δεν ήταν κατώτερο από το φαρμακευτικό προϊόν σύγκρισης. Σε αμφότερες τις μελέτες, το πραγματικό ποσοστό αστοχίας της θεραπείας ήταν κάτω από τον ουδό αποτελεσματικότητας του 5% που τέθηκε από τον Π.Ο.Υ.

Τα ειδικά ως προς την ηλικία ποσοστά ίασης με διόρθωση για PCR στους πληθυσμούς m-ITT πινακοποιούνται ακολούθως για την Ασιατική και την Αφρικανική μελέτη, αντίστοιχα:

Μελέτη	Ποσοστό ίασης με διόρθωση για PCR (m-ITT)			
	Eurartesim	AS + MQ	A + L	95% δίπλευρο CI στη διαφορά θεραπείας (Eurartesim – Φάρμακο Σύγκρισης), τιμή p
DM040010 (n=1087)				
≤5 ετών	100,0%	100,0%	-	-
>5 έως ≤12 ετών	98,2%	96,5%	-	(-3,67, 7,09) %, 0,605
>12 έως ≤18 ετών	97,3%	100,0%	-	(-6,40, 0,99) %, 1,000
>18 έως ≤64 ετών	96,6%	94,4%	-	(-0,98, 5,30) %, 0,146
DM040011 (n=1524)				
≤1 έτους	91,5%	-	98,5%	(-12,66, -1,32) % ⁽¹⁾ , 0,064
>1 έως ≤2 ετών	92,6%	-	94,6%	(-6,76, 2,63) %, 0,413
>2 έως ≤5 ετών	93,0%	-	94,0%	(-4,41, 2,47) %, 0,590

⁽¹⁾ Αυτό το CI είναι ασυμπτωτικό διότι δεν ήταν δυνατόν να υπολογιστεί το ακριβές CI

Στο Ευρωπαϊκό Μητρώο Ασφάλειας, 25 ασθενείς με βάρος ≥ 100 kg (εύρος 100 – 121 kg) έλαβαν 4 δισκία PQR/αρτενιμόλης 320/40 mg για 3 ημέρες. Είκοσι δύο από αυτούς τους ασθενείς καταδείχθηκε ότι ήταν απαλλαγμένοι από παράσιτο στην τελευταία μικροσκοπική ανάλυση του δείγματος αίματος, τρεις ασθενείς δεν πραγματοποίησαν παρασιτολογική ανάλυση αίματος. Όλοι οι ασθενείς ιάθηκαν κλινικά.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Τα φαρμακοκινητικά προφίλ αρτενιμόλης και πιπερακίνης έχουν διερευνηθεί σε ζωικά μοντέλα και σε διαφορετικούς ανθρώπινους πληθυσμούς (υγιείς εθελοντές, ενήλικες ασθενείς και παιδιατρικοί ασθενείς).

Απορρόφηση

Η αρτενιμόλη απορροφάται πολύ γρήγορα. Το T_{max} είναι κατά προσέγγιση 1-2 ώρες μετά από εφάπαξ και πολλαπλή δόση. Σε ασθενείς, η μέση τιμή C_{max} (CV%) και AUC_{INF} της αρτενιμόλης (που παρατηρείται μετά την πρώτη δόση Eurartesim) ήταν 752 (47%) ng/ml και 2.002 (45%) ng/ml*h, αντίστοιχα.

Η βιοδιαθεσιμότητα της αρτενιμόλης φαίνεται να είναι υψηλότερη σε ασθενείς με ελονοσία παρά σε υγιείς εθελοντές, πιθανόν διότι η ίδια η ελονοσία έχει επίδραση στη διάθεση της αρτενιμόλης. Αυτό μπορεί να υποδηλώνει σχετιζόμενη με την ελονοσία ηπατική δυσλειτουργία, προκαλώντας μια αύξηση στη βιοδιαθεσιμότητα της αρτενιμόλης (μείωση της πρώτης ηπατικής επίδρασης) χωρίς να επηρεάζει τη φαινομενική ημιζωή απομάκρυνσης, που περιορίζεται από το ρυθμό απορρόφησης. Σε υγιείς άρρενες εθελοντές υπό συνθήκες νηστείας, η μέση τιμή C_{max} και AUC_{INF} της αρτενιμόλης κυμάνθηκε μεταξύ 180-252 ng/ml και 516-684 ng/ml*h, αντίστοιχα.

Η συστηματική έκθεση σε αρτενιμόλη ήταν ελαφρώς χαμηλότερη μετά την τελευταία δόση Eurartesim (χαμηλότερο από ό,τι μετά την πρώτη δόση κατά έως και 15%). Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι της αρτενιμόλης βρέθηκαν όμοιες σε υγιείς εθελοντές Ασιατικής και Καυκάσιανης προέλευσης. Η συστηματική έκθεση σε αρτενιμόλη την τελευταία ημέρα της θεραπείας βρέθηκε υψηλότερη σε θήλεα παρά σε άρρενες, με τη διαφορά να είναι στο 30%.

Σε υγιείς εθελοντές, η έκθεση σε αρτενιμόλη αυξήθηκε κατά 43% όταν χορηγήθηκε με γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε λίπος/θερμίδες.

Η πιπερακίνη, μια υψηλά λιπόφιλη ένωση, απορροφάται αργά. Στον άνθρωπο, η πιπερακίνη έχει T_{max} κατά προσέγγιση 5 ώρες μετά από εφάπαξ και επαναλαμβανόμενη δόση. Σε ασθενείς, η μέση τιμή C_{max} (CV%) και AUC_{0-24} (που παρατηρείται μετά την πρώτη δόση Eurartesim) ήταν 179 (62%) ng/ml

και 1.679 (47%) ng/ml*h, αντίστοιχα. Λόγω της αργής της απομάκρυνσης, η πιπερακίνη συσσωρεύεται στο πλάσμα μετά από πολλαπλές δόσεις με έναν παράγοντα συσσωρευσης περίπου 3. Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι της πιπερακίνης βρέθηκαν να είναι όμοιες σε υγιείς εθελοντές Ασιατικής και Καυκασιανής προέλευσης. Από την άλλη πλευρά, την τελευταία ημέρα της θεραπείας με Eurartesim, η μέγιστη συγκέντρωση πιπερακίνης πλάσματος ήταν υψηλότερη σε θήλεις παρά σε άρρενες υγιείς εθελοντές, με τη διαφορά να είναι της τάξης του 30 έως 50 %.

Σε υγιείς εθελοντές, η έκθεση σε πιπερακίνη αυξήθηκε περίπου κατά 3 φορές όταν χορηγήθηκε με γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε λίπος/θερμίδες. Αυτή η φαρμακοκινητική επίδραση συνοδεύτηκε από αυξημένη επίδραση στην παράταση του διαστήματος QT. Κατά συνέπεια, το Eurartesim θα πρέπει να χορηγείται με νερό τουλάχιστον 3 ώρες μετά από την τελευταία λήψη τροφής και δεν θα πρέπει να λαμβάνεται τροφή για 3 ώρες μετά από κάθε δόση (βλ. παράγραφο 4.2).

Κατανομή

Τόσο η πιπερακίνη όσο και η αρτενιμόλη δεσμεύονται ισχυρά με τις ανθρώπινες πρωτεΐνες του πλάσματος: η δέσμευση με τις πρωτεΐνες που παρατηρήθηκε σε μελέτες *in vitro* ήταν 44-93% για την αρτενιμόλη και >99% για την πιπερακίνη. Επιπλέον, από δεδομένα τόσο *in vitro* όσο και *in vivo* σε ζώα, η πιπερακίνη και η αρτενιμόλη τείνουν να συσσωρεύονται στα ερυθροκύτταρα (RBC).

Η αρτενιμόλη παρατηρήθηκε ότι έχει μικρό όγκο κατανομής στον άνθρωπο (0,8 l/kg, CV 35,5%). Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι που παρατηρήθηκαν για την πιπερακίνη στον άνθρωπο υποδεικνύουν ότι αυτή η δραστική ουσία έχει μεγάλο όγκο κατανομής (730 l/kg, CV 37,5%).

Βιομετασχηματισμός

Η αρτενιμόλη μετατρέπεται κυρίως σε β-γλυκουρονίδιο α-αρτενιμόλης (α-αρτενιμόλη-G). Μελέτες σε μικροσώματα ανθρώπινου ήπατος κατέδειξαν ότι η αρτενιμόλη μεταβολίστηκε από την UDP-γλυκουρονοσυλ-τρανσφεράση (UGT1A9 και UGT2B7) σε α-αρτενιμόλη-G χωρίς μεταβολισμό διαμεσολαβούμενο από το κυτόχρωμα P450. Μελέτες αλληλεπίδρασης φαρμάκου-φαρμάκου *in vitro* κατέδειξαν ότι η αρτενιμόλη είναι ένας αναστολέας του CYP1A2, επομένως υπάρχει η δυνατότητα για την αρτενιμόλη να αυξήσει τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα των υποστρωμάτων του CYP1A2 (βλ. παράγραφο 4.5).

In-vitro μελέτες μεταβολισμού κατέδειξαν ότι η πιπερακίνη μεταβολίζεται από ανθρώπινα ηπατοκύτταρα (κατά προσέγγιση το 85% της πιπερακίνης παρέμεινε μετά από 2 ώρες επώασης στους 37°C). Η πιπερακίνη μεταβολίστηκε κυρίως από το CYP3A4 και σε μικρότερο βαθμό από το CYP2C9 και το CYP2C19. Η πιπερακίνη βρέθηκε να είναι ένας αναστολέας του CYP3A4 (επίσης με χρονοεξαρτώμενο τρόπο) και σε μικρότερο βαθμό του CYP2C19, ενώ διέγειρε τη δραστηριότητα του CYP2E1.

Δεν παρατηρήθηκε καμία επίδραση στο μεταβολικό προφίλ της πιπερακίνης στα ανθρώπινα ηπατοκύτταρα όταν η πιπερακίνη επωάστηκε μαζί με αρτενιμόλη. Οι μείζονες μεταβολίτες της πιπερακίνης ήταν ένα προϊόν διάσπασης του καρβοξυλικού οξέος και ένα μονο-N-οξειδωμένο προϊόν.

Σε μελέτες σε ανθρώπους, η πιπερακίνη βρέθηκε ότι είναι ήπιος αναστολέας του ενζύμου CYP3A4, ενώ ισχυροί αναστολείς της δραστηριότητας του CYP3A4 προκάλεσαν ήπια αναστολή του μεταβολισμού της πιπερακίνης (βλ. παράγραφο 4.5).

Αποβολή

Ο χρόνος ημιζωής απομάκρυνσης της αρτενιμόλης είναι περίπου 1 ώρα. Η μέση από του στόματος κάθαρση για ενήλικες ασθενείς με ελονοσία ήταν 1,34 l/h/kg. Η μέση από του στόματος κάθαρση ήταν ελαφρά μεγαλύτερη για παιδιατρικούς ασθενείς. Ωστόσο, οι διαφορές ήταν ήσσονος μεγέθους (<20%). Η αρτενιμόλη απομακρύνεται μέσω του μεταβολισμού (κυρίως γλυκουρονική σύζευξη). Η κάθαρσή του βρέθηκε να είναι ελαφρώς χαμηλότερη σε θήλεις παρά σε άρρενες υγιείς εθελοντές. Τα δεδομένα σχετικά με την απέκκριση της αρτενιμόλης στον άνθρωπο είναι ελάχιστα. Ωστόσο, αναφέρεται στη βιβλιογραφία ότι η απέκκριση αμετάβλητης δραστικής ουσίας σε ανθρώπινα ούρα και κόπρανα είναι αμελητέα για τα παράγωγα της αρτεμισινίνης.

Ο χρόνος ημιζωής απομάκρυνσης της πιπερακίνης είναι περίπου 22 ημέρες για ενήλικες ασθενείς και περίπου 20 ημέρες για παιδιατρικούς ασθενείς. Η μέση από του στόματος κάθαρση για ενήλικες ασθενείς με ελονοσία ήταν 2,09 l/h/kg, ενώ στους παιδιατρικούς ασθενείς ήταν 2,43 l/h/kg. Λόγω της μακράς ημιζωής απομάκρυνσής της, η πιπερακίνη συσσωρεύεται μετά από πολλαπλές δόσεις.

Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν ότι η ραδιοεπισημασμένη πιπερακίνη απεκκρίνεται μέσω της χοληφόρου οδού, ενώ η απέκκριση από τα ούρα είναι αμελητέα.

Φαρμακοκινητική σε ειδικούς πληθυσμούς ασθενών

Δεν έχουν διεξαχθεί ειδικές φαρμακοκινητικές μελέτες σε ασθενείς με ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια ή σε ηλικιωμένα άτομα.

Σε μια παιδιατρική μελέτη φαρμακοκινητικής και με βάση πολύ περιορισμένη δειγματοληψία, παρατηρήθηκαν ήσσονες διαφορές για τη φαρμακοκινητική της αρτενιμόλης μεταξύ του παιδιατρικού πληθυσμού και του πληθυσμού ενηλίκων. Η μέση κάθαρση (1,45 l/h/kg) ήταν ελαφρά γρηγορότερη στους παιδιατρικούς ασθενείς σε σχέση με τους ενήλικες ασθενείς (1,34 l/h/kg), ενώ ο μέσος όγκος κατανομής στους παιδιατρικούς ασθενείς (0,705 l/kg) ήταν μικρότερος από ό,τι στους ενήλικες ασθενείς (0,801 l/kg).

Η ίδια σύγκριση έδειξε ότι το ποσοστό απορρόφησης της πιπερακίνης και η τελική ημιζωή σε παιδιά ήταν κυρίως παρόμοιες με εκείνες που παρατηρήθηκαν στους ενήλικες. Ωστόσο, η φαινόμενη κάθαρση ήταν γρηγορότερη (1,30 έναντι 1,14 l/h/kg) και ο φαινόμενος ολικός όγκος κατανομής ήταν μικρότερος στον παιδιατρικό πληθυσμό (623 έναντι 730 l/kg).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Γενική τοξικότητα

Τα δεδομένα της βιβλιογραφίας αναφορικά με τη χρόνια τοξικότητα της πιπερακίνης σε σκύλους και πιθήκους υποδεικνύουν κάποια ηπατοτοξικότητα και ήπια αναστρέψιμη καταστολή του ολικού αριθμού λευκοκυττάρων και ουδετερόφιλων.

Τα πιο σημαντικά μη κλινικά ευρήματα ασφάλειας μετά από χορήγηση επαναλαμβανόμενων δόσεων ήταν η διήθηση μακροφάγων με ενδοκυτταροπλασματικό βασεόφιλο κοκκιώδες υλικό συνέπεια της φωσφολιπίδωσης και των εκφυλιστικών βλαβών σε πολυάριθμα όργανα και ιστούς. Αυτές οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις παρατηρήθηκαν σε ζώα σε επίπεδα έκθεσης παρόμοια με τα κλινικά επίπεδα έκθεσης και με ενδεχόμενη σχέση με την κλινική χρήση. Δεν είναι γνωστό εάν αυτές οι τοξικές επιδράσεις είναι αναστρέψιμες.

Η αρτενιμόλη και η πιπερακίνη δεν ήταν γονοτοξικά / κλαστογονικά βάσει δοκιμασίας *in vitro* και *in vivo*.

Δεν έχουν διενεργηθεί μελέτες καρκινογένεσης.

Η αρτενιμόλη προκαλεί εμβρυϊκή θνησιμότητα και τερατογένεση σε αρουραίους και κουνέλια.

Η πιπερακίνη δεν επάγει διαμαρτίες σε αρουραίους και κουνέλια. Σε μια μελέτη περιγεννητικής και μεταγεννητικής ανάπτυξης (τμήμα ΙΙΙ) σε θηλυκούς αρουραίους που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με 80 mg/kg, μερικά ζώα είχαν μια καθυστέρηση τοκετού που οδήγησε σε θνησιμότητα των νεογνών. Σε θήλεα που είχαν κανονικό τοκετό, η ανάπτυξη, συμπεριφορά και αύξηση του επιβιώνοντος απογόνου ήταν κανονικές μετά από *ενδομήτρια* έκθεση ή μέσω του γάλακτος.

Δεν διεξήχθησαν μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα με το συνδυασμό αρτενιμόλης και πιπερακίνης.

Τοξικότητα του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ)

Υπάρχει πιθανότητα νευροτοξικότητας των παραγώγων αρτεμισινίνης στον άνθρωπο και τα ζώα που σχετίζεται ισχυρά με τη δόση, την οδό και τα σκευάσματα των διαφόρων προ-φαρμάκων αρτενιμόλης.

Στον άνθρωπο, η δυνητική νευροτοξικότητα της από του στόματος χορηγούμενης αρτενιμόλης μπορεί να θεωρηθεί πολύ απίθανη, με δεδομένη την ταχεία κάθαρση της αρτενιμόλης και τη βραχεία έκθεσή του (3 ημέρες θεραπείας για τους ασθενείς με ελονοσία). Δεν υπήρχε ένδειξη επαγόμενων από την αρτενιμόλη βλαβών στους ειδικούς πυρήνες σε αρουραίους ή σκύλους, ακόμα και σε θανατηφόρο δόση.

Τοξικότητα του καρδιαγγειακού

Οι επιδράσεις στην αρτηριακή πίεση και στη διάρκεια του PR και του QRS παρατηρήθηκαν σε υψηλές δόσεις πιπερακίνης. Η πιο σημαντική δυνητική καρδιακή επίδραση σχετιζόταν με την καρδιακή αγωγιμότητα.

Στην εξέταση hERG, το IC₅₀ ήταν 0,15 μmol για την πιπερακίνη και 7,7 μmol για την αρτενιμόλη. Η συσχέτιση αρτενιμόλης και πιπερακίνης δεν παράγει μεγαλύτερη αναστολή hERG σε σχέση με εκείνη των μεμονωμένων ενώσεων.

Φωτοτοξικότητα

Δεν υπάρχουν ανησυχίες σχετικά με τη φωτοτοξικότητα με την αρτενιμόλη, καθώς δεν απορροφά στο εύρος των 290-700 nm.

Η πιπερακίνη έχει μέγιστο απορρόφησης στα 352 nm. Επειδή η πιπερακίνη είναι παρούσα στο δέρμα (περίπου 9% στους μη κεχρωσμένους αρουραίους και μόνο 3% στους κεχρωσμένους αρουραίους), ελαφρές αντιδράσεις φωτοτοξικότητας (οίδημα και ερύθημα) παρατηρήθηκαν 24 ώρες μετά από την από του στόματος θεραπεία σε ποντίκια που εκτέθηκαν σε ακτινοβολία UV.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Προζελατινοποιημένο άμυλο

Δεξτρίνη

Υπρομελλόζη (E464)

Καρμελλόζη νατρίουχος διασταυρούμενη

Στεατικό μαγνήσιο (E572)

Επικάλυψη υμενίου

Υπρομελλόζη (E464)

Διοξείδιο του τιτανίου (E171)

Πολυαιθυλενογλυκόλη 400

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Τα δισκία Eurartesim είναι συσκευασμένα σε κυψέλες από PVC/PVDC/αλουμινίου που περιέχουν 3 δισκία.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

Τηλέφωνο: +39 051 6489602

Φαξ: +39 051 388689

E-mail: regulatorycorporate@alfasigma.com

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/11/716/005

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 27 Οκτωβρίου 2011

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 09 Σεπτεμβρίου 2016

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Eurartesim 320 mg/40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 320 mg τετραφωσφορικής πιπερακίνης (ως τετραϋδρική, PQP) και 40 mg αρτενιμόλης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

Λευκό, επίμηκες, αμφίκυρτο, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (διάσταση 16 x 8 mm / πάχος 5,5 mm) με μία διαχωριστική γραμμή και φέρει εγχάρακτη ένδειξη στη μία πλευρά με δύο γράμματα “G”.

Το δισκίο μπορεί να διαχωριστεί σε δύο ίσες δόσεις.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Eurartesim ενδείκνυται για τη θεραπεία μη επιπλεγμένων περιπτώσεων ελονοσίας οφειλόμενης στο *Plasmodium falciparum* σε ενήλικες, εφήβους, παιδιά και βρέφη ηλικίας 6 μηνών και άνω και βάρους 5 κιλών ή περισσότερο.

Θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι επίσημες οδηγίες για την κατάλληλη χρήση ανθελνοσιακών φαρμακευτικών προϊόντων, καθώς και οι πληροφορίες για τον επιπολασμό της αντίστασης στην αρτενιμόλη/πιπερακίνη στη γεωγραφική περιοχή όπου προκλήθηκε η λοίμωξη (βλ. παράγραφο 4.4).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Το Eurartesim θα πρέπει να χορηγηθεί σε τρεις διαδοχικές ημέρες για ένα σύνολο τριών δόσεων που λαμβάνονται την ίδια ώρα κάθε ημέρα.

Η δόση θα πρέπει να βασίζεται στο σωματικό βάρος όπως παρουσιάζεται στον παρακάτω πίνακα.

Σωματικό βάρος (κιλά)	Ημερήσια δόση (mg)		Περιεκτικότητα του δισκίου και αριθμός δισκίων ανά δόση
	PQP	Αρτενιμόλη	
5 έως <7	80	10	½ δισκίο 160 mg / 20 mg
7 έως <13	160	20	1 δισκίο 160 mg / 20 mg
13 έως <24	320	40	1 δισκίο 320 mg / 40 mg
24 έως <36	640	80	2 δισκία 320 mg / 40 mg
36 έως <75	960	120	3 δισκία 320 mg / 40 mg
> 75*	1.280	160	4 δισκία 320 mg / 40 mg

* βλ. παράγραφο 5.1

Εάν ένας ασθενής κάνει εμετό εντός 30 λεπτών από τη λήψη Eurartesim, θα πρέπει να επαναχορηγηθεί η πλήρης δόση. Εάν ένας ασθενής κάνει εμετό εντός 30-60 λεπτών, θα πρέπει να επαναχορηγηθεί η μισή δόση. Η επαναχορήγηση δόσης Eurartesim δε θα πρέπει να επιχειρηθεί πάνω από μία φορά. Εάν και η δεύτερη δόση αποβληθεί με εμετό, θα πρέπει να χορηγηθεί εναλλακτική ανθελνοσιακή θεραπεία.

Σε περίπτωση παράλειψης μιας δόσης, αυτή θα πρέπει να ληφθεί αμέσως μόλις γίνει αντιληπτή η παράλειψη και κατόπιν το συνιστώμενο θεραπευτικό σχήμα θα πρέπει να συνεχιστεί έως ότου ολοκληρωθεί ο πλήρης κύκλος θεραπείας.

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με ένα δεύτερο κύκλο θεραπείας.

Δεν μπορούν να δοθούν πάνω από δύο κύκλοι Eurartesim εντός μιας περιόδου 12 μηνών (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.3).

Δεν θα πρέπει να δοθεί ένας δεύτερος κύκλος Eurartesim εντός 2 μηνών μετά τον πρώτο κύκλο λόγω της μακράς ημιζωής απομάκρυνσης της πιπερακίνης (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Στις κλινικές μελέτες με το Eurartesim δεν περιλήφθηκαν ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω, επομένως δεν μπορούν να γίνουν δοσολογικές συστάσεις. Λαμβάνοντας υπόψη την πιθανότητα σχετιζόμενης με την ηλικία μείωσης της ηπατικής και νεφρικής λειτουργίας, καθώς και την πιθανότητα καρδιακών διαταραχών (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4), απαιτείται προσοχή όταν χορηγείται το προϊόν σε ηλικιωμένους.

Ηπατική και νεφρική δυσλειτουργία

Το Eurartesim δεν έχει αξιολογηθεί σε άτομα με μέτρια ή σοβαρή νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια. Επομένως, απαιτείται προσοχή κατά τη χορήγηση Eurartesim σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Eurartesim σε βρέφη ηλικίας κάτω των 6 μηνών και βάρους κάτω των 5 κιλών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για αυτούς τους παιδιατρικούς ασθενείς.

Τρόπος χορήγησης

Το Eurartesim θα πρέπει να λαμβάνεται από του στόματος με νερό και χωρίς τροφή. Κάθε δόση θα πρέπει να λαμβάνεται τουλάχιστον 3 ώρες μετά την τελευταία πρόσληψη τροφής. Δεν θα πρέπει να λαμβάνεται τροφή για τουλάχιστον 3 ώρες μετά από κάθε δόση.

Για ασθενείς που δεν είναι σε θέση να καταπιούν τα δισκία, όπως τα βρέφη και τα μικρά παιδιά, το Eurartesim μπορεί να συνθλιβεί και να αναμιχθεί με νερό. Το μίγμα θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως μετά την προετοιμασία.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαίσθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Σοβαρή ελονοσία σύμφωνα με τον ορισμό του Π.Ο.Υ.
- Οικογενειακό ιστορικό αιφνίδιου θανάτου ή συγγενούς παράτασης του διαστήματος QTc.
- Γνωστή συγγενής παράταση του διαστήματος QTc ή οποιαδήποτε κλινική παθολογική κατάσταση που είναι γνωστό ότι παρατείνει το διάστημα QTc.
- Ιστορικό συμπτωματικών καρδιακών αρρυθμιών ή κλινικά συναφή βραδυκαρδία.
- Οποιοσδήποτε καρδιακές παθήσεις που προδιαθέτουν για αρρυθμία, όπως σοβαρή υπέρταση, αριστερή κοιλιακή υπερτροφία (συμπεριλαμβανομένης υπερτροφικής μυοκαρδιοπάθειας) ή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια που συνοδεύεται από μειωμένο κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας.
- Ηλεκτρολυτικές διαταραχές, ιδιαιτέρως υποκαλιαιμία, υπασβεστιαϊμία ή υπομαγνησισαϊμία.
- Λήψη φαρμακευτικών προϊόντων που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QTc. Αυτά περιλαμβάνουν (μεταξύ άλλων) τα εξής:
 - Αντιαρρυθμικά (π.χ. αμιοδαρόνη, δισοπυραμίδη, δοφετιλίδη, ιβουτιλίδη, προκαϊναμίδη, κινιδίνη, υδροκινιδίνη, στοταλόλη).
 - Νευροληπτικά (π.χ. φαινοθειαζίνες, σερτινδόλη, σουλτοπρίδη, χλωροπρομαζίνη, αλοπεριδόλη, μεσοριδαζίνη, πιμοζίδη ή θειοριδαζίνη) και αντικαταθλιπτικά φαρμακευτικά προϊόντα.
 - Ορισμένα αντιμικροβιακά φαρμακευτικά προϊόντα που περιλαμβάνουν φαρμακευτικά προϊόντα των ακόλουθων κατηγοριών:
 - μακρολίδια (π.χ. ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη),
 - φθοριοκινολόνες (π.χ. μοξιφλοξασίνη, σπαρφλοξαίνη),
 - τριαζολικά και ιμιδαζολικά αντιμυκητιασικά φαρμακευτικά προϊόντα,
 - καθώς και πενταμιδίνη και σακιναβίρη.
 - Ορισμένα μη κατασταλτικά αντισταμινικά (π.χ. τερφεναδίνη, αστεμιζόλη, μιζολαστίνη).
 - Σιζαπρίδη, δροπεριδόλη, δομπεριδόνη, βεπριδίνη, διφαιμανίνη, προβουκόλη, λεβομεθαδύλη, μεθαδόνη, αλκαλοειδή της βίνκα, τριοξείδιο του αρσενικού.
- Πρόσφατη θεραπεία με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QTc, τα οποία μπορεί να είναι ακόμα στην κυκλοφορία κατά τη στιγμή της έναρξης της θεραπείας με Eurartesim (π.χ. μεφλοκίνη, αλοφαντρίνη, λουμεφαντρίνη, χλωροκίνη, κινίνη και άλλα ανθελμονοσιακά φαρμακευτικά προϊόντα) λαμβάνοντας υπόψη το χρόνο ημιζωής απομάκρυνσής τους.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Το Eurartesim δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της σοβαρής ελονοσίας από πλασμώδιο το ημισεληνοειδές (βλ. παράγραφο 4.3) και, λόγω ανεπαρκών δεδομένων, δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ελονοσίας που οφείλεται σε *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae* ή *Plasmodium ovale*.

Ο μεγάλος χρόνος ημιζωής της πιπερακίνης (περίπου 22 ημέρες) θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη στην περίπτωση που ξεκινήσει θεραπεία με έναν άλλο ανθελονοσιακό παράγοντα λόγω της αστοχίας της θεραπείας ή μιας νέας λοίμωξης ελονοσίας (βλ. παρακάτω και παραγράφους 4.3 και 4.5).

Η πιπερακίνη είναι ένας ήπιος αναστολέας του CYP3A4. Συνιστάται προσοχή κατά τη συγχορήγηση Eurartesim με φαρμακευτικά προϊόντα που παρουσιάζουν ποικίλες εικόνες αναστολής, επαγωγής ή ανταγωνισμού για το CYP3A4, διότι οι θεραπευτικές ή / και τοξικές επιδράσεις μερικών συγχωρηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων θα μπορούσαν να μεταβληθούν.

Η πιπερακίνη είναι επίσης υπόστρωμα του CYP3A4. Παρατηρήθηκε μια μέτρια αύξηση των συγκεντρώσεων της πιπερακίνης στο πλάσμα (< 2 φορές) όταν συγχωρηγήθηκε με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4, με αποτέλεσμα επιδείνωση της επίδρασης στην παράταση του QTc (βλ. παράγραφο 4.5).

Η έκθεση σε πιπερακίνη μπορεί επίσης να αυξηθεί όταν συγχωρηγείται με ήπιους ή μέτριους αναστολείς του CYP3A4 (π.χ. από του στόματος αντισυλληπτικά). Επομένως, προσοχή θα πρέπει να ασκείται όταν το Eurartesim συγχωρηγείται με οποιοδήποτε αναστολέα του CYP3A4 και θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο παρακολούθησης του ΗΚΓ.

Ελλείψει δεδομένων φαρμακοκινητικής (PK) πολλαπλών δόσεων για την πιπερακίνη, θα πρέπει να αποθαρρύνεται η χορήγηση οποιονδήποτε ισχυρών αναστολέων του CYP3A4 μετά την έναρξη (δηλ., την πρώτη δόση) του Eurartesim (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.2).

Το Eurartesim δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια του 1^{ου} τριμήνου της κύησης σε περίπτωση που υπάρχουν διαθέσιμα άλλα κατάλληλα και αποτελεσματικά ανθελονοσιακά (βλ. παράγραφο 4.6).

Απουσία στοιχείων μελετών καρκινογένεσης και λόγω της έλλειψης κλινικής εμπειρίας με επαναλαμβανόμενους κύκλους θεραπείας στον άνθρωπο, δεν θα πρέπει να δοθούν πάνω από δύο κύκλοι Eurartesim σε μία περίοδο διάρκειας 12 μηνών (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.3).

Επιδράσεις στην καρδιακή επαναπόλωση

Σε κλινικές δοκιμές με Eurartesim, ελήφθησαν περιορισμένα ΗΚΓ τα κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Αυτά κατέδειξαν ότι παράταση του QTc εμφανίστηκε συχνότερα και σε μεγαλύτερη έκταση σε συσχέτιση με τη θεραπεία με Eurartesim έναντι των συγκριτών (βλ. παράγραφο 5.1 για λεπτομέρειες σχετικά με τους συγκριτές). Η ανάλυση των καρδιακών ανεπιθύμητων ενεργειών σε αυτές τις κλινικές δοκιμές κατέδειξε ότι αυτές αναφέρθηκαν πιο συχνά σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Eurartesim σε σχέση με εκείνους που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ανθελονοσιακά φάρμακα σύγκρισης (βλ. παράγραφο 4.8). Πριν από την τρίτη δόση του Eurartesim, σε μία από τις δύο μελέτες Φάσης III, 3/767 ασθενείς (0,4%) αναφέρθηκε ότι είχαν τιμή QTcF > 500 ms έναντι κανενός στην ομάδα συγκριτών.

Η δυνατότητα παράτασης του διαστήματος QTc από το Eurartesim διερευνήθηκε σε παράλληλες ομάδες υγιών εθελοντών, οι οποίοι έλαβαν κάθε δόση με γεύματα υψηλών (~1000 Kcal) ή χαμηλών (~400 Kcal) λιπών/θερμίδων ή σε συνθήκες νηστείας. Σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, οι μέγιστες μέσες αυξήσεις σε QTcF την Ημέρα 3 της χορήγησης δόσης Eurartesim ήταν 45,2, 35,5 και 21,0 msec, υπό τις αντίστοιχες δοσολογικές συνθήκες. Η παράταση του QTcF που παρατηρήθηκε σε συνθήκες νηστείας διήρκεσε μεταξύ 4 και 11 ωρών μετά την τελευταία χορήγηση δόσης την Ημέρα 3. Η μέση παράταση του QTcF σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο μειώθηκε στα 11,8 msec σε 24 ώρες και στα 7,5 msec σε 48 ώρες. Κανένα υγιές άτομο στο οποίο χορηγήθηκε δόση σε συνθήκες νηστείας δεν παρουσίασε QTcF πάνω από 480 msec, ή μια αύξηση πάνω από τη βασική γραμμή μεγαλύτερη από 60 msec. Ο αριθμός των ατόμων με QTcF πάνω από 480 msec μετά τη χορήγηση δόσης με γεύματα χαμηλού λίπους ήταν 3/64, ενώ 10/64 είχαν τιμές QTcF πάνω από αυτόν τον ουδό μετά τη χορήγηση δόσης με γεύματα υψηλού λίπους. Κανένα άτομο δεν είχε τιμή QTcF πάνω από 500 msec σε οποιαδήποτε από τις δοσολογικές συνθήκες.

Κατά τη θεραπεία με Eurartesim θα πρέπει να λαμβάνεται όσο γίνεται πιο γρήγορα ένα ΗΚΓ και θα πρέπει να εφαρμόζεται παρακολούθηση με ΗΚΓ σε ασθενείς που ενδέχεται να έχουν υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης αρρυθμίας σε συσχέτιση με παράταση του QTc (βλ. παρακάτω).

Όταν είναι κλινικά κατάλληλο, θα πρέπει να εξετάζεται η λήψη ΗΚΓτος από όλους τους ασθενείς πριν από τη λήψη της τελευταίας από τις τρεις ημερήσιες δόσεις και περίπου 4-6 ώρες μετά την τελευταία δόση, επειδή ο κίνδυνος παράτασης του διαστήματος QTc ενδέχεται να είναι μεγαλύτερος κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου (βλ. παράγραφο 5.2). Διαστήματα QTc πάνω από 500 ms σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο δυνητικώς απειλητικών για τη ζωή κοιλιακών ταχυαρρυθμιών. Επομένως για ασθενείς που βρίσκονται να έχουν μια παράταση σε αυτόν το βαθμό θα πρέπει να γίνεται παρακολούθηση ΗΚΓτος κατά τις επόμενες 24-48 ώρες. Αυτοί οι ασθενείς δεν θα πρέπει να λάβουν άλλη δόση Eurartesim και θα πρέπει να ξεκινάει εναλλακτική ανθελονοσιακή θεραπεία.

Σε σύγκριση με τους ενήλικους άντρες, οι γυναίκες ασθενείς και οι ηλικιωμένοι ασθενείς έχουν μεγαλύτερα διαστήματα QTc. Ως εκ τούτου, μπορεί να είναι πιο ευαίσθητοι στις επιδράσεις των φαρμάκων που παρατείνουν το QTc όπως το Eurartesim και επομένως απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή.

Όψιμη αιμολυτική αναιμία

Όψιμη αιμολυτική αναιμία έχει παρατηρηθεί έως και έναν μήνα μετά τη χρήση ενδοφλέβιας αρτεσουνάτης και από στόματος θεραπείας συνδυασμού με βάση την αρτεμισινίνη (ACT), συμπεριλαμβανομένου του Eurartesim, η οποία κάποιες φορές ήταν αρκετά βαριά ώστε να απαιτεί μετάγγιση. Στους παράγοντες κινδύνου μπορεί να περιλαμβάνονται η νεαρή ηλικία (παιδιά ηλικίας κάτω των 5 ετών) και η προηγούμενη θεραπεία με ενδοφλέβια αρτεσουνάτη.

Στους ασθενείς και τους φροντιστές θα πρέπει να συνιστάται να επαγρυπνούν για σημεία και συμπτώματα μεταθεραπευτικής αιμόλυσης, όπως ωχρότητα, ίκτερο, σκουρόχρωμα ούρα, πυρετό, κόπωση, λαχάνιασμα, ζάλη και σύγχυση.

Επίσης, καθώς ένα υποσύνολο των ασθενών με όψιμη αιμολυτική αναιμία μετά τη χορήγηση του Eurartesim εμφανίζει ενδείξεις αυτοάνοσης αιμολυτικής αναιμίας, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο δοκιμασίας άμεσης αντισφαιρίνης, για να προσδιοριστεί το εάν χρειάζεται θεραπεία, π.χ. με κορτικοστεροειδή.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Συνιστάται ιδιαίτερη προσοχή σε μικρά παιδιά εάν κάνουν εμετό, διότι είναι πιθανό να αναπτύξουν ηλεκτρολυτικές διαταραχές. Αυτές μπορεί να αυξήσουν την επίδραση παράτασης του QTc του Eurartesim (βλ. παράγραφο 4.3).

Ηπατική και νεφρική δυσλειτουργία

Το Eurartesim δεν έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια (βλ. παράγραφο 4.2). Λόγω της πιθανότητας εμφάνισης υψηλότερων συγκεντρώσεων πιπερακίνης στο πλάσμα, συνιστάται προσοχή εάν χορηγείται Eurartesim σε ασθενείς με ίκτερο ή / και με μέτρια ή

σοβαρή νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια και συνιστάται παρακολούθηση ΗΚΓτος και καλίου του αίματος.

Φαρμακευτική αντίσταση ανά γεωγραφική περιοχή

Τα πρότυπα φαρμακευτικής αντίστασης του *P. falciparum* ενδέχεται να ποικίλουν μεταξύ των γεωγραφικών περιοχών. Αυξημένη αντίσταση του *P. falciparum* στις αρτεμισινίνες ή/και την πιπερακίνη έχει αναφερθεί, κατά κύριο λόγο, στη νοτιοανατολική Ασία. Σε περίπτωση αποδεδειγμένων ή πιθανολογούμενων υποτροπιάζουσών λοιμώξεων ελονοσίας μετά τη θεραπεία με αρτενιμόλη/πιπερακίνη, οι ασθενείς θα πρέπει να υποβάλλονται σε θεραπεία με άλλο ανθελμονοσιακό φάρμακο.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Το Eurartesim αντενδείκνυται σε ασθενείς που λαμβάνουν ήδη άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QTc λόγω του κινδύνου φαρμακοδυναμικής αλληλεπίδρασης που οδηγεί σε προσθετική επίδραση στο διάστημα QTc (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

Έχει πραγματοποιηθεί ένας περιορισμένος αριθμός φαρμακοκινητικών μελετών αλληλεπιδράσεων φαρμάκου-φαρμάκου με Eurartesim σε υγιή ενήλικα άτομα. Επομένως, η αξιολόγηση της δυνατότητας αλληλεπιδράσεων φαρμάκου-φαρμάκου βασίζεται σε μελέτες είτε *in vivo* είτε *in vitro*.

Επίδραση του Eurartesim σε συγχωρηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα

Η πιπερακίνη μεταβολίζεται από το CYP3A4 και είναι επίσης ένας αναστολέας αυτού του ενζύμου. Η ταυτόχρονη χορήγηση από του στόματος Eurartesim με από του στόματος μιδαζολάμη των 7,5 mg, ένα δοκιμαστικό υπόστρωμα του CYP3A4, οδήγησε σε μια μέτρια αύξηση (≤ 2 φορές) στη μιδαζολάμη και τις εκθέσεις των μεταβολιτών της σε υγιή ενήλικα άτομα. Αυτή η ανασταλτική δράση δεν ήταν πια εμφανής μία εβδομάδα μετά την τελευταία χορήγηση του Eurartesim. Επομένως, ιδιαίτερη προσοχή θα πρέπει να δοθεί όταν φαρμακευτικά προϊόντα που έχουν στενό θεραπευτικό δείκτη (π.χ. αντιρετροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα και κυκλοσπορίνη) συγχωρηγούνται με το Eurartesim.

Από δεδομένα *in vitro*, η πιπερακίνη υποβάλλεται σε χαμηλό επίπεδο μεταβολισμού από το CYP2C19 και είναι επίσης ένας αναστολέας αυτού του ενζύμου. Υπάρχει η δυνατότητα για μείωση του ρυθμού του μεταβολισμού άλλων υποστρωμάτων αυτού του ενζύμου, όπως η ομεπραζόλη, με επακόλουθη αύξηση της συγκεντρώσεώς τους στο πλάσμα και επομένως της τοξικότητάς τους.

Η πιπερακίνη έχει τη δυνατότητα να αυξήσει το ρυθμό μεταβολισμού των υποστρωμάτων του CYP2E1 με αποτέλεσμα τη μείωση των συγκεντρώσεων στο πλάσμα των υποστρωμάτων όπως η παρακεταμόλη ή η θεοφυλλίνη και τα αέρια αναισθητικά ενφλουράνιο, αλοθάνιο και ισοφλουράνιο. Η κύρια συνέπεια αυτής της αλληλεπίδρασης θα μπορούσε να είναι μια μείωση της αποτελεσματικότητας των συγχωρηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων.

Η χορήγηση αρτενιμόλης μπορεί να οδηγήσει σε ελαφρά μείωση της δραστηριότητας του CYP1A2. Συνιστάται επομένως προσοχή όταν το Eurartesim συγχωρηγείται με φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από αυτό το ένζυμο και που έχουν ένα στενό θεραπευτικό δείκτη, όπως η θεοφυλλίνη. Οποιοσδήποτε επιδράσεις είναι απίθανο να επιμείνουν πέραν των 24 ωρών μετά από την τελευταία λήψη αρτενιμόλης.

Επίδραση των συγχωρηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων στο Eurartesim

Η πιπερακίνη μεταβολίζεται από το CYP3A4 *in vitro*. Η ταυτόχρονη χορήγηση εφάπαξ δόσης από του στόματος κλαριθρομυκίνης (ενός ισχυρού δοκιμαστικού αναστολέα του CYP3A4) με εφάπαξ δόση από του στόματος Eurartesim οδήγησε σε μια μέτρια αύξηση (≤ 2 φορές) στην έκθεση σε πιπερακίνη σε υγιή ενήλικα άτομα. Αυτή η αύξηση της έκθεσης στον ανθελμονοσιακό συνδυασμό μπορεί να οδηγήσει στην επιδείνωση της επίδρασης στο QTc (βλ. παράγραφο 4.4). Επομένως, απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή εάν το Eurartesim χορηγείται σε ασθενείς που λαμβάνουν ισχυρούς αναστολείς του

CYP3A4 (π.χ. μερικοί αναστολείς πρωτεάσης του HIV [αταζαναβίρη, δαρουναβίρη, ινδιναβίρη, λοπιναβίρη, ριτοναβίρη], ή βεραπαμίλη) και θα πρέπει να εξετάζεται η παρακολούθηση ΗΚΓτος λόγω του κινδύνου υψηλότερων συγκεντρώσεων πιπερακίνης στο πλάσμα (βλ. παράγραφο 4.4).

Φαρμακευτικά προϊόντα επαγωγής ενζύμου όπως η ριφαμπικίνη, η καρβαμαζεπίνη, η φαινοτοΐνη, η φαινοβαρβιτάλη, το βότανο St John's Wort (*Hypericum perforatum*) είναι πιθανό να οδηγήσουν σε μειωμένες συγκεντρώσεις πιπερακίνης στο πλάσμα. Η συγκέντρωση αρτενιμόλης μπορεί επίσης να μειωθεί.

Κατά τη συγχορήγηση με εφαιβιρένζη, η συγκέντρωση της πιπερακίνης στο πλάσμα μειώθηκε κατά 43%.

Οι μειωμένες συγκεντρώσεις της πιπερακίνης ή/και της αρτενιμόλης στο πλάσμα μπορεί να οδηγήσουν σε θεραπευτική αποτυχία. Συνεπώς, δεν συνιστάται ταυτόχρονη θεραπεία με τέτοια φαρμακευτικά προϊόντα.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων φαρμάκου-φαρμάκου έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες. Η έκταση των αλληλεπιδράσεων στον παιδιατρικό πληθυσμό δεν είναι γνωστή. Οι προαναφερθείσες αλληλεπιδράσεις που παρατηρούνται στους ενήλικες και οι προειδοποιήσεις στην παράγραφο 4.4 θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη για τον παιδιατρικό πληθυσμό.

Από του στόματος αντισυλληπτικά

Όταν συγχορηγούνται σε υγιείς γυναίκες, το Eurartesim ασκεί μόνο ελάχιστη δράση επί μιας από του στόματος αντισυλληπτικής θεραπείας με συνδυασμό οιστρογόνου/προγεσταγόνου, αυξάνοντας το ποσοστό απορρόφησης της αιθινυλοιστραδιόλης (εκφράζεται με τη μέση γεωμετρική τιμή της C_{max}) κατά περίπου 28%, αλλά δεν αλλάζει σημαντικά την έκθεση σε αιθινυλοιστραδιόλη και λεβονοργεστρέλη και δεν επηρεάζει την αντισυλληπτική δραστηριότητα, όπως αποδεικνύεται από τις παρόμοιες συγκεντρώσεις στο πλάσμα της ωοθυλακιοτρόπου ορμόνης (FSH), της ωχρινοτρόπου ορμόνης (LH) και της προγεστερόνης που παρατηρούνται μετά την από του στόματος αντισυλληπτική θεραπεία με ή χωρίς ταυτόχρονη χορήγηση Eurartesim.

Αλληλεπίδραση με τροφή

Η παρουσία λιπαρής τροφής αυξάνει την απορρόφηση της πιπερακίνης (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2), κάτι που μπορεί να αυξήσει την επίδρασή της στο διάστημα QTc. Επομένως, το Eurartesim θα πρέπει να λαμβάνεται μόνο με νερό όπως περιγράφεται στην παράγραφο 4.2. Το Eurartesim δεν θα πρέπει να λαμβάνεται με χυμό γκρέιπφρουτ διότι αυτό είναι πιθανό να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις πιπερακίνης στο πλάσμα.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Είναι περιορισμένα (n=3) τα δεδομένα σχετικά με τη χρήση αρτενιμόλης/πιπερακίνης κατά τη διάρκεια του 1^{ου} τριμήνου της κύησης.

Σύμφωνα με δεδομένα σε ζώα, υπάρχουν υπόνοιες ότι το Eurartesim προκαλεί σοβαρές συγγενείς διαμαρτίες, όταν χορηγηθεί κατά το πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.3). Μελέτες αναπαραγωγής με παράγωγα αρτεμισινίνης έχουν καταδείξει δυνατότητα τερατογένεσης με αυξημένο κίνδυνο κατά τα αρχικά στάδια της εγκυμοσύνης (βλέπε παράγραφο 5.3). Η πιπερακίνη δεν ήταν τερατογόνος στους αρουραίους ή τα κουνέλια.

Συνεπώς, το Eurartesim δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια του 1^{ου} τριμήνου της κύησης σε καταστάσεις όπου είναι διαθέσιμα άλλα κατάλληλα και αποτελεσματικά ανθελονοσιακά (βλέπε παράγραφο 4.4).

Ένας μεγάλος αριθμός δεδομένων (περιπτώσεις έκβασης εκτεθειμένης εγκυμοσύνης περισσότερες από 3000) σχετικά με τη χρήση αρτενιμόλης/πιπερακίνης κατά τη διάρκεια του 2^{ου} και του 3^{ου} τριμήνου καταδεικνύουν τη μη ύπαρξη εμβρυοτοξικότητας. Σε περιγεννητικές και μεταγεννητικές μελέτες σε αρουραίους, η πιπερακίνη σχετίστηκε με επιλοκές στον τοκετό. Ωστόσο, δεν υπήρξε καθυστέρηση στην ανάπτυξη του νεογνού μετά την ενδομήτρια έκθεση ή την έκθεση μέσω του γάλακτος (βλέπε παράγραφο 5.3).

Συνεπώς, εάν το Eurartesim είναι καταλληλότερο για μια έγκυο γυναίκα από άλλες συνδυαστικές αγωγές που βασίζονται στην αρτεμισινίνη για τις οποίες υπάρχει μεγαλύτερο φάσμα εμπειρίας (ή σουλφαδοξίνη-πυριμεθαμίνη), το Eurartesim μπορεί να χρησιμοποιηθεί στο 2^ο και το 3^ο τρίμηνο.

Θηλασμός

Τα δεδομένα σε ζώα έδειξαν απέκκριση πιπερακίνης στο μητρικό γάλα αλλά δεν διατίθενται δεδομένα για τον άνθρωπο. Οι γυναίκες που παίρνουν Eurartesim δεν θα πρέπει να θηλάζουν κατά τη διάρκεια της θεραπείας τους.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν συγκεκριμένα δεδομένα που σχετίζονται με τις επιδράσεις της πιπερακίνης στη γονιμότητα. Ωστόσο, μέχρι σήμερα, δεν έχουν αναφερθεί ανεπιθύμητες ενέργειες κατά την κλινική χρήση. Επιπλέον, δεδομένα που λαμβάνονται από μελέτες σε ζώα καταδεικνύουν ότι η γονιμότητα δεν επηρεάζεται από την αρτενιμόλη τόσο σε θήλεα όσο και σε άρρενα.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεδομένα για ανεπιθύμητες ενέργειες που συλλέχθηκαν σε κλινικές δοκιμές δηλώνουν ότι το Eurartesim δεν έχει καμία επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων μετά την ανάρρωση του ασθενούς από την οξεία λοίμωξη.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Η ασφάλεια του Eurartesim έχει αξιολογηθεί σε δύο ανοιχτές μελέτες φάσης III στις οποίες συμμετείχαν 1.239 παιδιατρικοί ασθενείς έως και 18 ετών και 566 ενήλικες ασθενείς >18 ετών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Eurartesim.

Σε μια τυχαιοποιημένη δοκιμή, στην οποία 767 ενήλικες και παιδιά με μη επιπλεγμένη ελονοσία εκ *P. falciparum* εκτέθηκαν σε Eurartesim, το 25% των ατόμων θεωρήθηκε ότι εμφάνισαν ανεπιθύμητη αντίδραση φαρμάκου (ADR). Δεν εμφανίστηκε μεμονωμένος τύπος ADR σε επίπτωση $\geq 5\%$. Οι πιο συχνές ADR που παρατηρήθηκαν σε μια επίπτωση $\geq 1,0\%$ ήταν: Κεφαλαλγία (3,9%), παράταση του QTc στο ηλεκτροκαρδιογράφημα (3,4%), λοίμωξη εκ *P. falciparum* (3,0%), αναιμία (2,8%), ηωσινοφιλία (1,7%), μειωμένη αιμοσφαιρίνη (1,7%), φλεβοκομβική ταχυκαρδία (1,7%), εξασθένηση (1,6%), αιματοκρίτης [μειωμένος] (1,6%), πυρεξία (1,5%) και μείωση αριθμού ερυθροκυττάρων (1,4%). Συνολικά 6 (0,8%) των ατόμων εμφάνισε σοβαρές ADR στη μελέτη.

Σε μια δεύτερη τυχαιοποιημένη δοκιμή, 1.038 παιδιά, ηλικίας μεταξύ 6 μηνών και 5 ετών, εκτέθηκαν στο Eurartesim και το 71% κρίθηκε ότι εμφάνισαν μια ADR. Οι ακόλουθες ADR παρατηρήθηκαν σε συχνότητα εμφάνισης $\geq 5,0\%$: Βήχας (32%), πυρεξία (22,4%), γρίπη (16,0%), λοίμωξη εκ *P. falciparum* (14,1%), διάρροια (9,4%), έμετος (5,5%) και ανορεξία (5,2%). Συνολικά 15 (1,5%) άτομα εμφάνισαν σοβαρές ADR στη μελέτη.

Πινακοποιημένος κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών

Στους παρακάτω πίνακες, οι ADR αναγράφονται ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα (SOC) και ταξινομούνται με επικεφαλίδες συχνότητας. Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας, χρησιμοποιώντας την ακόλουθη συνθήκη: Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $<1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $<1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $<1/1.000$), πολύ σπάνιες ($<1/10.000$), μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Ο πίνακας σε αυτήν την παράγραφο αφορά μόνο τους ενήλικες ασθενείς. Ένας αντίστοιχος πίνακας για παιδιατρικούς ασθενείς παρουσιάζεται στην ειδική παράγραφο παρακάτω.

Η συχνότητα των ADR σε ενήλικες ασθενείς που συμμετέχουν σε κλινικές μελέτες με το Eurartesim και από τα δεδομένα μετά την κυκλοφορία στην αγορά:

Κατηγορία/οργανικό σύστημα (SOC)	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Μη γνωστής συχνότητας
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις		Λοίμωξη εκ <i>P. falciparum</i>	Λοίμωξη αναπνευστικής οδού Γρίπη	
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος		Αναιμία		Αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία Όψιμη αιμολυτική αναιμία
Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές			Ανορεξία	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		Κεφαλαλγία	Σπασμοί Ζάλη	
Καρδιακές διαταραχές		Παράταση QTc Ταχυκαρδία	Διαταραχές καρδιακής αγωγιμότητας Κολπικές αρρυθμίες Βραδυκαρδία	
Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές μεσοθωρακίου			Βήχας	
Γαστρεντερικές διαταραχές			Έμετος Διάρροια Ναυτία Κοιλιακό άλγος	
Ηπατοχολικές διαταραχές			Ηπατίτιδα Ηπατοκυτταρική κάκωση Ηπατομεγαλία Μη φυσιολογικές εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού			Κνησμός	
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού			Αρθραλγία Μυαλγία	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης		Εξασθένιση Πυρεξία		

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ADR που παρατηρήθηκαν για το Eurartesim ήταν γενικά ήπιας βαρύτητας και στην πλειοψηφία τους δεν ήταν σοβαρές. Οι αντιδράσεις όπως βήχας, πυρεξία, κεφαλαλγία, λοίμωξη εκ *P. falciparum*, αναιμία, εξασθένιση, ανορεξία και οι παρατηρούμενες αλλαγές στις παραμέτρους των κυττάρων του αίματος είναι σύμφωνες με εκείνες που αναμένονται σε ασθενείς με οξεία ελονοσία. Η επίδραση στην παράταση του διαστήματος QTc επισημάνθηκε την Ημέρα 2 και επιλύθηκε έως την Ημέρα 7 (η επόμενη χρονική στιγμή κατά την οποία εκτελέστηκαν ΗΚΓτα).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μια πινακοποιημένη ανασκόπηση της συχνότητας των ADR σε παιδιατρικούς ασθενείς παρατίθεται παρακάτω. Η πλειοψηφία της εμφάνισης ανεπιθύμητων αντιδράσεων σε παιδιατρικούς ασθενείς προέρχεται από Αφρικανικά παιδιά ηλικίας 6 μηνών έως 5 ετών.

Η συχνότητα των ADR σε παιδιατρικούς ασθενείς που συμμετέχουν σε κλινικές μελέτες με το Eurartesim και από τα δεδομένα μετά την κυκλοφορία στην αγορά:

Κατηγορία/οργανικό σύστημα (SOC)	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Μη γνωστής συχνότητας
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Γρίπη Λοίμωξη εκ <i>P. falciparum</i>	Λοίμωξη αναπνευστικής οδού Λοίμωξη του ωτός		
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος		Θρομβοκυτοπενία Λευκοπενία/Ουδετεροπενία Λευκοκυτταρώσεις μη αλλαχούταξινομούμενες Αναιμία	Θρομβοκυτταραιμία Σπληνομεγαλία Λεμφαδενοπάθεια Υποχρωμία	Αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία Όψιμη αιμολυτική αναιμία
Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές		Ανορεξία		
Διαταραχές του νευρικού συστήματος			Σπασμοί Κεφαλαλγία	
Διαταραχές του οφθαλμού		Επιπεφυκίτιδα		
Καρδιακές διαταραχές		Παράταση QT/QTc Ανώμαλος καρδιακός ρυθμός	Διαταραχές καρδιακής αγωγιμότητας Καρδιακό φύσημα	
Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές μεσοθωρακίου	Βήχας		Ρινόρροια Επίσταξη	
Γαστρεντερικές διαταραχές		Έμετος Διάρροια Κοιλιακό άλγος	Στοματίτιδα Ναυτία	
Ηπατοχολικές διαταραχές			Ηπατίτιδα Ηπατομεγαλία	

Κατηγορία/οργανικό σύστημα (SOC)	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Μη γνωστής συχνότητας
			Μη φυσιολογικές εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας Ήκτερος	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Δερματίτιδα Εξάνθημα	Ακάνθωση Κνησμός	
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού			Αρθραλγία	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης	Πυρεξία	Εξασθένηση		

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

4.9 Υπερδοσολογία

Σε κλινικές δοκιμές, εννέα ασθενείς έλαβαν διπλάσια της αθροιστικής προοριζόμενης δόσης Eurartesim. Το προφίλ ασφάλειας αυτών των ασθενών δεν διέφερε από εκείνο των ασθενών που έλαβαν τη συνιστώμενη δόση και κανένας ασθενής δεν ανέφερε σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (ΣΑΕ).

Σε περιπτώσεις υπόνοιας υπερδοσολογίας, θα πρέπει να χορηγείται συμπτωματική και υποστηρικτική θεραπεία ανάλογα με τις ανάγκες, συμπεριλαμβανομένης της παρακολούθησης ΗΚΓτος λόγω της πιθανότητας παράτασης του διαστήματος QTc (βλ. παράγραφο 4.4).

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιπρωτοζωϊκά, ανθελονοσιακά, αρτεμισίνη και παράγωγα, συνδυασμοί, κωδικός ATC: P01BF05.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η αρτενιμόλη είναι σε θέση να φτάσει σε υψηλές συγκεντρώσεις εντός των ερυθροκυττάρων που περιέχουν παράσιτα. Η γέφυρα ενδοϋπεροξειδίου του θεωρείται βασικής σημασίας για την ανθελονοσιακή δραστηριότητά του, προκαλώντας βλάβη ελεύθερων ριζών στα συστήματα μεμβρανών των παρασίτων όπως:

- Αναστολή της ΑΤΡάσης του ασβεστίου του σαρκοπλασματικού-ενδοπλασματικού δικτύου του *falciparum*.
- Παρεμβολή με τη μεταφορά μιτοχονδριακών ηλεκτρονίων.

- Παρεμβολή στις πρωτεΐνες μεταφοράς των παρασίτων.
- Διαταραχή της μιτοχονδριακής λειτουργίας των παρασίτων.

Ο ακριβής μηχανισμός δράσης της πιπερακίνης παραμένει άγνωστος αλλά πιθανόν αντανακλά αυτόν της χλωροκίνης, ένα κοντινό δομικό ανάλογο. Η χλωροκίνη συνδέεται με την τοξική αίμη (που προέρχεται από την αιμοσφαιρίνη του ασθενούς) εντός του παρασίτου της ελονοσίας, αποτρέποντας την αποτοξίκωσή της μέσω ενός βήματος πολυμερισμού.

Η πιπερακίνη είναι μια δικινολίνη και αυτή η κατηγορία έχει καταδείξει καλή ανθελαιοστική δραστηριότητα έναντι των ανθεκτικών στη χλωροκίνη στελεχών του *Plasmodium in vitro*. Η ογκώδης δομή της δικινολόνης μπορεί να είναι σημαντική για τη δραστηριότητα έναντι των ανθεκτικών στη χλωροκίνη στελεχών και μπορεί να δράσει μέσω των ακόλουθων μηχανισμών:

- Αναστολή των μεταφορέων που εξάγουν τη χλωροκίνη από τα τροφικά κενοτόπια των παρασίτων.
- Αναστολή της οδού πέψης της αίμης στα τροφικά κενοτόπια των παρασίτων.

Έχει αναφερθεί αντίσταση στην πιπερακίνη (όταν χρησιμοποιείται ως μονοθεραπεία).

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Eurartesim έχουν αξιολογηθεί σε δύο μεγάλες τυχαιοποιημένες ανοιχτές κλινικές δοκιμές:

Η Μελέτη DM040010 διεξήχθη σε Ασιάτες ενήλικους και παιδιατρικούς ασθενείς με μη επιπλεγμένη ελονοσία εκ *P. falciparum*. Η θεραπεία με Eurartesim συγκρίθηκε με το συνδυασμό Αρτεσούνάτη + Μεφλοκίνη (AS + MQ). Το πρωτεύον τελικό σημείο ήταν το ποσοστό ίασης με διόρθωση για PCR την Ημέρα 63.

Η Μελέτη DM040011 διεξήχθη σε Αφρικανούς παιδιατρικούς ασθενείς με μη επιπλεγμένη ελονοσία εκ *P. falciparum*. Η θεραπεία με Eurartesim συγκρίθηκε με το συνδυασμό Αρτεμαϊθέρα + Λουμφαντρίνη (A + L). Το πρωτεύον τελικό σημείο ήταν το ποσοστό ίασης με διόρθωση για PCR την Ημέρα 28.

Τα αποτελέσματα για το πρωτεύον τελικό σημείο στους τροποποιημένης πρόθεσης θεραπείας (m-ITT) πληθυσμούς (που ορίζονται ως όλοι οι τυχαιοποιημένοι ασθενείς που έλαβαν τουλάχιστον μία δόση θεραπείας της μελέτης, με την εξαίρεση εκείνων των ασθενών που χάθηκαν κατά την παρακολούθηση για άγνωστους λόγους) ήταν ως εξής:

Μελέτη	Ποσοστό ίασης με διόρθωση για PCR (m-ITT)			
	Eurartesim	AS + MQ	A + L	95% δίπλευρο CI στη διαφορά θεραπείας (Eurartesim – Φάρμακο Σύγκρισης), τιμή p
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

Σε κάθε περίπτωση τα αποτελέσματα επιβεβαίωσαν ότι το Eurartesim δεν ήταν κατώτερο από το φαρμακευτικό προϊόν σύγκρισης. Σε αμφότερες τις μελέτες, το πραγματικό ποσοστό αστοχίας της θεραπείας ήταν κάτω από τον ουδό αποτελεσματικότητας του 5% που τέθηκε από τον Π.Ο.Υ.

Τα ειδικά ως προς την ηλικία ποσοστά ίασης με διόρθωση για PCR στους πληθυσμούς m-ITT πινακοποιούνται ακολούθως για την Ασιατική και την Αφρικανική μελέτη, αντίστοιχα:

Μελέτη	Ποσοστό ίασης με διόρθωση για PCR (m-ITT)			
	Eurartesim	AS + MQ	A + L	95% δίπλευρο CI στη διαφορά θεραπείας (Eurartesim – Φάρμακο Σύγκρισης), τιμή p
DM040010 (n=1087)				
≤5 ετών	100,0%	100,0%	-	-
>5 έως ≤12 ετών	98,2%	96,5%	-	(-3,67, 7,09) %, 0,605
>12 έως ≤18 ετών	97,3%	100,0%	-	(-6,40, 0,99) %, 1,000
>18 έως ≤64 ετών	96,6%	94,4%	-	(-0,98, 5,30) %, 0,146
DM040011 (n=1524)				
≤1 έτους	91,5%	-	98,5%	(-12,66, -1,32) % ⁽¹⁾ , 0,064
>1 έως ≤2 ετών	92,6%	-	94,6%	(-6,76, 2,63) %, 0,413
>2 έως ≤5 ετών	93,0%	-	94,0%	(-4,41, 2,47) %, 0,590

⁽¹⁾ Αυτό το CI είναι ασυμπτωτικό διότι δεν ήταν δυνατόν να υπολογιστεί το ακριβές CI

Στο Ευρωπαϊκό Μητρώο Ασφάλειας, 25 ασθενείς με βάρος ≥ 100 kg (εύρος 100 – 121 kg) έλαβαν 4 δισκία PQR/αρτενιμόλης 320/40 mg για 3 ημέρες. Είκοσι δύο από αυτούς τους ασθενείς καταδείχθηκε ότι ήταν απαλλαγμένοι από παράσιτο στην τελευταία μικροσκοπική ανάλυση του δείγματος αίματος, τρεις ασθενείς δεν πραγματοποίησαν παρασιτολογική ανάλυση αίματος. Όλοι οι ασθενείς ιάθηκαν κλινικά.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Τα φαρμακοκινητικά προφίλ αρτενιμόλης και πιπερακίνης έχουν διερευνηθεί σε ζωικά μοντέλα και σε διαφορετικούς ανθρώπινους πληθυσμούς (υγιείς εθελοντές, ενήλικες ασθενείς και παιδιατρικοί ασθενείς).

Απορρόφηση

Η αρτενιμόλη απορροφάται πολύ γρήγορα. Το T_{max} είναι κατά προσέγγιση 1-2 ώρες μετά από εφάπαξ και πολλαπλή δόση. Σε ασθενείς, η μέση τιμή C_{max} (CV%) και AUC_{INF} της αρτενιμόλης (που παρατηρείται μετά την πρώτη δόση Eurartesim) ήταν 752 (47%) ng/ml και 2.002 (45%) ng/ml*h, αντίστοιχα.

Η βιοδιαθεσιμότητα της αρτενιμόλης φαίνεται να είναι υψηλότερη σε ασθενείς με ελονοσία παρά σε υγιείς εθελοντές, πιθανόν διότι η ίδια η ελονοσία έχει επίδραση στη διάθεση της αρτενιμόλης. Αυτό μπορεί να υποδηλώνει σχετιζόμενη με την ελονοσία ηπατική δυσλειτουργία, προκαλώντας μια αύξηση στη βιοδιαθεσιμότητα της αρτενιμόλης (μείωση της πρώτης ηπατικής επίδρασης) χωρίς να επηρεάζει τη φαινομενική ημιζωή απομάκρυνσης, που περιορίζεται από το ρυθμό απορρόφησης. Σε υγιείς άρρενες εθελοντές υπό συνθήκες νηστείας, η μέση τιμή C_{max} και AUC_{INF} της αρτενιμόλης κυμάνθηκε μεταξύ 180-252 ng/ml και 516-684 ng/ml*h, αντίστοιχα.

Η συστηματική έκθεση σε αρτενιμόλη ήταν ελαφρώς χαμηλότερη μετά την τελευταία δόση Eurartesim (χαμηλότερο από ό,τι μετά την πρώτη δόση κατά έως και 15%). Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι της αρτενιμόλης βρέθηκαν όμοιες σε υγιείς εθελοντές Ασιατικής και Καυκασιακής προέλευσης. Η συστηματική έκθεση σε αρτενιμόλη την τελευταία ημέρα της θεραπείας βρέθηκε υψηλότερη σε θήλεα παρά σε άρρενες, με τη διαφορά να είναι στο 30%.

Σε υγιείς εθελοντές, η έκθεση σε αρτενιμόλη αυξήθηκε κατά 43% όταν χορηγήθηκε με γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε λίπος/θερμίδες.

Η πιπερακίνη, μια υψηλά λιπόφιλη ένωση, απορροφάται αργά. Στον άνθρωπο, η πιπερακίνη έχει T_{max} κατά προσέγγιση 5 ώρες μετά από εφάπαξ και επαναλαμβανόμενη δόση. Σε ασθενείς, η μέση τιμή C_{max} (CV%) και AUC_{0-24} (που παρατηρείται μετά την πρώτη δόση Eurartesim) ήταν 179 (62%) ng/ml

και 1.679 (47%) ng/ml*h, αντίστοιχα. Λόγω της αργής της απομάκρυνσης, η πιπερακίνη συσσωρεύεται στο πλάσμα μετά από πολλαπλές δόσεις με έναν παράγοντα συσσωρεύσης περίπου 3. Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι της πιπερακίνης βρέθηκαν να είναι όμοιες σε υγιείς εθελοντές Ασιατικής και Καυκασιακής προέλευσης. Από την άλλη πλευρά, την τελευταία ημέρα της θεραπείας με Eurartesim, η μέγιστη συγκέντρωση πιπερακίνης πλάσματος ήταν υψηλότερη σε θήλεις παρά σε άρρενες υγιείς εθελοντές, με τη διαφορά να είναι της τάξης του 30 έως 50 %.

Σε υγιείς εθελοντές, η έκθεση σε πιπερακίνη αυξήθηκε περίπου κατά 3 φορές όταν χορηγήθηκε με γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε λίπος/θερμίδες. Αυτή η φαρμακοκινητική επίδραση συνοδεύτηκε από αυξημένη επίδραση στην παράταση του διαστήματος QT. Κατά συνέπεια, το Eurartesim θα πρέπει να χορηγείται με νερό τουλάχιστον 3 ώρες μετά από την τελευταία λήψη τροφής και δεν θα πρέπει να λαμβάνεται τροφή για 3 ώρες μετά από κάθε δόση (βλ. παράγραφο 4.2).

Κατανομή

Τόσο η πιπερακίνη όσο και η αρτενιμόλη δεσμεύονται ισχυρά με τις ανθρώπινες πρωτεΐνες του πλάσματος: η δέσμευση με τις πρωτεΐνες που παρατηρήθηκε σε μελέτες *in vitro* ήταν 44-93% για την αρτενιμόλη και >99% για την πιπερακίνη. Επιπλέον, από δεδομένα τόσο *in vitro* όσο και *in vivo* σε ζώα, η πιπερακίνη και η αρτενιμόλη τείνουν να συσσωρεύονται στα ερυθροκύτταρα (RBC).

Η αρτενιμόλη παρατηρήθηκε ότι έχει μικρό όγκο κατανομής στον άνθρωπο (0,8 l/kg, CV 35,5%). Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι που παρατηρήθηκαν για την πιπερακίνη στον άνθρωπο υποδεικνύουν ότι αυτή η δραστική ουσία έχει μεγάλο όγκο κατανομής (730 l/kg, CV 37,5%).

Βιομετασχηματισμός

Η αρτενιμόλη μετατρέπεται κυρίως σε β-γλυκουρονίδιο α-αρτενιμόλης (α-αρτενιμόλη-G). Μελέτες σε μικροσώματα ανθρώπινου ήπατος κατέδειξαν ότι η αρτενιμόλη μεταβολίστηκε από την UDP-γλυκουρονοσυλ-τρανσφεράση (UGT1A9 και UGT2B7) σε α-αρτενιμόλη-G χωρίς μεταβολισμό διαμεσολαβούμενο από το κυτόχρωμα P450. Μελέτες αλληλεπίδρασης φαρμάκου-φαρμάκου *in vitro* κατέδειξαν ότι η αρτενιμόλη είναι ένας αναστολέας του CYP1A2, επομένως υπάρχει η δυνατότητα για την αρτενιμόλη να αυξήσει τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα των υποστρωμάτων του CYP1A2 (βλ. παράγραφο 4.5).

In-vitro μελέτες μεταβολισμού κατέδειξαν ότι η πιπερακίνη μεταβολίζεται από ανθρώπινα ηπατοκύτταρα (κατά προσέγγιση το 85% της πιπερακίνης παρέμεινε μετά από 2 ώρες επώασης στους 37°C). Η πιπερακίνη μεταβολίστηκε κυρίως από το CYP3A4 και σε μικρότερο βαθμό από το CYP2C9 και το CYP2C19. Η πιπερακίνη βρέθηκε να είναι ένας αναστολέας του CYP3A4 (επίσης με χρονοεξαρτώμενο τρόπο) και σε μικρότερο βαθμό του CYP2C19, ενώ διεγείρει τη δραστηριότητα του CYP2E1.

Δεν παρατηρήθηκε καμία επίδραση στο μεταβολικό προφίλ της πιπερακίνης στα ανθρώπινα ηπατοκύτταρα όταν η πιπερακίνη επώαστηκε μαζί με αρτενιμόλη. Οι μείζονες μεταβολίτες της πιπερακίνης ήταν ένα προϊόν διάσπασης του καρβοξυλικού οξέος και ένα μονο-N-οξειδωμένο προϊόν.

Σε μελέτες σε ανθρώπους, η πιπερακίνη βρέθηκε ότι είναι ήπιος αναστολέας του ενζύμου CYP3A4, ενώ ισχυροί αναστολείς της δραστηριότητας του CYP3A4 προκάλεσαν ήπια αναστολή του μεταβολισμού της πιπερακίνης (βλ. παράγραφο 4.5).

Αποβολή

Ο χρόνος ημιζωής απομάκρυνσης της αρτενιμόλης είναι περίπου 1 ώρα. Η μέση από του στόματος κάθαρση για ενήλικες ασθενείς με ελονοσία ήταν 1,34 l/h/kg. Η μέση από του στόματος κάθαρση ήταν ελαφρά μεγαλύτερη για παιδιατρικούς ασθενείς. Ωστόσο, οι διαφορές ήταν ήσσονος μεγέθους (<20%). Η αρτενιμόλη απομακρύνεται μέσω του μεταβολισμού (κυρίως γλυκουρονική σύζευξη). Η κάθαρσή του βρέθηκε να είναι ελαφρώς χαμηλότερη σε θήλεις παρά σε άρρενες υγιείς εθελοντές. Τα δεδομένα σχετικά με την απέκκριση της αρτενιμόλης στον άνθρωπο είναι ελάχιστα. Ωστόσο, αναφέρεται στη βιβλιογραφία ότι η απέκκριση αμετάβλητης δραστικής ουσίας σε ανθρώπινα ούρα και κόπρανα είναι αμελητέα για τα παράγωγα της αρτεμισινίνης.

Ο χρόνος ημιζωής απομάκρυνσης της πιπερακίνης είναι περίπου 22 ημέρες για ενήλικες ασθενείς και περίπου 20 ημέρες για παιδιατρικούς ασθενείς. Η μέση από του στόματος κάθαρση για ενήλικες ασθενείς με ελονοσία ήταν 2,09 l/h/kg, ενώ στους παιδιατρικούς ασθενείς ήταν 2,43 l/h/kg. Λόγω της μακράς ημιζωής απομάκρυνσής της, η πιπερακίνη συσσωρεύεται μετά από πολλαπλές δόσεις.

Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν ότι η ραδιοεπισημασμένη πιπερακίνη απεκκρίνεται μέσω της χοληφόρου οδού, ενώ η απέκκριση από τα ούρα είναι αμελητέα.

Φαρμακοκινητική σε ειδικούς πληθυσμούς ασθενών

Δεν έχουν διεξαχθεί ειδικές φαρμακοκινητικές μελέτες σε ασθενείς με ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια ή σε ηλικιωμένα άτομα.

Σε μια παιδιατρική μελέτη φαρμακοκινητικής και με βάση πολύ περιορισμένη δειγματοληψία, παρατηρήθηκαν ήσσονες διαφορές για τη φαρμακοκινητική της αρτενιμόλης μεταξύ του παιδιατρικού πληθυσμού και του πληθυσμού ενηλίκων. Η μέση κάθαρση (1,45 l/h/kg) ήταν ελαφρά γρηγορότερη στους παιδιατρικούς ασθενείς σε σχέση με τους ενήλικες ασθενείς (1,34 l/h/kg), ενώ ο μέσος όγκος κατανομής στους παιδιατρικούς ασθενείς (0,705 l/kg) ήταν μικρότερος από ό,τι στους ενήλικες ασθενείς (0,801 l/kg).

Η ίδια σύγκριση έδειξε ότι το ποσοστό απορρόφησης της πιπερακίνης και η τελική ημιζωή σε παιδιά ήταν κυρίως παρόμοιες με εκείνες που παρατηρήθηκαν στους ενήλικες. Ωστόσο, η φαινόμενη κάθαρση ήταν γρηγορότερη (1,30 έναντι 1,14 l/h/kg) και ο φαινόμενος ολικός όγκος κατανομής ήταν μικρότερος στον παιδιατρικό πληθυσμό (623 έναντι 730 l/kg).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Γενική τοξικότητα

Τα δεδομένα της βιβλιογραφίας αναφορικά με τη χρόνια τοξικότητα της πιπερακίνης σε σκύλους και πιθήκους υποδεικνύουν κάποια ηπατοτοξικότητα και ήπια αναστρέψιμη καταστολή του ολικού αριθμού λευκοκυττάρων και ουδετερόφιλων.

Τα πιο σημαντικά μη κλινικά ευρήματα ασφάλειας μετά από χορήγηση επαναλαμβανόμενων δόσεων ήταν η διήθηση μακροφάγων με ενδοκυτταροπλασματικό βασεόφιλο κοκκιώδες υλικό συνέπεια της φωσφολιπίδωσης και των εκφυλιστικών βλαβών σε πολυάριθμα όργανα και ιστούς. Αυτές οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις παρατηρήθηκαν σε ζώα σε επίπεδα έκθεσης παρόμοια με τα κλινικά επίπεδα έκθεσης και με ενδεχόμενη σχέση με την κλινική χρήση. Δεν είναι γνωστό εάν αυτές οι τοξικές επιδράσεις είναι αναστρέψιμες.

Η αρτενιμόλη και η πιπερακίνη δεν ήταν γονοτοξικά / κλαστογονικά βάσει δοκιμασίας *in vitro* και *in vivo*.

Δεν έχουν διενεργηθεί μελέτες καρκινογένεσης.

Η αρτενιμόλη προκαλεί εμβρυϊκή θνησιμότητα και τερατογένεση σε αρουραίους και κουνέλια.

Η πιπερακίνη δεν επάγει διαμαρτίες σε αρουραίους και κουνέλια. Σε μια μελέτη περιγεννητικής και μεταγεννητικής ανάπτυξης (τμήμα ΙΙΙ) σε θηλυκούς αρουραίους που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με 80 mg/kg, μερικά ζώα είχαν μια καθυστέρηση τοκετού που οδήγησε σε θνησιμότητα των νεογνών. Σε θήλεα που είχαν κανονικό τοκετό, η ανάπτυξη, συμπεριφορά και αύξηση του επιβιώνοντος απογόνου ήταν κανονικές μετά από *ενδομήτρια* έκθεση ή μέσω του γάλακτος.

Δεν διεξήχθησαν μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα με το συνδυασμό αρτενιμόλης και πιπερακίνης.

Τοξικότητα του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ)

Υπάρχει πιθανότητα νευροτοξικότητας των παραγώγων αρτεμισινίνης στον άνθρωπο και τα ζώα που σχετίζεται ισχυρά με τη δόση, την οδό και τα σκευάσματα των διαφόρων προ-φαρμάκων αρτενιμόλης.

Στον άνθρωπο, η δυνητική νευροτοξικότητα της από του στόματος χορηγούμενης αρτενιμόλης μπορεί να θεωρηθεί πολύ απίθανη, με δεδομένη την ταχεία κάθαρση της αρτενιμόλης και τη βραχεία έκθεσή του (3 ημέρες θεραπείας για τους ασθενείς με ελονοσία). Δεν υπήρχε ένδειξη επαγόμενων από την αρτενιμόλη βλαβών στους ειδικούς πυρήνες σε αρουραίους ή σκύλους, ακόμα και σε θανατηφόρο δόση.

Τοξικότητα του καρδιαγγειακού

Οι επιδράσεις στην αρτηριακή πίεση και στη διάρκεια του PR και του QRS παρατηρήθηκαν σε υψηλές δόσεις πιπερακίνης. Η πιο σημαντική δυνητική καρδιακή επίδραση σχετιζόταν με την καρδιακή αγωγιμότητα.

Στην εξέταση hERG, το IC₅₀ ήταν 0,15 μmol για την πιπερακίνη και 7,7 μmol για την αρτενιμόλη. Η συσχέτιση αρτενιμόλης και πιπερακίνης δεν παράγει μεγαλύτερη αναστολή hERG σε σχέση με εκείνη των μεμονωμένων ενώσεων.

Φωτοτοξικότητα

Δεν υπάρχουν ανησυχίες σχετικά με τη φωτοτοξικότητα με την αρτενιμόλη, καθώς δεν απορροφά στο εύρος των 290-700 nm.

Η πιπερακίνη έχει μέγιστο απορρόφησης στα 352 nm. Επειδή η πιπερακίνη είναι παρούσα στο δέρμα (περίπου 9% στους μη κεχρωσμένους αρουραίους και μόνο 3% στους κεχρωσμένους αρουραίους), ελαφρές αντιδράσεις φωτοτοξικότητας (οίδημα και ερύθημα) παρατηρήθηκαν 24 ώρες μετά από την από του στόματος θεραπεία σε ποντίκια που εκτέθηκαν σε ακτινοβολία UV.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Προζελατινοποιημένο άμυλο

Δεξτρίνη

Υπρομελλόζη (E464)

Καρμελλόζη νατρίουχος διασταυρούμενη

Στεατικό μαγνήσιο (E572)

Επικάλυψη υμενίου

Υπρομελλόζη (E464)

Διοξείδιο του τιτανίου (E171)

Πολυαιθυλενογλυκόλη 400

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Τα δισκία Eurartesim είναι συσκευασμένα σε κυψέλες από PVC/PVDC/αλουμινίου που περιέχουν 3, 6, 9, 12, 270 ή 300 δισκία.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

Τηλέφωνο: +39 051 6489602

Φαξ: +39 051 388689

E-mail: regulatorycorporate@alfasigma.com

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 27 Οκτωβρίου 2011

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 09 Σεπτεμβρίου 2016

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/EK και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

Εάν η υποβολή μιας ΕΠΠΑ και η επικαιροποίηση του ΣΔΚ συμπίπτουν, δύναται να κατατεθούν ταυτόχρονα.

• Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διασφαλίσει ότι όλοι οι γιατροί που αναμένεται να συνταγογραφήσουν ή να χρησιμοποιήσουν το Eurartesim θα εφοδιαστούν με ένα εκπαιδευτικό πακέτο για επαγγελματίες του τομέα υγειονομικής περίθαλψης, το οποίο θα περιέχει τα ακόλουθα:

- Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος
- Φύλλο Οδηγιών Χρήσης
- Ενημερωτικό Φυλλάδιο Γιατρού που περιλαμβάνει τις λίστες ελέγχου για τις αντενδείξεις χρήσης και τα αντενδεικνύόμενα συνοδά φάρμακα

Το Ενημερωτικό Φυλλάδιο Γιατρού θα πρέπει να περιέχει τα ακόλουθα βασικά μηνύματα:

- Ότι το Eurartesim έχει τη δυνατότητα να παρατείνει το διάστημα QTc που μπορεί να οδηγήσει σε δυνητικά θανατηφόρες αρρυθμίες.
- Ότι η απορρόφηση πιπερακίνης αυξάνεται με την παρουσία τροφής και, επομένως, για τη μείωση αυτού του κινδύνου παράτασης του διαστήματος QTc, θα πρέπει να συνιστάται στους ασθενείς να λαμβάνουν τα δισκία με νερό χωρίς τροφή, όχι λιγότερο από τρεις ώρες μετά την τελευταία πρόσληψη τροφής. Δεν θα πρέπει να λαμβάνεται τροφή εντός 3 ωρών μετά από κάθε δόση.
- Ότι το Eurartesim αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ελονοσία σύμφωνα με τον ορισμό του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (WHO) και σε ασθενείς με ιστορικό κλινικών καταστάσεων που μπορεί να οδηγήσουν σε παράταση του διαστήματος QTc και σε ασθενείς που λαμβάνουν φάρμακα που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QTc.
- Τις συστάσεις παρακολούθησης του ΗΚΓτος.
- Το σκοπό και τη χρήση των λιστών ελέγχου για τις αντενδείξεις χρήσης και τα αντενδεικνυόμενα συνοδά φάρμακα
- Ότι υπάρχει δυνητικός κίνδυνος τερατογένεσης και, επομένως, το Eurartesim δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται στο 1^ο τρίμηνο της κύησης σε καταστάσεις όπου είναι διαθέσιμα άλλα κατάλληλα και αποτελεσματικά ανθελονοσιακά.
- Την ανάγκη ενημέρωσης ασθενών για τους σημαντικούς κινδύνους που σχετίζονται με τη θεραπεία με Eurartesim και τις κατάλληλες προφυλάξεις κατά τη χρήση του φαρμάκου.
- Ότι θα πρέπει να γίνεται σύσταση στους ασθενείς να επικοινωνήσουν με τον γιατρό τους σχετικά με ανεπιθύμητες ενέργειες και ότι οι γιατροί/φαρμακοποιοί θα πρέπει να αναφέρουν ύποπτες ανεπιθύμητες αντιδράσεις στο Eurartesim, και ιδιαίτερα, εκείνες που σχετίζονται με την παράταση QT.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Eurartesim 160 mg/20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
τετραφωσφορική πιπερακίνη/αρτενιμόλη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 160 mg τετραφωσφορικής πιπερακίνης (ως τετραϋδρικής) και 20 mg αρτενιμόλης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο
3 δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Να λαμβάνεται τουλάχιστον 3 ώρες πριν ή μετά το φαγητό.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/11/716/005 3 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Eurartesim

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC: {αριθμός} [κωδικός προϊόντος]

SN: {αριθμός} [αριθμός σειράς]

NN: {αριθμός} [εθνικός αριθμός αποζημίωσης ή άλλος εθνικός αριθμός για τον προσδιορισμό του φαρμακευτικού προϊόντος]

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΤΥΠΟΥ BLISTER

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Eurartesim 160 mg/20 mg Δισκία
τετραφωσφορική πιπερακίνη/αρτενιμόλη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Alfasigma S.p.A.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ****1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Eurartesim 320 mg/40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
τετραφωσφορική πιπερακίνη/αρτενιμόλη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 320 mg τετραφωσφορικής πιπερακίνης (ως τετραϋδρικής) και 40 mg αρτενιμόλης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.3 δισκία
Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.6 δισκία
Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.9 δισκία
Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.12 δισκία
Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.270 δισκία
Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.300 δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Να λαμβάνεται τουλάχιστον 3 ώρες πριν ή μετά το φαγητό.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/11/716/001 3 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/11/716/002 6 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/11/716/003 9 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/11/716/004 12 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/11/716/006 270 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/11/716/007 300 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Eurartesim

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC: {αριθμός} [κωδικός προϊόντος]

SN: {αριθμός} [αριθμός σειράς]

NN: {αριθμός} [εθνικός αριθμός αποζημίωσης ή άλλος εθνικός αριθμός για τον προσδιορισμό του φαρμακευτικού προϊόντος]

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΤΥΠΟΥ BLISTER

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Eurartesim 320 mg/40 mg Δισκία
τετραφωσφορική πιπερακίνη/αρτενιμόλη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Alfasigma S.p.A

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Eurartesim 160 mg/20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Τετραφωσφορική πιπερακίνη/αρτενιμόλη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Eurartesim και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν εσείς ή το παιδί σας πάρετε το Eurartesim
3. Πώς να πάρετε το Eurartesim
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Eurartesim
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Eurartesim και ποια είναι η χρήση του

Το Eurartesim περιέχει τις δραστικές ουσίες τετραφωσφορική πιπερακίνη και αρτενιμόλη. Χρησιμοποιείται για τη θεραπεία μη επιπλεγμένης ελονοσίας όταν η χρήση ενός φαρμάκου από το στόμα είναι κατάλληλη.

Η ελονοσία προκαλείται από λοίμωξη με ένα παράσιτο που λέγεται πλασμώδιο (*Plasmodium*), το οποίο εξαπλώνεται από το τσίμπημα ενός μολυσμένου κουνουπιού. Υπάρχουν διάφοροι τύποι του παρασίτου *Plasmodium*. Το Eurartesim σκοτώνει το παράσιτο *Plasmodium falciparum*.

Το φάρμακο μπορεί να ληφθεί από ενήλικες, εφήβους, παιδιά και βρέφη ηλικίας πάνω από 6 μηνών που ζυγίζουν πάνω από 5 κιλά.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν εσείς ή το παιδί σας πάρετε το Eurartesim

Μην πάρετε το Eurartesim εάν εσείς ή το παιδί σας:

- Έχετε αλλεργία στις δραστικές ουσίες, τετραφωσφορική πιπερακίνη ή αρτενιμόλη, ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- Έχετε ένα σοβαρό τύπο λοίμωξης από ελονοσία που έχει επηρεάσει μέρη του σώματος όπως ο εγκέφαλος, οι πνεύμονες ή οι νεφροί.
- Έχετε μια παθολογική καρδιακή κατάσταση, όπως αλλαγές στο ρυθμό ή τη συχνότητα του καρδιακού παλμού ή καρδιακή νόσο.
- Γνωρίζετε ότι οποιοδήποτε μέλος της οικογένειάς σας (γονείς, παππούδες, αδερφοί ή αδερφές) απεβίωσε αιφνιδίως λόγω καρδιακού προβλήματος ή είχε εκ γενετής καρδιακά προβλήματα.
- Πάσχετε από μεταβολές στα επίπεδα των αλάτων στο σώμα (ηλεκτρολυτικές διαταραχές).
- Παίρνετε άλλα φάρμακα που μπορεί να έχουν επίδραση στον καρδιακό ρυθμό, όπως:

- Κινιδίνη, δισοπυραμίδη, προκαϊναμίδη, αμιοδαρόνη, δοφετιλίδη, ιβουτιλίδη, υδροκινιδίνη ή σοταλόλη.
- Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της κατάθλιψης όπως αμιτριπτυλίνη, φλουοξετίνη ή σερτραλίνη.
- Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία προβλημάτων ψυχικής υγείας όπως οι φαινοθειαζίνες, η σερτινδόλη, η σουλτοπρίδη, η χλωροπρομαζίνη, η αλοπεριδόλη, η μεσοριδαζίνη, η πιμοζίδη ή η θειοριδαζίνη.
- Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία λοιμώξεων. Αυτά περιλαμβάνουν μερικούς τύπους φαρμάκων που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων (μακρολίδια [όπως ερυθρομυκίνη ή κλαριθρομυκίνη] και φθοριοκινολόνες [όπως μοξιφλοξασίνη και σπαρφλοξασίνη]) ή μυκητιασικών λοιμώξεων (όπως φλουκοναζόλη και ιμιδαζόλη), καθώς και πενταμιδίνη (που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενός ειδικού τύπου πνευμονίας) και σακιναβίρη (για τη θεραπεία του HIV).
- Αντιισταμινικά που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία αλλεργιών ή φλεγμονής όπως η τερφεναδίνη, αστεμιζόλη ή μιζολαστίνη.
- Ορισμένα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία στομαχικών προβλημάτων, όπως η σιζαπρίδη, δομπεριδόνη ή δροπεριδόλη.
- Άλλα φάρμακα όπως αλκαλοειδή της βίνκα και τριοξειδίο του αρσενικού (που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία ορισμένων καρκίνων), βεπριδύλη (που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της στηθάγχης), διφαιμανίλη (που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία στομαχικών διαταραχών), λεβομεθαδύλη και μεθαδόνη (που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του εθισμού σε ναρκωτικά) και προβουκόλη (που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των υψηλών επιπέδων χοληστερόλης του αίματος).
- Σε περίπτωση που έχετε υποβληθεί πρόσφατα (για παράδειγμα εντός περιόδου ενός μηνός) σε θεραπεία για ελονοσία με ορισμένα φάρμακα ή έχετε λάβει ορισμένα φάρμακα για την πρόληψη της ελονοσίας. Αυτά τα φάρμακα περιλαμβάνουν: Μεφλοκίνη, αλοφαντρίνη, λουμφαντρίνη, χλωροκίνη ή κινίνη.

Σε περίπτωση που οποιοδήποτε από τα παραπάνω ισχύει για εσάς ή το παιδί σας ή αν δεν είστε σίγουροι, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε ή δώσετε το Eurartesim.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο εάν εσείς ή το παιδί σας:

- Έχετε ηπατικά ή νεφρικά προβλήματα.
- Έχετε μια λοίμωξη από ελονοσία που έχει προκληθεί από ένα παράσιτο διαφορετικό από το *Plasmodium falciparum*.
- Λαμβάνετε ή έχετε λάβει οποιαδήποτε άλλα φάρμακα για τη θεραπεία της ελονοσίας (διαφορετικά από αυτά που αναφέρονται παραπάνω).
- Είστε στο 1^ο τρίμηνο της εγκυμοσύνης ή θηλάζετε (βλ. παρακάτω).
- Είστε γυναίκα, ηλικιωμένος (πάνω από 65 ετών) ή κάνετε εμετό.
- Λαμβάνετε ορισμένα άλλα φάρμακα που θα μπορούσαν να προκαλέσουν πιθανές μεταβολικές αλληλεπιδράσεις. Παραδείγματα αναγράφονται στην ενότητα “Άλλα φάρμακα και Eurartesim”.
- Εάν μετά τη θεραπεία με το Eurartesim η λοίμωξη από ελονοσία παρουσιάζεται ξανά κατ’ επανάληψη ή δεν υποχωρεί, ο γιατρός σας ενδέχεται να σας συνταγογραφήσει άλλο φάρμακο.

Εάν έχετε αμφιβολίες για οποιοδήποτε από τα παραπάνω, παρακαλείσθε να ρωτήσετε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας εάν μετά τη θεραπεία παρουσιαστούν συγκεκριμένα συμπτώματα σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών: ωχρό δέρμα, γενική αδυναμία, πονοκέφαλος, λαχάνιασμα και γρήγορος καρδιακός παλμός, ιδιαίτερα με την άσκηση, σύγχυση, ζάλη ή σκούρα ούρα (για λεπτομέρειες, βλέπε παράγραφο 4).

Παιδιά

Βρέφη ηλικίας κάτω των 6 μηνών ή βάρους κάτω των 5 κιλών δεν θα πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

Άλλα φάρμακα και Eurartesim

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν εσείς ή το παιδί σας παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Μερικά φάρμακα μπορούν να επηρεάσουν τον τρόπο με τον οποίο δρα το Eurartesim και ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει ότι το Eurartesim δεν είναι κατάλληλο ή ότι απαιτούνται πρόσθετοι έλεγχοι ενώ εσείς ή το παιδί σας παίρνετε τα φάρμακα που θα μπορούσαν να δώσουν πιθανές αντιδράσεις. Παραδείγματα αναγράφονται παρακάτω (αλλά υπάρχουν αρκετά άλλα):

- Μερικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της υψηλής χοληστερόλης στο αίμα (όπως η ατορβαστατίνη, λοβαστατίνη, σιμβαστατίνη)
- Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της υπέρτασης και των καρδιακών προβλημάτων (όπως η διλτιαζέμη, νιφεδιπίνη, νιτρενδιπίνη, βεραπαμίλη, φελοδιπίνη, αμλοδιπίνη)
- Μερικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του HIV (αντιρετροϊκά φάρμακα): αναστολείς πρωτεάσης του HIV (όπως η αταζαναβίρη, δαρουναβίρη, ινδιναβίρη, λοπιναβίρη, ριτοναβίρη), μη νουκλεοσιδικοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης (όπως η εφαβιρένζη, νεβιραπίνη)
- Μερικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία μικροβιακών λοιμώξεων (όπως η τελιθρομυκίνη, ριφαμπικίνη, δανρόνη)
- Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για να σας βοηθήσουν να κοιμηθείτε: βενζοδιαζεπίνες (όπως η μιδαζολάμη, τριαζολάμη, διαζεπάμη, αλπραζολάμη), ζαλεπλόνη, ζολπιδέμη
- Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την πρόληψη/θεραπεία των επιληπτικών κρίσεων: βαρβιτουρικά (όπως η φαινοβαρβιτάλη), καρβαμαζεπίνη ή φαινυτοΐνη
- Φάρμακα που χρησιμοποιούνται μετά από μεταμόσχευση οργάνων και σε αυτοάνοσες νόσους (όπως η κυκλοσπορίνη, τακρόλιμους)
- Γεννητικές ορμόνες, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που περιέχονται σε ορμονικά αντισυλληπτικά (όπως η γεστοδένη, προγεστερόνη, οιστραδιόλη), τεστοστερόνη
- γλυκοκορτικοειδή (υδροκορτιζόνη, δεξαμεθαζόνη)
- ομεπραζόλη (που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία νόσων που σχετίζονται με την παραγωγή γαστρικού οξέος)
- παρακεταμόλη (που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του πόνου και του πυρετού)
- θεοφυλλίνη (που χρησιμοποιείται για τη βελτίωση της ροής βρογχικού αέρα)
- Νεφαζοδόνη (που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της κατάθλιψης)
- Απρεπιτάντη (που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ναυτίας)
- Μερικά αέρια (όπως ενφλουράνιο, αλοθάνιο και ισοφλουράνιο) που χρησιμοποιούνται για την παροχή γενικής αναισθησίας.

Το Eurartesim με τροφή και ποτό

Θα πρέπει να λαμβάνετε τα δισκία Eurartesim μόνο με νερό.

Δεν θα πρέπει να λαμβάνετε Eurartesim με χυμό γκρέιπφρουτ λόγω πιθανών αντιδράσεων.

Κόηση και θηλασμός

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν είστε στο 1^ο τρίμηνο της εγκυμοσύνης, νομίζετε ότι μπορεί να είστε ή να μείνετε έγκυος ή εάν θηλάζετε. Με βάση δεδομένα από μελέτες σε ζώα, υπάρχουν υπόνοιες ότι το Eurartesim βλάπτει το αγέννητο παιδί αν χρησιμοποιηθεί κατά τους πρώτους τρεις μήνες της εγκυμοσύνης. Συνεπώς, το Eurartesim δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά το 1^ο τρίμηνο της εγκυμοσύνης αν ο γιατρός σας μπορεί να σας δώσει ένα εναλλακτικό φάρμακο. Εάν διαπιστώσετε ότι είστε έγκυος εντός ενός μηνός από τη στιγμή που αρχίσατε να παίρνετε το Eurartesim, ενημερώστε τον γιατρό σας. Η έκθεση εγκύων γυναικών κατά τη διάρκεια του 2^{ου} και του 3^{ου} τριμήνου δεν συσχετίστηκε με καμία βλάβη στο αγέννητο παιδί. Εάν το Eurartesim είναι καταλληλότερο για μια έγκυο γυναίκα από άλλες συνδυαστικές αγωγές που βασίζονται στην αρτεμισινίνη για τις οποίες υπάρχει μεγαλύτερο φάσμα εμπειρίας (ή σουλφαδοξίνη-πυριμεθαμίνη), το Eurartesim μπορεί να χρησιμοποιηθεί στο 2^ο και το 3^ο τρίμηνο.

Δεν θα πρέπει να θηλάζετε το παιδί σας ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο διότι το φάρμακο μπορεί να περάσει μέσω του μητρικού γάλακτος στο παιδί σας.

Εάν παίρνετε συμπληρώματα φολικού οξέος για την πρόληψη πιθανών συγγενών διαμαρτιών του νευρικού σωλήνα, μπορείτε να συνεχίσετε να τα παίρνετε ταυτόχρονα με το Eurartesim.

Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε οποιοδήποτε φάρμακο κατά την κύηση ή το θηλασμό.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Μπορείτε να οδηγείτε ή να χειρίζεστε μηχανήματα μετά τη λήψη Eurartesim αμέσως μόλις αναρρώσετε από την ασθένειά σας.

3. Πώς να πάρετε το Eurartesim

Πάντοτε να παίρνετε το Eurartesim αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Εσείς ή το παιδί σας θα πρέπει να παίρνετε αυτό το φάρμακο με άδειο στομάχι. Εσείς ή το παιδί σας θα πρέπει να παίρνετε κάθε δόση τουλάχιστον 3 ώρες μετά την τελευταία λήψη τροφής και δεν θα πρέπει να λαμβάνετε τροφή για 3 ώρες μετά από κάθε δόση Eurartesim. Εσείς ή το παιδί σας μπορείτε να πιείτε νερό οποιαδήποτε στιγμή.

Εάν τα δισκία είναι δύσκολο να καταποθούν, μπορείτε να τα συνθλίψετε και να τα αναμίξετε με νερό. Πιείτε το μίγμα αμέσως.

Ένας κύκλος Eurartesim διαρκεί τρεις διαδοχικές ημέρες. Να λαμβάνετε μία δόση κάθε ημέρα. Θα πρέπει να προσπαθήσετε να πάρετε τη δόση περίπου την ίδια ώρα σε καθεμία από τις τρεις ημέρες.

Η ημερήσια δόση εξαρτάται από το **σωματικό βάρος** του ασθενούς. Ο γιατρός σας θα πρέπει να συνταγογραφήσει τη δόση που είναι κατάλληλη για το βάρος σας ή το βάρος του παιδιού σας ως εξής:

Σωματικό βάρος (κιλά)	Ημερήσια δόση (mg)	Συνολικός αριθμός δισκίων για τη θεραπεία
5 έως κάτω από 7	Μισό δισκίο 160 mg / 20 mg την ημέρα	1,5 δισκίο
7 έως κάτω από 13	Ένα δισκίο 160 mg / 20 mg την ημέρα	3 δισκία
13 έως κάτω από 24	Ένα δισκίο 320 mg / 40 mg την ημέρα	3 δισκία
24 έως κάτω από 36	Δύο δισκία 320 mg / 40 mg την ημέρα	6 δισκία
36 έως κάτω από 75	Τρία δισκία 320 mg / 40 mg την ημέρα	9 δισκία
>75	Τέσσερα δισκία 320 mg / 40 mg την ημέρα	12 δισκία

Έμετος κατά τη λήψη του φαρμάκου αυτού

Εάν αυτό συμβεί εντός:

- 30 λεπτών από τη λήψη του Eurartesim, πρέπει να επαναληφθεί η πλήρης δόση.
- 31-60 λεπτών, πρέπει να επαναληφθεί η μισή δόση.

Εάν η δεύτερη δόση που δοθεί αποβληθεί επίσης με εμετό μην πάρετε ή δώσετε στο παιδί σας άλλη δόση. Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας αμέσως για να λάβετε εναλλακτική θεραπεία για την ελονοσία.

Λήψη του φαρμάκου αυτού, εάν υποτροπιάσει η λοίμωξη από ελονοσία

- Εάν εσείς ή το παιδί σας έχετε μια άλλη προσβολή ελονοσίας, μπορείτε να πάρετε ένα δεύτερο κύκλο Eurartesim εντός ενός έτους εάν ο γιατρός σας πιστεύει ότι αυτή είναι η κατάλληλη θεραπεία. Εσείς ή το παιδί σας δεν πρέπει να πάρετε πάνω από δύο κύκλους σε ένα έτος. Αν

αυτό συμβεί, μιλήστε στον γιατρό σας. Εσείς ή το παιδί σας δεν πρέπει να πάρετε ένα δεύτερο κύκλο Eurartesim εντός 2 μηνών από τον πρώτο κύκλο.

- Εάν εσείς ή το παιδί σας μολυνθείτε πάνω από δύο φορές σε ένα χρόνο, ο γιατρός σας θα σας συνταγογραφήσει μια εναλλακτική θεραπεία.

Εάν εσείς ή το παιδί σας πάρετε μεγαλύτερη δόση δισκίων Eurartesim από την κανονική

Εάν εσείς ή το παιδί σας πάρετε περισσότερη από τη συνιστώμενη δόση, ενημερώστε τον γιατρό σας. Ο γιατρός σας μπορεί να προτείνει ειδική παρακολούθηση για εσάς ή το παιδί σας επειδή δόσεις υψηλότερες από τις συνιστώμενες ενδέχεται να έχουν ανεπιθύμητη, σοβαρή επίδραση στην καρδιά (βλ. επίσης παράγραφο 4).

Εάν εσείς ή το παιδί σας ξεχάσετε να πάρετε το Eurartesim

Αν εσείς ή το παιδί σας ξεχάσετε να πάρετε τη δεύτερη δόση του Eurartesim την κατάλληλη στιγμή, πάρτε τη αμέσως μόλις το θυμηθείτε. Στη συνέχεια πάρτε την τρίτη (τελευταία) δόση περίπου 24 ώρες μετά τη δεύτερη δόση. Εάν εσείς ή το παιδί σας ξεχάσετε να πάρετε την τρίτη (τελευταία) δόση την κατάλληλη στιγμή, πάρτε τη αμέσως μόλις το θυμηθείτε. Μην πάρετε ποτέ περισσότερες από μία δόσεις την ίδια ημέρα για να αναπληρώσετε μια δόση που παραλείψατε. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Εάν εσείς ή το παιδί σας σταματήσετε να παίρνετε το Eurartesim

Για την αποτελεσματική δράση του φαρμάκου, τα δισκία θα πρέπει να λαμβάνονται από εσάς ή το παιδί σας σύμφωνα με τις οδηγίες και θα πρέπει να ολοκληρωθεί ο κύκλος της θεραπείας 3 ημερών. Εάν εσείς ή το παιδί σας δεν είστε σε θέση να το κάνετε, μιλήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Οι περισσότερες από τις ανεπιθύμητες ενέργειες δεν είναι σοβαρές και κανονικά εξαφανίζονται εντός λίγων ημερών ή εβδομάδων μετά τη θεραπεία.

Καρδιακά προβλήματα

Ένα καρδιακό πρόβλημα, που λέγεται παράταση του διαστήματος QT, μπορεί να εμφανιστεί κατά τη λήψη του Eurartesim και για μερικές ημέρες μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης. Αυτό μπορεί να προκαλέσει μια απειλητική για τη ζωή ανωμαλία του καρδιακού ρυθμού. Σε ενήλικες και παιδιά έχουν παρατηρηθεί και άλλες διαταραχές του καρδιακού ρυθμού με συμπτώματα όπως ο γρήγορος καρδιακός παλμός (ταχυκαρδία) και ο έντονος καρδιακός παλμός που μπορεί να είναι γρήγορος ή ακανόνιστος (αισθήματα παλμών). Όσον αφορά τη συχνότητα, αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι «συνχές» (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 10 άτομα).

Επίσης, σε ενήλικες έχει παρατηρηθεί ακανόνιστος (κολπικές αρρυθμίες) ή αργός καρδιακός ρυθμός (βραδυκαρδία). Όσον αφορά τη συχνότητα, αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι «όχι συχνές» (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 100 άτομα).

Εάν παρατηρήσετε οτιδήποτε διαφορετικό για τον καρδιακό ρυθμό σας ή τον καρδιακό ρυθμό του παιδιού σας ή αν έχετε συμπτώματα (όπως αισθήματα παλμών ή ακανόνιστο καρδιακό ρυθμό), θα πρέπει να επικοινωνήσετε με τον γιατρό σας όσο γίνεται νωρίτερα και πριν την ώρα της επόμενης δόσης.

Ο γιατρός σας μπορεί να λάβει ηλεκτρικές καταγραφές της καρδιάς (ηλεκτροκαρδιογράφημα, ΗΚΓ), ενώ εσείς ή το παιδί σας υποβάλλεστε σε θεραπεία και μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης. Ο γιατρός σας θα σας δώσει οδηγίες για το πότε θα ληφθούν αυτές οι καταγραφές.

Προβλήματα με τα ερυθρά αιμοσφαίρια

Μερικές φορές, μετά τη λήψη της θεραπείας για την ελονοσία μπορεί να εμφανιστεί ένα πρόβλημα με τα ερυθρά σας αιμοσφαίρια το οποίο ονομάζεται αιμολυτική αναιμία. Αυτή η κατάσταση μπορεί να καθυστερήσει και ενδέχεται να εμφανιστεί έως και έναν μήνα μετά τη χρήση του Eurartesim (όψιμη αιμολυτική αναιμία). Στις περισσότερες περιπτώσεις, η αναιμία υποχωρεί χωρίς ειδική θεραπεία, αλλά μερικές φορές, σε σοβαρές περιπτώσεις, ενδέχεται να χρειαστεί μετάγγιση αίματος. Ο γιατρός σας θα σας κάνει τακτικές εξετάσεις αίματος. Εάν υπάρξει υποψία ότι η έλλειψη ερυθρών αιμοσφαιρίων προκαλείται από το ανοσοποιητικό σας σύστημα (αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία). Αυτές οι εξετάσεις μπορεί να περιλαμβάνουν και μια δοκιμασία άμεσης αντισφαιρίνης, για να προσδιοριστεί το εάν χρειάζεται θεραπεία, π.χ. με κορτικοστεροειδή. Η συχνότητα αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών είναι «μη γνωστή» (δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας, εάν εσείς ή το παιδί σας παρουσιάσετε ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα συμπτώματα μετά τη θεραπεία με Eurartesim: ωχρό δέρμα, γενική αδυναμία, πονοκέφαλο, λαχάνιασμα και γρήγορο καρδιακό παλμό (ιδιαίτερα με την άσκηση), σύγχυση, ζάλη ή σκούρα ούρα.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες στους ενήλικες

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 10 άτομα)

Αναιμία, πονοκέφαλος, πυρετός, γενική αδυναμία.

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 100 άτομα)

Γρίπη, λοίμωξη του αναπνευστικού, μείωση της όρεξης ή ανορεξία, ζάλη, σπασμοί (κρίσεις), βήχας, έμετος, κοιλιακός πόνος, διάρροια, ναυτία, φλεγμονή ή διόγκωση του ήπατος, βλάβη των ηπατικών κυττάρων, μη φυσιολογικές εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας, κνησμός, πόνος στους μύες ή τις αρθρώσεις.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες στα παιδιά

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

Γρίπη, βήχας, πυρετός.

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 10 άτομα)

Λοίμωξη του αναπνευστικού, λοίμωξη του αυτιού, αναιμία, ανωμαλίες σε διάφορα είδη κυττάρων του αίματος (λευκά αιμοσφαίρια και αιμοπετάλια), μείωση της όρεξης ή ανορεξία, λοίμωξη του ματιού, κοιλιακός πόνος, έμετος, διάρροια, φλεγμονή του δέρματος, εξάνθημα, γενική αδυναμία.

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 100 άτομα)

Ανωμαλίες σε ερυθρά αιμοσφαίρια, υπερβολικά μεγάλοι αριθμοί αιμοπεταλίων, διόγκωση μερικών οργάνων (όπως ήπαρ ή σπλήνας), διόγκωση λεμφαδένων, σπασμοί (κρίσεις), πονοκέφαλος, ανώμαλοι καρδιακοί ήχοι (που ακούγονται από τον γιατρό σας με ένα στηθοσκόπιο), αιμορραγία μύτης, καταρροή, ναυτία, φλεγμονή του στόματος, φλεγμονή ή διόγκωση του ήπατος, ίκτερος, μη φυσιολογικές εξετάσεις αίματος ηπατικής λειτουργίας, κνησμός στο δέρμα και φλεγμονή και πόνος στις αρθρώσεις.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Eurartesim

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί μετά τη συντομογραφία "ΛΗΞΗ". Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε ότι η κυψέλη είναι ανοιχτή.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Eurartesim

Οι δραστικές ουσίες είναι η τετραφωσφορική πιπερακίνη και η αρτενιμόλη.

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 160 mg τετραφωσφορικής πιπερακίνης (ως τετραϋδρικής) και 20 mg αρτενιμόλης.

Τα άλλα συστατικά είναι:

Πυρήνας δισκίου: προζελατινοποιημένο άμυλο, δεξτρίνη, υπρομελλόζη (E464), νατριούχος καρμελλόζη διασταυρούμενη και στεατικό μαγνήσιο (E572).

Επικάλυψη υμενίου: υπρομελλόζη, διοξείδιο του τιτανίου (E171), πολυαιθυλενογλυκόλη 400.

Εμφάνιση του Eurartesim και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Eurartesim είναι λευκά δισκία, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο, χαραγμένα και με μια διαχωριστική γραμμή στη μέση.

Τα δισκία 160 mg/20 mg έχουν χαραγμένα τα γράμματα 'S' και 'T' στη μία πλευρά και διατίθενται σε κυψέλες που περιέχουν 3 δισκία.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Τηλέφωνο: +39 051 6489602

Φαξ: +39 051 388689

E-mail: regulatorycorporate@alfasigma.com

Παρασκευαστής

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

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

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

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

France
Alfasigma France
Tél: +33 1 45 21 0269
regulatory.fr@alfasigma.com

Ελλάδα
A VIPharma International A.E.
Τηλ: +30 210-6194170
info@avipharma.gr

Italy
Alfasigma S.p.A.
Tel: +39 051 6489602
regulatorycorporate@alfasigma.com

Κύπρος
ISANGEN PHARMA CYPRUS LTD
Τηλ: +357 24-638833
info@isangenpharma.com.cy

България, Česká republika, Danmark, Eesti, Hrvatska, Ireland, Ísland, Latvija, Lietuva, Magyarország, Malta, Norge, Österreich, Polska, România, Slovenija, Slovenská republika, Suomi/Finland, Sverige.

Alfasigma S.p.A.
Италия, Olaszország, Itàlie, Italja, Italien, Italia, Itaalia, Włochy, Italija, Ítalía, taliansko, Itālija

Тел/Tel/Tlf/Sími/Puh: +39 051 6489602
regulatorycorporate@alfasigma.com

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις <{μήνας ΕΕΕΕ}>.

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Eurartesim 320 mg/40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Τετραφωσφορική πιπερακίνη/αρτενιμόλη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Eurartesim και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν εσείς ή το παιδί σας πάρετε το Eurartesim
3. Πώς να πάρετε το Eurartesim
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Eurartesim
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Eurartesim και ποια είναι η χρήση του

Το Eurartesim περιέχει τις δραστικές ουσίες τετραφωσφορική πιπερακίνη και αρτενιμόλη. Χρησιμοποιείται για τη θεραπεία μη επιπλεγμένης ελονοσίας όταν η χρήση ενός φαρμάκου από το στόμα είναι κατάλληλη.

Η ελονοσία προκαλείται από λοίμωξη με ένα παράσιτο που λέγεται πλασμώδιο (*Plasmodium*), το οποίο εξαπλώνεται από το τσίμπημα ενός μολυσμένου κουνουπιού. Υπάρχουν διάφοροι τύποι του παρασίτου *Plasmodium*. Το Eurartesim σκοτώνει το παράσιτο *Plasmodium falciparum*.

Το φάρμακο μπορεί να ληφθεί από ενήλικες, εφήβους, παιδιά και βρέφη ηλικίας πάνω από 6 μηνών που ζυγίζουν πάνω από 5 κιλά.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν εσείς ή το παιδί σας πάρετε το Eurartesim

Μην πάρετε το Eurartesim εάν εσείς ή το παιδί σας:

- Έχετε αλλεργία στις δραστικές ουσίες, τετραφωσφορική πιπερακίνη ή αρτενιμόλη, ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- Έχετε ένα σοβαρό τύπο λοίμωξης από ελονοσία που έχει επηρεάσει μέρη του σώματος όπως ο εγκέφαλος, οι πνεύμονες ή οι νεφροί.
- Έχετε μια παθολογική καρδιακή κατάσταση, όπως αλλαγές στο ρυθμό ή τη συχνότητα του καρδιακού παλμού ή καρδιακή νόσο.
- Γνωρίζετε ότι οποιοδήποτε μέλος της οικογένειάς σας (γονείς, παππούδες, αδερφοί ή αδερφές) απεβίωσε αιφνιδίως λόγω καρδιακού προβλήματος ή είχε εκ γενετής καρδιακά προβλήματα.
- Πάσχετε από μεταβολές στα επίπεδα των αλάτων στο σώμα (ηλεκτρολυτικές διαταραχές). Παίρνετε άλλα φάρμακα που μπορεί να έχουν επίδραση στον καρδιακό ρυθμό, όπως:

- Κινιδίνη, δισοπυραμίδη, προκαϊναμίδη, αμιοδαρόνη, δοφετιλίδη, ιβουτιλίδη, υδροκινιδίνη ή σοταλόλη.
- Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της κατάθλιψης όπως αμιτριπτυλίνη, φλουοξετίνη ή σερτραλίνη.
- Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία προβλημάτων ψυχικής υγείας όπως οι φαινοθειαζίνες, η σερτινδόλη, η σουλτοπρίδη, η χλωροπρομαζίνη, η αλοπεριδόλη, η μεσοριδαζίνη, η πιμοζίδη ή η θειοριδαζίνη.
- Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία λοιμώξεων. Αυτά περιλαμβάνουν μερικούς τύπους φαρμάκων που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων (μακρολίδια [όπως ερυθρομυκίνη ή κλαριθρομυκίνη] και φθοριοκινολόνες [όπως μοξιφλοξασίνη και σπαρφλοξασίνη]) ή μυκητιασικών λοιμώξεων (όπως φλουκοναζόλη και ιμιδαζόλη), καθώς και πενταμιδίνη (που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενός ειδικού τύπου πνευμονίας) και σακιναβίρη (για τη θεραπεία του HIV).
- Αντιισταμινικά που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία αλλεργιών ή φλεγμονής όπως η τερφεναδίνη, αστεμιζόλη ή μιζολαστίνη.
- Ορισμένα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία στομαχικών προβλημάτων, όπως η σιζαπρίδη, δομπεριδόνη ή δροπεριδόλη.
- Άλλα φάρμακα όπως αλκαλοειδή της βίνκα και τριοξείδιο του αρσενικού (που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία ορισμένων καρκίνων), βεπριδύλη (που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της στηθάγχης), διφαιμανίλη (που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία στομαχικών διαταραχών), λεβομεθαδύλη και μεθαδόνη (που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του εθισμού σε ναρκωτικά) και προβουκόλη (που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των υψηλών επιπέδων χοληστερόλης του αίματος).
- Σε περίπτωση που έχετε υποβληθεί πρόσφατα (για παράδειγμα εντός περιόδου ενός μηνός) σε θεραπεία για ελονοσία με ορισμένα φάρμακα ή έχετε λάβει ορισμένα φάρμακα για την πρόληψη της ελονοσίας. Αυτά τα φάρμακα περιλαμβάνουν: Μεφλοκίνη, αλοφαντρίνη, λουμφαντρίνη, χλωροκίνη ή κινίνη.

Σε περίπτωση που οποιοδήποτε από τα παραπάνω ισχύει για εσάς ή το παιδί σας ή αν δεν είστε σίγουροι, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε ή δώσετε το Eurartesim.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο εάν εσείς ή το παιδί σας:

- Έχετε ηπατικά ή νεφρικά προβλήματα.
- Έχετε μια λοίμωξη από ελονοσία που έχει προκληθεί από ένα παράσιτο διαφορετικό από το *Plasmodium falciparum*.
- Λαμβάνετε ή έχετε λάβει οποιαδήποτε άλλα φάρμακα για τη θεραπεία της ελονοσίας (διαφορετικά από αυτά που αναφέρονται παραπάνω).
- Είστε στο 1^ο τρίμηνο της εγκυμοσύνης ή θηλάζετε (βλ. παρακάτω).
- Είστε γυναίκα, ηλικιωμένος (πάνω από 65 ετών) ή κάνετε εμετό.
- Λαμβάνετε ορισμένα άλλα φάρμακα που θα μπορούσαν να προκαλέσουν πιθανές μεταβολικές αλληλεπιδράσεις. Παραδείγματα αναγράφονται στην ενότητα “Άλλα φάρμακα και Eurartesim”.
- Εάν μετά τη θεραπεία με το Eurartesim η λοίμωξη από ελονοσία παρουσιάζεται ξανά κατ’ επανάληψη ή δεν υποχωρεί, ο γιατρός σας ενδέχεται να σας συνταγογραφήσει άλλο φάρμακο.

Εάν έχετε αμφιβολίες για οποιοδήποτε από τα παραπάνω, παρακαλείσθε να ρωτήσετε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας εάν μετά τη θεραπεία παρουσιαστούν συγκεκριμένα συμπτώματα σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών: ωχρό δέρμα, γενική αδυναμία, πονοκέφαλος, λαχάνιασμα και γρήγορος καρδιακός παλμός, ιδιαίτερα με την άσκηση, σύγχυση, ζάλη ή σκούρα ούρα (για λεπτομέρειες, βλέπε παράγραφο 4).

Παιδιά

Βρέφη ηλικίας κάτω των 6 μηνών ή βάρους κάτω των 5 κιλών δεν θα πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

Άλλα φάρμακα και Eurartesim

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν εσείς ή το παιδί σας παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Μερικά φάρμακα μπορούν να επηρεάσουν τον τρόπο με τον οποίο δρα το Eurartesim και ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει ότι το Eurartesim δεν είναι κατάλληλο ή ότι απαιτούνται πρόσθετοι έλεγχοι ενώ εσείς ή το παιδί σας παίρνετε τα φάρμακα που θα μπορούσαν να δώσουν πιθανές αντιδράσεις. Παραδείγματα αναγράφονται παρακάτω (αλλά υπάρχουν αρκετά άλλα):

- Μερικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της υψηλής χοληστερόλης στο αίμα (όπως η ατορβαστατίνη, λοβαστατίνη, σιμβαστατίνη)
- Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της υπέρτασης και των καρδιακών προβλημάτων (όπως η διλτιαζέμη, νιφεδιπίνη, νιτρενδιπίνη, βεραπαμίλη, φελοδιπίνη, αμλοδιπίνη)
- Μερικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του HIV (αντιρετροϊκά φάρμακα): αναστολείς πρωτεάσης του HIV (όπως η αταζαναβίρη, δαρουναβίρη, ινδιναβίρη, λοπιναβίρη, ριτοναβίρη), μη νουκλεοσιδικοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης (όπως η εφαιβιρένζη, νεβιραπίνη)
- Μερικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία μικροβιακών λοιμώξεων (όπως η τελιθρομυκίνη, ριφαμπικίνη, δανόνη)
- Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για να σας βοηθήσουν να κοιμηθείτε: βενζοδιαζεπίνες (όπως η μιδαζολάμη, τριαζολάμη, διαζεπάμη, αλπραζολάμη), ζαλεπλόνη, ζολπιδέμη
- Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την πρόληψη/θεραπεία των επιληπτικών κρίσεων: βαρβιτουρικά (όπως η φαινοβαρβιτάλη), καρβαμαζεπίνη ή φαιντοϊνη
- Φάρμακα που χρησιμοποιούνται μετά από μεταμόσχευση οργάνων και σε αυτοάνοσες νόσους (όπως η κυκλοσπορίνη, τακρόλιμους)
- Γεννητικές ορμόνες, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που περιέχονται σε ορμονικά αντισυλληπτικά (όπως η γεστοδένη, προγεστερόνη, οιστραδιόλη), τεστοστερόνη
- γλυκοκορτικοειδή (υδροκορτιζόνη, δεξαμεθαζόνη)
- ομεπραζόλη (που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία νόσων που σχετίζονται με την παραγωγή γαστρικού οξέος)
- παρακεταμόλη (που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του πόνου και του πυρετού)
- θεοφυλλίνη (που χρησιμοποιείται για τη βελτίωση της ροής βρογχικού αέρα)
- Νεφαζοδόνη (που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της κατάθλιψης)
- Απρεπιτάντη (που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ναυτίας)
- Μερικά αέρια (όπως ενφλουράνιο, αλοθάνιο και ισοφλουράνιο) που χρησιμοποιούνται για την παροχή γενικής αναισθησίας.

Το Eurartesim με τροφή και ποτό

Θα πρέπει να λαμβάνετε τα δισκία Eurartesim μόνο με νερό.

Δεν θα πρέπει να λαμβάνετε Eurartesim με χυμό γκρέιπφρουτ λόγω πιθανών αντιδράσεων.

Κόηση και θηλασμός

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν είστε στο 1^ο τρίμηνο της εγκυμοσύνης, νομίζετε ότι μπορεί να είστε ή να μείνετε έγκυος ή εάν θηλάζετε. Με βάση δεδομένα από μελέτες σε ζώα, υπάρχουν υπόνοιες ότι το Eurartesim βλάπτει το αγέννητο παιδί αν χρησιμοποιηθεί κατά τους πρώτους τρεις μήνες της εγκυμοσύνης. Συνεπώς, το Eurartesim δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά το 1^ο τρίμηνο της εγκυμοσύνης αν ο γιατρός σας μπορεί να σας δώσει ένα εναλλακτικό φάρμακο. Εάν διαπιστώσετε ότι είστε έγκυος εντός ενός μηνός από τη στιγμή που αρχίσατε να παίρνετε το Eurartesim, ενημερώστε τον γιατρό σας. Η έκθεση εγκύων γυναικών κατά τη διάρκεια του 2^{ου} και του 3^{ου} τριμήνου δεν συσχετίστηκε με καμία βλάβη στο αγέννητο παιδί. Εάν το Eurartesim είναι καταλληλότερο για μια έγκυο γυναίκα από άλλες συνδυαστικές αγωγές που βασίζονται στην αρτεμισινίνη για τις οποίες υπάρχει μεγαλύτερο φάσμα εμπειρίας (ή σουλφαδοξίνη-πυριμεθαμίνη), το Eurartesim μπορεί να χρησιμοποιηθεί στο 2^ο και το 3^ο τρίμηνο.

Δεν θα πρέπει να θηλάζετε το παιδί σας ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο διότι το φάρμακο μπορεί να περάσει μέσω του μητρικού γάλακτος στο παιδί σας.

Εάν παίρνετε συμπληρώματα φολικού οξέος για την πρόληψη πιθανών συγγενών διαμαρτιών του νευρικού σωλήνα, μπορείτε να συνεχίσετε να τα παίρνετε ταυτόχρονα με το Eurartesim.

Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε οποιοδήποτε φάρμακο κατά την κύηση ή το θηλασμό.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Μπορείτε να οδηγείτε ή να χειρίζεστε μηχανήματα μετά τη λήψη Eurartesim αμέσως μόλις αναρρώσετε από την ασθένειά σας.

3. Πώς να πάρετε το Eurartesim

Πάντοτε να παίρνετε το Eurartesim αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Εσείς ή το παιδί σας θα πρέπει να παίρνετε αυτό το φάρμακο με άδειο στομάχι. Εσείς ή το παιδί σας θα πρέπει να παίρνετε κάθε δόση τουλάχιστον 3 ώρες μετά την τελευταία λήψη τροφής και δεν θα πρέπει να λαμβάνετε τροφή για 3 ώρες μετά από κάθε δόση Eurartesim. Εσείς ή το παιδί σας μπορείτε να πιείτε νερό οποιαδήποτε στιγμή.

Εάν τα δισκία είναι δύσκολο να καταποθούν, μπορείτε να τα συνθλίψετε και να τα αναμίξετε με νερό. Πιείτε το μίγμα αμέσως.

Ένας κύκλος Eurartesim διαρκεί τρεις διαδοχικές ημέρες. Να λαμβάνετε μία δόση κάθε ημέρα. Θα πρέπει να προσπαθήσετε να πάρετε τη δόση περίπου την ίδια ώρα σε καθεμία από τις τρεις ημέρες.

Η ημερήσια δόση εξαρτάται από το **σωματικό βάρος** του ασθενούς. Ο γιατρός σας θα πρέπει να συνταγογραφήσει τη δόση που είναι κατάλληλη για το βάρος σας ή το βάρος του παιδιού σας ως εξής:

Σωματικό βάρος (κιλά)	Ημερήσια δόση (mg)	Συνολικός αριθμός δισκίων για τη θεραπεία
5 έως κάτω από 7	Μισό δισκίο 160 mg / 20 mg την ημέρα	1,5 δισκίο
7 έως κάτω από 13	Ένα δισκίο 160 mg / 20 mg την ημέρα	3 δισκία
13 έως κάτω από 24	Ένα δισκίο 320 mg / 40 mg την ημέρα	3 δισκία
24 έως κάτω από 36	Δύο δισκία 320 mg / 40 mg την ημέρα	6 δισκία
36 έως κάτω από 75	Τρία δισκία 320 mg / 40 mg την ημέρα	9 δισκία
>75	Τέσσερα δισκία 320 mg / 40 mg την ημέρα	12 δισκία

Έμετος κατά τη λήψη του φαρμάκου αυτού

Εάν αυτό συμβεί εντός:

- 30 λεπτών από τη λήψη του Eurartesim, πρέπει να επαναληφθεί η πλήρης δόση.
- 31-60 λεπτών, πρέπει να επαναληφθεί η μισή δόση.

Εάν η δεύτερη δόση που δοθεί αποβληθεί επίσης με εμετό μην πάρετε ή δώσετε στο παιδί σας άλλη δόση. Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας αμέσως για να λάβετε εναλλακτική θεραπεία για την ελονοσία.

Λήψη του φαρμάκου αυτού, εάν υποτροπιάσει η λοίμωξη από ελονοσία

- Εάν εσείς ή το παιδί σας έχετε μια άλλη προσβολή ελονοσίας, μπορείτε να πάρετε ένα δεύτερο κύκλο Eurartesim εντός ενός έτους εάν ο γιατρός σας πιστεύει ότι αυτή είναι η κατάλληλη θεραπεία. Εσείς ή το παιδί σας δεν πρέπει να πάρετε πάνω από δύο κύκλους σε ένα έτος. Αν

αυτό συμβεί, μιλήστε στον γιατρό σας. Εσείς ή το παιδί σας δεν πρέπει να πάρετε ένα δεύτερο κύκλο Eurartesim εντός 2 μηνών από τον πρώτο κύκλο.

- Εάν εσείς ή το παιδί σας μολυνθείτε πάνω από δύο φορές σε ένα χρόνο, ο γιατρός σας θα σας συνταγογραφήσει μια εναλλακτική θεραπεία.

Εάν εσείς ή το παιδί σας πάρετε μεγαλύτερη δόση δισκίων Eurartesim από την κανονική

Εάν εσείς ή το παιδί σας πάρετε περισσότερη από τη συνιστώμενη δόση, ενημερώστε τον γιατρό σας. Ο γιατρός σας μπορεί να προτείνει ειδική παρακολούθηση για εσάς ή το παιδί σας επειδή δόσεις υψηλότερες από τις συνιστώμενες ενδέχεται να έχουν ανεπιθύμητη, σοβαρή επίδραση στην καρδιά (βλ. επίσης παράγραφο 4).

Εάν εσείς ή το παιδί σας ξεχάσετε να πάρετε το Eurartesim

Αν εσείς ή το παιδί σας ξεχάσετε να πάρετε τη δεύτερη δόση του Eurartesim την κατάλληλη στιγμή, πάρτε τη αμέσως μόλις το θυμηθείτε. Στη συνέχεια πάρτε την τρίτη (τελευταία) δόση περίπου 24 ώρες μετά τη δεύτερη δόση. Εάν εσείς ή το παιδί σας ξεχάσετε να πάρετε την τρίτη (τελευταία) δόση την κατάλληλη στιγμή, πάρτε τη αμέσως μόλις το θυμηθείτε. Μην πάρετε ποτέ περισσότερες από μία δόσεις την ίδια ημέρα για να αναπληρώσετε μια δόση που παραλείψατε. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Εάν εσείς ή το παιδί σας σταματήσετε να παίρνετε το Eurartesim

Για την αποτελεσματική δράση του φαρμάκου, τα δισκία θα πρέπει να λαμβάνονται από εσάς ή το παιδί σας σύμφωνα με τις οδηγίες και θα πρέπει να ολοκληρωθεί ο κύκλος της θεραπείας 3 ημερών. Εάν εσείς ή το παιδί σας δεν είστε σε θέση να το κάνετε, μιλήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Οι περισσότερες από τις ανεπιθύμητες ενέργειες δεν είναι σοβαρές και κανονικά εξαφανίζονται εντός λίγων ημερών ή εβδομάδων μετά τη θεραπεία.

Καρδιακά προβλήματα

Ένα καρδιακό πρόβλημα, που λέγεται παράταση του διαστήματος QT, μπορεί να εμφανιστεί κατά τη λήψη του Eurartesim και για μερικές ημέρες μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης. Αυτό μπορεί να προκαλέσει μια απειλητική για τη ζωή ανωμαλία του καρδιακού ρυθμού. Σε ενήλικες και παιδιά έχουν παρατηρηθεί και άλλες διαταραχές του καρδιακού ρυθμού με συμπτώματα όπως ο γρήγορος καρδιακός παλμός (ταχυκαρδία) και ο έντονος καρδιακός παλμός που μπορεί να είναι γρήγορος ή ακανόνιστος (αισθήματα παλμών). Όσον αφορά τη συχνότητα, αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι «συνχές» (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 10 άτομα).

Επίσης, σε ενήλικες έχει παρατηρηθεί ακανόνιστος (κολπικές αρρυθμίες) ή αργός καρδιακός ρυθμός (βραδυκαρδία). Όσον αφορά τη συχνότητα, αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι «όχι συχνές» (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 100 άτομα).

Εάν παρατηρήσετε οτιδήποτε διαφορετικό για τον καρδιακό ρυθμό σας ή τον καρδιακό ρυθμό του παιδιού σας ή αν έχετε συμπτώματα (όπως αισθήματα παλμών ή ακανόνιστο καρδιακό ρυθμό), θα πρέπει να επικοινωνήσετε με τον γιατρό σας όσο γίνεται νωρίτερα και πριν την ώρα της επόμενης δόσης.

Ο γιατρός σας μπορεί να λάβει ηλεκτρικές καταγραφές της καρδιάς (ηλεκτροκαρδιογράφημα, ΗΚΓ), ενώ εσείς ή το παιδί σας υποβάλλεστε σε θεραπεία και μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης. Ο γιατρός σας θα σας δώσει οδηγίες για το πότε θα ληφθούν αυτές οι καταγραφές.

Προβλήματα με τα ερυθρά αιμοσφαίρια

Μερικές φορές, μετά τη λήψη της θεραπείας για την ελονοσία μπορεί να εμφανιστεί ένα πρόβλημα με τα ερυθρά σας αιμοσφαίρια το οποίο ονομάζεται αιμολυτική αναιμία. Αυτή η κατάσταση μπορεί να καθυστερήσει και ενδέχεται να εμφανιστεί έως και έναν μήνα μετά τη χρήση του Eurartesim (όψιμη αιμολυτική αναιμία). Στις περισσότερες περιπτώσεις, η αναιμία υποχωρεί χωρίς ειδική θεραπεία, αλλά μερικές φορές, σε σοβαρές περιπτώσεις, ενδέχεται να χρειαστεί μετάγγιση αίματος. Ο γιατρός σας θα σας κάνει τακτικές εξετάσεις αίματος. Εάν υπάρξει υποψία ότι η έλλειψη ερυθρών αιμοσφαιρίων προκαλείται από το ανοσοποιητικό σας σύστημα (αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία). Αυτές οι εξετάσεις μπορεί να περιλαμβάνουν και μια δοκιμασία άμεσης αντισφαιρίνης, για να προσδιοριστεί το εάν χρειάζεται θεραπεία, π.χ. με κορτικοστεροειδή. Η συχνότητα αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών είναι «μη γνωστή» (δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας, εάν εσείς ή το παιδί σας παρουσιάσετε ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα συμπτώματα μετά τη θεραπεία με Eurartesim: ωχρό δέρμα, γενική αδυναμία, πονοκέφαλο, λαχάνιασμα και γρήγορο καρδιακό παλμό (ιδιαίτερα με την άσκηση), σύγχυση, ζάλη ή σκούρα ούρα.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες στους ενήλικες

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 10 άτομα)

Αναιμία, πονοκέφαλος, πυρετός, γενική αδυναμία.

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 100 άτομα)

Γρίπη, λοίμωξη του αναπνευστικού, μείωση της όρεξης ή ανορεξία, ζάλη, σπασμοί (κρίσεις), βήχας, έμετος, κοιλιακός πόνος, διάρροια, ναυτία, φλεγμονή ή διόγκωση του ήπατος, βλάβη των ηπατικών κυττάρων, μη φυσιολογικές εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας, κνησμός, πόνος στους μύες ή τις αρθρώσεις.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες στα παιδιά

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

Γρίπη, βήχας, πυρετός.

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 10 άτομα)

Λοίμωξη του αναπνευστικού, λοίμωξη του αυτιού, αναιμία, ανωμαλίες σε διάφορα είδη κυττάρων του αίματος (λευκά αιμοσφαίρια και αιμοπετάλια), μείωση της όρεξης ή ανορεξία, λοίμωξη του ματιού, κοιλιακός πόνος, έμετος, διάρροια, φλεγμονή του δέρματος, εξάνθημα, γενική αδυναμία.

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 100 άτομα)

Ανωμαλίες σε ερυθρά αιμοσφαίρια, υπερβολικά μεγάλοι αριθμοί αιμοπεταλίων, διόγκωση μερικών οργάνων (όπως ήπαρ ή σπλήνας), διόγκωση λεμφαδένων, σπασμοί (κρίσεις), πονοκέφαλος, ανώμαλοι καρδιακοί ήχοι (που ακούγονται από τον γιατρό σας με ένα στηθοσκόπιο), αιμορραγία μύτης, καταρροή, ναυτία, φλεγμονή του στόματος, φλεγμονή ή διόγκωση του ήπατος, ίκτερος, μη φυσιολογικές εξετάσεις αίματος ηπατικής λειτουργίας, κνησμός στο δέρμα και φλεγμονή και πόνος στις αρθρώσεις.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο **Παράρτημα V**. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Eurartesim

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί μετά τη συντομογραφία "ΛΗΞΗ". Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε ότι η κυψέλη είναι ανοιχτή.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Eurartesim

Οι δραστικές ουσίες είναι η τετραφωσφορική πιπερακίνη και η αρτενιμόλη.

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 320 mg τετραφωσφορικής πιπερακίνης (ως τετραϋδρικής) και 40 mg αρτενιμόλης.

Τα άλλα συστατικά είναι:

Πυρήνας δισκίου: προζελατινοποιημένο άμυλο, δεξτρίνη, υπρομελλόζη (E464), νατριούχος καρμελλόζη διασταυρούμενη και στεατικό μαγνήσιο (E572).

Επικάλυψη υμενίου: υπρομελλόζη, διοξείδιο του τιτανίου (E171), πολυαιθυλενογλυκόλη 400.

Εμφάνιση του Eurartesim και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Eurartesim είναι λευκά δισκία, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο, χαραγμένα και με μια διαχωριστική γραμμή στη μέση.

Τα δισκία 320 mg/40 mg έχουν δύο γράμματα 'σ' στη μία πλευρά και διατίθενται σε κυψέλες που περιέχουν 3, 6, 9, 12, 270 ή 300 δισκία.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Alfasigma S.p.A.

Via Ragazzi del '99, n. 5

40133 Bologna

Ιταλία

Τηλέφωνο: +39 051 6489602

Φαξ: +39 051 388689

E-mail: regulatorycorporate@alfasigma.com

Παρασκευαστής

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

Luxembourg/Luxemburg

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

Nederland

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

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 0269
regulatory.fr@alfasigma.com

Ελλάδα

A VIPharma International A.E.
Τηλ: +30 210-6194170
info@avipharma.gr

Italy

Alfasigma S.p.A.
Tel: +39 051 6489602
regulatorycorporate@alfasigma.com

Κύπρος

ISANGEN PHARMA CYPRUS LTD
Τηλ: +357 24-638833
info@isangenpharma.com.cy

България, Česká republika, Danmark, Eesti, Hrvatska, Ireland, Ísland, Latvija, Lietuva, Magyarország, Malta, Norge, Österreich, Polska, România, Slovenija, Slovenská republika, Suomi/Finland, Sverige.

Alfasigma S.p.A.
Италия, Olaszország, Itàlie, Italja, Italien, Italia, Itäalia, Włochy, Italija, Ítalía, taliansko, Itālija

Тел/Tel/Tlf/Sími/Puh:
+39 051 6489602
regulatorycorporate@alfasigma.com

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις <{μήνας ΕΕΕΕ}>

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ IV

**ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ
ΟΡΩΝ ΑΔΕΙΑΣ(-ΩΝ) ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την έκθεση αξιολόγησης της PRAC σχετικά με την (τις) Έκθεση(-εις) Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) για την αρτενιμόλη/τετραφωσφορική πιπερακίνη, τα επιστημονικά πορίσματα της CHMP είναι τα εξής:

Λαμβάνοντας υπόψη τα διαθέσιμα δεδομένα για την ηπατοκυτταρική βλάβη από αυθόρμητες αναφορές σε ενήλικες, συμπεριλαμβανομένων, σε ορισμένες περιπτώσεις, μιας στενής χρονικής σχέσης, της θετικής απόκρισης σε διακοπή χορήγησης φαρμάκου (positive de-challenge), η PRAC θεωρεί ότι μια αιτιώδης σχέση μεταξύ της αρτενιμόλης/τετραφωσφορικής πιπερακίνης και της ηπατοκυτταρικής βλάβης αποτελεί τουλάχιστον εύλογη πιθανότητα. Η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι πληροφορίες προϊόντος των προϊόντων που περιέχουν αρτενιμόλη/τετραφωσφορική πιπερακίνη θα πρέπει να τροποποιηθούν αναλόγως.

Η CHMP συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για την αρτενιμόλη/τετραφωσφορική πιπερακίνη, η CHMP έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων) που περιέχει(-ουν) αρτενιμόλη/τετραφωσφορική πιπερακίνη παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CHMP εισηγείται την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας.