

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Eurartesim 160 mg/20 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

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

Таблетката може да бъде разделена на равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

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

Трябва да се обърне внимание на официалните насоки за подходяща употреба на антималярийните лекарствени продукти.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

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

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

| Телесно тегло (kg) | Дневна доза (mg) | | Количество на активното вещество в таблетката и брой таблетки на доза |
|--------------------|--|-----------|---|
| | PQP | Артенимол | |
| 5 до <7 | 80 | 10 | ½ x 160 mg / 20 mg таблетка |
| 7 до <13 | 160 | 20 | 1 x 160 mg / 20 mg таблетка |
| 13 до <24 | 320 | 40 | 1 x 320 mg / 40 mg таблетка |
| 24 до <36 | 640 | 80 | 2 x 320 mg / 40 mg таблетки |
| 36 до <75 | 960 | 120 | 3 x 320 mg / 40 mg таблетки |
| 75 до 100 | 1280 | 160 | 4 x 320 mg / 40 mg таблетки |
| >100 | Липсват данни, на които да се основава препоръка за дозата при пациенти с тегло >100 kg. | | |

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

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

Няма данни за втори курс на лечение.

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

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

Специални популации

Старческа възраст

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

Чернодробно и бъбречно увреждане

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

Педиатрична популация

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

Начин на приложение

Eurartesim трябва да се приема перорално със или без храна.

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

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

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

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активните вещества или към някои от помощните вещества, изброени в точка б.1.
- Тежка малария, съгласно определението на СЗО.
- Фамилна анамнеза за внезапна смърт или конгенитално удължен QTc интервал.
- Известен конгенитално удължен QTc интервал или клинично състояние, за което е известно, че удължава QTc интервала.
- Анамнеза за симптоматични сърдечни аритмии или с клинично значима брадикардия.
- Сърдечни заболявания предразполагащи към аритмия като тежка хипертония, лявокамерна хипертрофия (включително хипертрофична кардиомиопатия) или застойна сърдечна недостатъчност, съпроводена с понижена лявокамерна фракция на изтласкване.
- Електролитни нарушения, особено хипокалиемия, хипокалциемия или хипомагниемия
- Прием на лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QTc интервала. Те включват (но без да се ограничават до):
 - антиаритмични средства (напр. амиодарон, дизопирамид, дофетилид, ибутилид, прокаинамид, хинидин, хидрохинидин, соталол).
 - невролептици (напр. фенотиазини, сертиндол, султоприд, хлорпромазин, халоперидол, мезоридазин, пимозид или тиоридазин), антидепресанти.
 - определени антибактериални лекарствени продукти (включително лекарствени продукти от следните класове:
 - макролиди (напр. еритромицин, кларитромицин),
 - флуорхинолони (напр. моксифлоксацин, спарфлоксацин),
 - имидазолови и триазолови противогъбични лекарствени продукти,
 - и също пентамидин и саквинавир).
 - определени неседирани антихистаминови лекарствени продукти (напр. терфенадин, астемизол, мизоластин)
 - цизаприд, дроперидол, домперидон, бепридил, дифеманил, пробукол, левометадил, метадон, винка алкалоиди, арсениев триоксид.
- Скорошно лечение с лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QTc интервала, които все още може да са в циркулацията по времето, когато се започне Eurartesim (напр. мефлоквин, халопантрин, лумефантрин, хлороквин, хинин и други антималярийни лекарствени продукти), като се има предвид техния елиминационен полуживот.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

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

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

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

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

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

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

Eurartesim не трябва да се използва по време на бременност в ситуации, когато са налични други подходящи и ефективни антимально средства (вж. точка 4.6).

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

Ефекти върху сърдечната реполяризация

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

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

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

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

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

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

Педиатрична популация

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

Чернодробно и бъбречно увреждане

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

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

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

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

Ефект на Eurartesim върху едновременно прилаганите лекарствени продукти

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

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

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

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

Ефект на едновременно прилаганите лекарствени продукти върху Eurartesim

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

Съществува вероятност индуциращите ензими лекарствени продукти като рифампицин, карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал, жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) да доведат до понижаване на плазмени концентрации на пипераквин. Концентрацията на артенимол също може да бъде понижана. Не се препоръчва едновременно лечение с такива лекарствени продукти.

Педиатрична популация

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

Перорални контрацептиви

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

Взаимодействие с храната

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

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Данните за употребата на артенимол и пипераквин при бременни жени са недостатъчни. Въз основа на данните от животни се предполага, че Eurartesim причинява сериозни вродени дефекти, когато се прилага през първия триместър на бременността (вж. точки 4.4 и 5.3).

Проучвания върху репродукцията с производни на артемизинин показват тератогенен потенциал с повишен риск в ранната бременност (вж. точка 5.3). Пипераквин не е тератогенен при плъхове или зайци. При проучванията на перинаталното и постнаталното развитие при плъхове пипераквин се свързва с усложнения на раждането. Въпреки това няма никакво забавяне на неонаталното развитие след експозиция *in utero* или чрез кърмата.

Eurartesim не трябва да се използва по време на бременност в ситуации, в които има налични други подходящи и ефективни антималярийни средства (вж. точка 4.4).

Кърмене

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

Фертилитет

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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

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

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

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

Таблица с нежелани реакции

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

Честота на НЛР при възрастни пациенти, участващи в клиничните проучвания с Eurartesim:

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

Описание на подобрани нежелани реакции

НЛР, забелязани при приложение на Eurartesim, по правило са леки и повечето не са сериозни. Реакциите като кашлица, пирексия, главоболие, *P. falciparum* инфекция, анемия, астения, анорексия и наблюдаваните промени в параметрите на кръвните клетки съответстват на очакваните при пациенти с остра малария. Ефектът върху удължението на QTc интервала се наблюдава на Ден 2 и отшумява до Ден 7 (следващия времеви момент, в който са провеждани ЕКГ изследвания).

Педиатрична популация

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

Честотата на НЛР при педиатрични пациенти, участвали в клиничните проучвания с Eurartesim:

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

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

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

4.9 Предиизиране

При клиничните проучвания девет пациенти са получили два пъти над очакваната кумулативна доза Eurartesim. Профилът на безопасност при тези пациенти не се различава от този при

пациентите, получаващи препоръчаната доза, като никой пациент не съобщава за сериозни нежелани събития.

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

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

Фармакодинамични ефекти

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Резултатите за първичната крайна точка в модифицираната intent to treat популация (m-ITT) (дефинирана като всички рандомизирани пациенти, които са получили поне една доза от

проучваното лечение, с изключение на онези пациенти, при които проследяването пропуснато поради неизвестни причини) са както следва:

| Проучване | Коригирана спрямо PCR честота на излекуване (m-ITT) | | | 95% двустранен ДИ за разликата в лечението (Eurartesim – сравнителен продукт); p-стойност |
|-------------------|---|---------|-------|---|
| | Eurartesim | AS + MQ | A + L | |
| DM040010 (n=1087) | 97,0% | 95,3% | - | (-0,84, 4,19) %; p=0,161 |
| DM040011 (n=1524) | 92,7% | - | 94,8% | (-4,59, 0,45) %; p=0,128 |

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

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

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

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

5.2 Фармакокинетични свойства

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

Абсорбция

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

Бионаличността на артенимол се оказва по-висока при пациенти с малария отколкото при здрави доброволци, вероятно защото маларията *per se* има ефект върху наличността на артенимол. Това може да отразява свързано с маларията увреждане на чернодробната функция, причиняващо повишение на бионаличността на артенимол (понижение на първия чернодробен ефект), без да засяга неговия привиден елиминационен полуживот, който е лимитиран от

скоростта на абсорбцията. При здрави доброволци мъже на гладно средните C_{\max} и AUC_{INF} на артенимол варират съответно между 180-252 ng/ml и 516-684 ng/ml*h.

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

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

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

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

Разпределение

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

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

Биотрансформация

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

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

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

метаболизма на пипераквин (вж. точка 4.5).

Елиминиране

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

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

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

Фармакокинетика при специални популации пациенти

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

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

5.3 Предклинични данни за безопасност

Обща токсичност

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

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

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

Не са провеждани проучвания за канцерогенност.

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

Пипераквин не индуцира малформации при плъхове и зайци. При едно проучване за перинаталното и постнаталното развитие (сегмент III) при женски плъхове, третирани с 80 mg/kg, някои животни имат забавяне на раждането, включително смъртност на

новородените. При женски, раждащи нормално, развитието, поведението и растежът на преживялото поколение са нормални след експозиция *in utero* или чрез млякото.

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

Токсичност на централната нервна система (ЦНС)

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

Сърдечносъдова токсичност

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

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

Фототоксичност

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

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Прежелатинизирано нишесте
Декстрин
Хипромелоза (E464)
Кроскармелоза натрий
Магнезиев стеарат (E572)

Филмово покритие

Хипромелоза (E464)
Титанов диоксид (E171)
Макрогол 400

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 30°C.

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

6.5 Вид и съдържание на опаковката

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

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Alfasigma S.p.A
Viale Sarca, n. 223
20126 Milan
Италия

Тел.: +39 06 91394414
Факс: +39 06 91394032
Email: mirella.franci@alfasigma.com

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/716/005

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

Дата на първо разрешаване: 27 октомври 2011 г.

Дата на последно подновяване: 09 Септември 2016

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

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

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Eurartesim 320 mg/40 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка).

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

Таблетката може да бъде разделена на равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

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

Трябва да се обърне внимание на официалните насоки за подходяща употреба на антималярийните лекарствени продукти.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

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

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

| Телесно тегло (kg) | Дневна доза (mg) | | Количество на активното вещество в таблетката и брой таблетки на доза |
|--------------------|--|-----------|---|
| | PQP | Артенимол | |
| 5 до <7 | 80 | 10 | ½ x 160 mg / 20 mg таблетка |
| 7 до <13 | 160 | 20 | 1 x 160 mg / 20 mg таблетка |
| 13 до <24 | 320 | 40 | 1 x 320 mg / 40 mg таблетка |
| 24 до <36 | 640 | 80 | 2 x 320 mg / 40 mg таблетки |
| 36 до <75 | 960 | 120 | 3 x 320 mg / 40 mg таблетки |
| 75 до 100 | 1280 | 160 | 4 x 320 mg / 40 mg таблетки |
| >100 | Липсват данни, на които да се основава препоръка за дозата при пациенти с тегло >100 kg. | | |

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

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

Няма данни за втори курс на лечение.

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

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

Специални популации

Старческа възраст

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

Чернодробно и бъбречно увреждане

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

Педиатрична популация

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

Начин на приложение

Eurartesim трябва да се приема перорално със или без храна.
 Всяка доза трябва да се приема не по-малко от 3 часа след последния прием на храна.
 До 3 часа след всяка доза не бива да се приема никаква храна.

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

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активните вещества или към някои от помощните вещества, изброени в точка б.1.
- Тежка малария, съгласно определението на СЗО.
- Фамилна анамнеза за внезапна смърт или конгенитално удължен QTc интервал.
- Известен конгенитално удължен QTc интервал или клинично състояние, за което е известно, че удължава QTc интервала.
- Анамнеза за симптоматични сърдечни аритмии или с клинично значима брадикардия.
- Сърдечни заболявания предразполагащи към аритмия като тежка хипертония, лявокамерна хипертрофия (включително хипертрофична кардиомиопатия) или застойна сърдечна недостатъчност, съпроводена с понижена лявокамерна фракция на изтласкване.
- Електролитни нарушения, особено хипокалиемия, хипокалциемия или хипомагниемия
- Прием на лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QTc интервала. Те включват (но без да се ограничават до):
 - антиаритмични средства (напр. амиодарон, дизопирамид, дофетилид, ибутилид, прокаинамид, хинидин, хидрохинидин, соталол).
 - невролептици (напр. фенотиазини, сертиндол, султоприд, хлорпромазин, халоперидол, мезоридазин, пимозид или тиоридазин), антидепресанти.
 - определени антибактериални лекарствени продукти (включително лекарствени продукти от следните класове:
 - макролиди (напр. еритромицин, кларитромицин),
 - флуорхинолони (напр. моксифлоксацин, спарфлоксацин),
 - имидазолови и триазолови противогъбични лекарствени продукти,
 - и също пентамидин и саквинавир).
 - определени неседиращи антихистаминови лекарствени продукти (напр. терфенадин, астемизол, мизоластин)
 - цизаприд, дроперидол, домперидон, бепридил, дифеманил, пробукол, левометадил, метадон, винка алкалоиди, арсениев триоксид.
- Скорошно лечение с лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QTc интервала, които все още може да са в циркулацията по времето, когато се започне Eurartesim (напр. мефлоквин, халопантрин, лумефантрин, хлороквин, хинин и други антималярийни лекарствени продукти), като се има предвид техния елиминационен полуживот.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

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

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

Пипераквин е слаб инхибитор на СYP3A4. Препоръчва се повишено внимание, когато Eurartesim се прилага едновременно с лекарствени продукти, проявяващи различни начини на инхибиране, индуциране или конкуренция за СYP3A4, тъй като терапевтичните и/или токсични ефекти на някои прилагани едновременно лекарствени продукти биха могли да се променят.

Пипераквин е също субстрат на СYP3A4. Наблюдава се умерено увеличение на плазмените концентрации на пипераквин (< 2-пъти), когато той се прилага едновременно със силни инхибитори на СYP3A4, което води до потенциално обостряне на ефекта върху удължаването на QTc интервала (вж. точка 4.5).

Експозицията на пипераквин може да се увеличи и когато той се прилага едновременно със слаби или умерени инхибитори на СYP3A4 (напр. перорални контрацептиви). Ето защо трябва да се подхожда с повишено внимание, когато Eurartesim се прилага с който и да е инхибитор на СYP3A4, и трябва да се помисли за ЕКГ проследяване.

Поради липсата на ФК данни за многократни дози пипераквин, приложението на всякакви силни инхибитори на СYP3A4 трябва да се избягва след започването (т.е. първата доза) на Eurartesim (вж. точки 4.5 и 5.2).

Eurartesim не трябва да се използва по време на бременност в ситуации, когато са налични други подходящи и ефективни антимально средства (вж. точка 4.6).

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

Ефекти върху сърдечната реполяризация

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

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

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

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

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

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

Педиатрична популация

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

Чернодробно и бъбречно увреждане

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

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

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

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

Ефект на Eurartesim върху едновременно прилаганите лекарствени продукти

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

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

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

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

Ефект на едновременно прилаганите лекарствени продукти върху Eurartesim

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

Съществува вероятност индуциращите ензими лекарствени продукти като рифампицин, карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал, жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) да доведат до понижени плазмени концентрации на пипераквин. Концентрацията на артенимол също може да бъде понижена. Не се препоръчва едновременно лечение с такива лекарствени продукти.

Педиатрична популация

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

Перорални контрацептиви

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

Взаимодействие с храната

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

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Данните за употребата на артенимол и пипераквин при бременни жени са недостатъчни. Въз основа на данните от животни се предполага, че Eurartesim причинява сериозни вродени

дефекти, когато се прилага през първия триместър на бременността (вж. точки 4.4 и 5.3). Проучвания върху репродукцията с производни на артемизинин показват тератогенен потенциал с повишен риск в ранната бременност (вж. точка 5.3). Пипераквин не е тератогенен при плъхове или зайци. При проучванията на перинаталното и постнаталното развитие при плъхове пипераквин се свързва с усложнения на раждането. Въпреки това няма никакво забавяне на неонаталното развитие след експозиция *in utero* или чрез кърмата.

Eurartesim не трябва да се използва по време на бременност в ситуации, в които има налични други подходящи и ефективни антималярийни средства (вж. точка 4.4).

Кърмене

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

Фертилитет

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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

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

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

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

Таблица с нежелани реакции

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

Честота на НЛР при възрастни пациенти, участващи в клиничните проучвания с Eurartesim:

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

Описание на избрани нежелани реакции

НЛР, забелязани при приложение на Eurartesim, по правило са леки и повечето не са сериозни. Реакциите като кашлица, пирексия, главоболие, *P. falciparum* инфекция, анемия, астения, анорексия и наблюдаваните промени в параметрите на кръвните клетки съответстват на очакваните при пациенти с остра малария. Ефектът върху удължението на QTc интервала се наблюдава на Ден 2 и отшумява до Ден 7 (следващия времеви момент, в който са провеждани ЕКГ изследвания).

Педиатрична популация

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

Честотата на НЛР при педиатрични пациенти, участвали в клиничните проучвания с Eurartesim:

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

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

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

4.9 Предозиране

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

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

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

Фармакодинамични ефекти

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

| Проучване | Коригирана спрямо PCR честота на излекуване (m-ITT) | | | |
|-------------------|---|---------|-------|---|
| | Eurartesim | AS + MQ | A + L | 95% двустранен ДИ за разликата в лечението (Eurartesim – сравнителен продукт); p-стойност |
| DM040010 (n=1087) | 97,0% | 95,3% | - | (-0,84, 4,19) %; p=0,161 |
| DM040011 (n=1524) | 92,7% | - | 94,8% | (-4,59, 0,45) %; p=0,128 |

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

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

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

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

5.2 Фармакокинетични свойства

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

Абсорбция

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

Бионаличността на артенимол се оказва по-висока при пациенти с малария отколкото при здрави доброволци, вероятно защото маларията *per se* има ефект върху наличността на

артенимол. Това може да отразява свързано с маларията увреждане на чернодробната функция, причиняващо повишение на бионаличността на артенимол (понижение на първия чернодробен ефект), без да засяга неговия привиден елиминационен полуживот, който е лимитиран от скоростта на абсорбцията. При здрави доброволци мъже на гладно средните C_{max} и AUC_{INF} на артенимол варират съответно между 180-252 ng/ml и 516-684 ng/ml*h.

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

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

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

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

Разпределение

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

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

Биотрансформация

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

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

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

В проучванията при хора е установено, че пипераквин е слаб инхибитор на ензима СУР3А4, докато мощни инхибитори на активността на СУР3А4 причиняват слабо инхибиране на метаболизма на пипераквин (вж. точка 4.5).

Елиминиране

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

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

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

Фармакокинетика при специални популации пациенти

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

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

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

5.3 Предклинични данни за безопасност

Обща токсичност

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

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

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

Не са провеждани проучвания за канцерогенност.

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

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

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

Токсичност на централната нервна система (ЦНС)

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

Сърдечносъдова токсичност

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

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

Фототоксичност

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

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Прежелатинизирано нишесте
Декстрин
Хипромелоза (E464)
Кроскармелоза натрий
Магнезиев стеарат (E572)

Филмово покритие

Хипромелоза (E464)
Титанов диоксид (E171)
Макрогол 400

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 30°C.

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

6.5 Вид и съдържание на опаковката

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

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Alfasigma S.p.A
Viale Sarca, n. 223
20126 Milan
Италия

Тел.: +39 06 91394414

Факс: +39 06 91394032

Email: mirella.franci@alfasigma.com

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/716/001

EU/1/11/716/002

EU/1/11/716/003

EU/1/11/716/004

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

Дата на първо разрешаване: 27 октомври 2011 г.

Дата на последно подновяване: 09 Септември 2016

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

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

ПРИЛОЖЕНИЕ II

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

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

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

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

- **План за управление на риска (ПУР)**

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

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

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

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

- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

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

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

Брошурата за лекаря трябва да съдържа следните ключови послания:

- Eurartesim има потенциал да удължава QTc интервала, което може да доведе до потенциално летални аритмии.
 - Абсорбцията на пипераквин се повишава при наличие на храна, следователно, за да се намали рискът от удължаване на QTc интервала, пациентите трябва да бъдат посъветвани да приемат таблетките с вода, без храна, не по-малко от три часа след последния прием на храна. До 3 часа след всяка доза не трябва да се приема никаква храна.
 - Eurartesim е противопоказан при пациенти с тежка малария, според определението на СЗО, при пациенти с анамнеза за клинични състояния, които могат да доведат до удължаване на QTc интервала, и при пациенти, приемащи лекарства, за които е известно, че удължават QTc интервала.
 - Препоръките за ЕКГ наблюдение.
 - Обхватът и приложението на противопоказанията за употреба и списъка на противопоказани за едновременно прилагане лекарства.
 - Съществуването на потенциален риск от тератогенност, поради което Eurartesim не трябва да се използва в ситуации, в които има налични други подходящи и ефективни антималярни средства.
 - Необходимостта да се консултират пациентите за важни рискове, свързани с лечението с Eurartesim, и подходящи предпазни мерки при използване на лекарството.
 - Необходимост пациентите да бъдат посъветвани да информират своя лекар за нежелани лекарствени събития и че лекарите/фармацевтите трябва да съобщават подозираните нежелани лекарствени реакции на Eurartesim и по-специално онези, които се асоциират с удължаване на QT.
 - За съществуването и обхвата на регистъра на бременността и подробна информация как да се въвеждат пациенти в него.
 - В държавите-членки, където ще има регистър за безопасност на ЕС, обучителните материали ще включват подробна информация за регистъра и за това как да се въвеждат пациенти в него.
- **Задължение за провеждане на мерки след разрешаване за употреба**

В определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

| Описание | Срок |
|---|---------------------|
| Да приведе допълнителни доказателства за сърдечната безопасност при употреба на Eurartesim при пациенти с признаци и симптоми на неусложнена малария, включително и ефекта от прилагането на Eurartesim върху QTc интервалите, ПРУ ще предостави резултатите от епидемиологично проучване на този въпрос в съответствие със съгласуван с СНМР протокол. | 31 декември 2018 г. |

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

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

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

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

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

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

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирани таблетки
3 таблетки

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

Перорално приложение.
Преди употреба прочетете листовката.

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

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

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

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

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

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Alfasigma S.p.A.
Viale Sarca, n.223
20126 Milan
Италия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/716/005 3 филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Eurartesim

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC: {номер} [код на продукта]

SN: {номер} [сериен номер]

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

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Eurartesim 160 mg/20 mg таблетки
пипераквинов тетрафосфат/артенимол

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Alfasigma S.p.A

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

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

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

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

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирани таблетки. 3 таблетки
Филмирани таблетки. 6 таблетки
Филмирани таблетки. 9 таблетки
Филмирани таблетки. 12 таблетки

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

Перорално приложение.
Преди употреба прочетете листовката.

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

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

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

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

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

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Alfasigma S.p.A.
Viale Sarca, n. 223
20126 Milan
Италия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/716/001 3 филмирани таблетки
EU/1/11/716/002 6 филмирани таблетки
EU/1/11/716/003 9 филмирани таблетки
EU/1/11/716/004 12 филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Eurartesim

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC: {номер} [код на продукта]
SN: {номер} [сериен номер]
NN: {номер} [национален номер за реимбурсиране или друг национален номер, с който се идентифицира лекарственият продукт]>

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Eurartesim 320 mg/40 mg таблетки
пипераквинов тетрафосфат/артенимол

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Alfasigma S.p.A

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Eurartesim 160 mg/20 mg филмирани таблетки

Пипераквинов тетрафосфат (Piperaquine tetraphosphate)/артенимол (artenimol)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

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

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

В тази листовка:

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

1. Какво представлява Eurartesim и за какво се използва

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

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

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

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

Не приемайте Eurartesim, ако Вие или Вашето дете:

- сте алергични към активните вещества пипераквинов тетрафосфат или артенимол, или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6);
- имате тежка маларийна инфекция, която е засегнала части на организма като мозъка, белите дробове или бъбреците;
- имате сърдечно заболяване като промяна на ритъма или сърдечната честота или болест на сърцето;
- знаете, че някой член на Вашето семейство (родители, баби и дядовци, братя или сестри) са починали внезапно поради сърдечно заболяване или са родени със сърдечни проблеми;
- страдате от промени в нивата на солите в организма (електролитен дисбаланс);

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

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

Предупреждения и предпазни мерки

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

- имате чернодробни или бъбречни заболявания;
- имате маларийна инфекция, предизвикана от паразит, различен от *Plasmodium falciparum*;
- приемате или сте приемали някакви други лекарства за лечение на малария (различни от споменатите по-горе);
- сте бременна или кърмите (вижте по-долу);
- сте жена, сте в старческа възраст (над 65 години) или повръщате;
- приемате определени други лекарства, които биха могли да доведат до възможни метаболитни взаимодействия. Примери са дадени в раздел „Други лекарства и Eurartesim“.

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

Деца

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

Други лекарства и Eurartesim

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако Вие или Вашето дете приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Някои лекарства могат да повлияят върху начина, по който действа Eurartesim и Вашият лекар може да прецени, че Eurartesim не е подходящ, или че са необходими допълнителни прегледи, докато Вие или Вашето дете приемате лекарствата, които биха могли да доведат до евентуални взаимодействия. По-долу са дадени примери (но има и някои други):

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

Eurartesim с храна и напитки

Вие трябва да приемате таблетките Eurartesim само с вода.

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

Бременност и кърмене

Посъветвайте се с Вашия лекар, ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или да искате да забременеете, или ако кърмите.

Eurartesim не трябва да се използва по време на бременност, ако Вашият лекар може да Ви даде алтернативно лекарство. Ако приемете Eurartesim, докато сте бременна, моля отбележете, че е създаден регистър на бременността за проследяване на резултатите от бременността.

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

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

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

Шофиране и работа с машини

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

3. Как да приемате Eurartesim

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

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

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

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

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

| Телесно тегло (kg) | Дневна доза (mg) | Общ брой таблетки за лечението |
|--------------------|--------------------------------------|--------------------------------|
| 5 до под 7 | Половин таблетка 160 mg/20 mg на ден | 1,5 таблетка |
| 7 до под 13 | Една таблетка 160 mg/20 mg на ден | 3 таблетки |
| 13 до под 24 | Една таблетка 320 mg/40 mg на ден | 3 таблетки |
| 24 до под 36 | Две таблетки 320 mg/40 mg на ден | 6 таблетки |
| 36 до под 75 | Три таблетки 320 mg/40 mg на ден | 9 таблетки |
| 75 до 100 | Четири таблетки 320 mg/40 mg на ден | 12 таблетки |

Ако теглото Ви е над 100 kg, спазвайте дозата, която Ви е предписал Вашият лекар.

Повръщане при прием на това лекарство

Ако това настъпи в рамките на:

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

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

Прием на това лекарство при възобновяване на маларийната инфекция

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

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

Ако Вие или Вашето дете приемете повече от препоръчаната доза, кажете на Вашия лекар. Вашият лекар може да предложи специално проследяване на Вашето дете, защото дози, по-

високи от препоръчаните, могат да имат нежелани тежки въздействия върху сърцето (вижте също точка 4).

Ако Вие или Вашето дете сте пропуснали да приемете Eurartesim

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

Ако Вие или Вашето дете сте спрели приема на Eurartesim

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

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

4. Възможни нежелани реакции

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

Ако Вие или Вашето дете получите обрив, подуване на лицето, устните, езика или гърлото със затруднено преглъщане или дишане, това може да са признаци на алергична реакция. Уведомете Вашия лекар незабавно или незабавно посетете спешното отделение на най-близката болница, като вземете със себе си тази листовка.

Сърдечно нарушение, наречено удължаване на QT интервала може да възникне, докато се приема Eurartesim и в продължение на няколко дни след приемане на последната доза. Това може да причини животозастрашаващо нарушение на сърдечния ритъм.

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

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

Нежелани реакции при възрастни

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

Анемия, главоболие, нарушения на сърдечния ритъм (ЕКГ промени или необичайно ускорен пулс, или сърцебиене), висока температура, обща слабост.

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души)

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

Нежелани реакции при деца

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

Грип, кашлица, висока температура.

Често (могат да засегнат до 1 на 10 души)

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

Нечесто (могат да засегнат до 1 на 100 души)

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

Съобщаване на нежелани реакции

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

5. Как да съхранявате Eurartesim

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

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

Да не се съхранява над 30°C.

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

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

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

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Eurartesim

Активните вещества са пипераквинов тетрафосфат и артенимол.

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

Другите съставки са:

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

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

Как изглежда Eurartesim и какво съдържа опаковката

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

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

Притежател на разрешението за употреба

Alfasigma S.p.A.
Viale Sarca, n. 223
20126 Milan
Италия

Тел: +39 06 91394414
Факс: +39 06 91394032
E:mail: mirella.franci@alfasigma.com

Производител

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

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

België/Belgique/Belgien

Luxembourg/Luxemburg

Sigma-Tau Pharma Belgium sprl
Tel: +32 (0)2 420 93 16
eurartesim@sigma-tau.be

Nederland

Sigma-Tau BV
Tel: +31 30 6702020
info@sigma-tau.nl

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

Ireland

LogixX Pharma Solutions Ltd
Tel: +44 (0) 1908 363 454
mi@logixxpharma.com

Deutschland

Sigma-Tau Arzneimittel GmbH
Tel.: +49 (0) 89 55066750
info@sigma-tau.de

Portugal

Alfa Wassermann – Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 217 226 110
geral@alfawassermann.pt

United Kingdom

LogixX Pharma Solutions Ltd
Tel: +44 (0) 1908 363 454
mi@logixxpharma.com

Ελλάδα

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

Italy

Alfasigma S.p.A.

Tel: +39.06.91393702

franco.bettella@alfasigma.com

Κύπρος

ISANGEN PHARMA CYPRUS LTD

Τηλ: +357 24-638833,

info@isangenpharma.com.cy

България, Česká republika, Danmark, Eesti, Hrvatska, 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 06 9139.4414

alfasigmaspa@legalmail.it

Дата на последно преразглеждане на листовката месец ГГГГ

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

Листовка: информация за потребителя

Eurartesim 320 mg/40 mg филмирани таблетки

Пипераквинов тетрафосфат (Piperaquine tetraphosphate)/артенимол (artemimol)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

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

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

В тази листовка:

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

1. Какво представлява Eurartesim и за какво се използва

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

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

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

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

Не приемайте Eurartesim, ако Вие или Вашето дете:

- сте алергични към активните вещества пипераквинов тетрафосфат или артенимол, или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6);
- имате тежка маларийна инфекция, която е засегнала части на организма като мозъка, белите дробове или бъбреците;
- имате сърдечно заболяване като промяна на ритъма или сърдечната честота или болест на сърцето;
- знаете, че някой член на Вашето семейство (родители, баби и дядовци, братя или сестри) са починали внезапно поради сърдечно заболяване или са родени със сърдечни проблеми;

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

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

Предупреждения и предпазни мерки

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

- имате чернодробни или бъбречни заболявания;
- имате маларийна инфекция, предизвикана от паразит, различен от *Plasmodium falciparum*;
- приемате или сте приемали някакви други лекарства за лечение на малария (различни от споменатите по-горе);
- сте бременна или кърмите (вижте по-долу);
- сте жена, сте в старческа възраст (над 65 години) или повръщате;
- приемате определени други лекарства, които биха могли да доведат до възможни метаболитни взаимодействия. Примери са дадени в раздел „Други лекарства и Eurartesim“.

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

Деца

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

Други лекарства и Eurartesim

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако Вие или Вашето дете приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Някои лекарства могат да повлияят върху начина, по който действа Eurartesim и Вашият лекар може да прецени, че Eurartesim не е подходящ, или че са необходими допълнителни прегледи, докато Вие или Вашето дете приемате лекарствата, които биха могли да доведат до евентуални взаимодействия. По-долу са дадени примери (но има и някои други):

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

Eurartesim с храна и напитки

Вие трябва да приемате таблетките Eurartesim само с вода.

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

Бременност и кърмене

Посъветвайте се с Вашия лекар, ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или да искате да забременеете, или ако кърмите.

Eurartesim не трябва да се използва по време на бременност, ако Вашият лекар може да Ви даде алтернативно лекарство. Ако приемете Eurartesim, докато сте бременна, моля отбележете, че е създаден регистър на бременността за проследяване на резултатите от бременността.

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

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

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

Шофиране и работа с машини

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

3. Как да приемате Eurartesim

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

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

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

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

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

| Телесно тегло (kg) | Дневна доза (mg) | Общ брой таблетки за лечението |
|--------------------|--------------------------------------|--------------------------------|
| 5 до под 7 | Половин таблетка 160 mg/20 mg на ден | 1,5 таблетка |
| 7 до под 13 | Една таблетка 160 mg/20 mg на ден | 3 таблетки |
| 13 до под 24 | Една таблетка 320 mg/40 mg на ден | 3 таблетки |
| 24 до под 36 | Две таблетки 320 mg/40 mg на ден | 6 таблетки |
| 36 до под 75 | Три таблетки 320 mg/40 mg на ден | 9 таблетки |
| 75 до 100 | Четири таблетки 320 mg/40 mg на ден | 12 таблетки |

Ако теглото Ви е над 100 kg, спазвайте дозата, която Ви е предписал Вашият лекар.

Повръщане при прием на това лекарство

Ако това настъпи в рамките на:

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

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

Прием на това лекарство при възобновяване на маларийната инфекция

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

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

Ако Вие или Вашето дете приемете повече от препоръчаната доза, кажете на Вашия лекар. Вашият лекар може да предложи специално проследяване на Вашето дете, защото дози,

по-високи от препоръчаните, могат да имат нежелани тежки въздействия върху сърцето (вижте също точка 4).

Ако Вие или Вашето дете сте пропуснали да приемете Eurartesim

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

Ако Вие или Вашето дете сте спрели приема на Eurartesim

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

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

4. Възможни нежелани реакции

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

Ако Вие или Вашето дете получите обрив, подуване на лицето, устните, езика или гърлото със затруднено преглъщане или дишане, това може да са признаци на алергична реакция. Уведомете Вашия лекар незабавно или незабавно посетете спешното отделение на най-близката болница, като вземете със себе си тази листовка.

Сърдечно нарушение, наречено удължаване на QT интервала може да възникне, докато се приема Eurartesim и в продължение на няколко дни след приемане на последната доза. Това може да причини животозастрашаващо нарушение на сърдечния ритъм.

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

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

Нежелани реакции при възрастни

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

Анемия, главоболие, нарушения на сърдечния ритъм (ЕКГ промени или необичайно ускорен пулс, или сърцебиене), висока температура, обща слабост.

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души)

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

Нежелани реакции при деца

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

Грип, кашлица, висока температура.

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

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

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души)

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

Съобщаване на нежелани реакции

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

5. Как да съхранявате Eurartesim

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

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

Да не се съхранява над 30°C.

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

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

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

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Eurartesim

Активните вещества са пипераквинов тетрафосфат и артенимол.

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

Другите съставки са:

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

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

Как изглежда Eurartesim и какво съдържа опаковката

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

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

Притежател на разрешението за употреба

Alfasigma S.p.A.
Viale Sarca, n.223
20126 Milan
Италия

Тел: +39 06 91394414
Факс: +39 06 91394032
E:mail: mirella.franci@alfasigma.com

Производител

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

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

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Sigma-Tau Pharma Belgium sprl
Tel: +32 (0)2 420 93 16
eurartesim@sigma-tau.be

Nederland
Sigma-Tau BV
Tel: +31 30 6702020
info@sigma-tau.nl

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

France
Alfasigma France
Tél: +33 1 45 21 02 69
regulatory.fr@alfasigma.com

Ireland
LogixX Pharma Solutions Ltd
Tel: +44 (0) 1908 363 454
mi@logixxpharma.com

Deutschland
Sigma-Tau Arzneimittel GmbH
Tel.: +49 (0) 89 55066750
info@sigma-tau.de

Portugal
Alfa Wassermann – Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: + 351 217 226 110
geral@alfawassermann.pt

United Kingdom
LogixX Pharma Solutions Ltd
Tel: +44 (0) 1908 363 454
mi@logixxpharma.com

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

Italy

Alfasigma S.p.A.

Tel: +39.06.91393702

franco.bettella@alfasigma.com

Κύπρος

ISANGEN PHARMA CYPRUS LTD

Τηλ: +357 24-638833,

info@isangenpharma.com.cy

България, Česká republika, Danmark, Eesti, Hrvatska, 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, Ítália, taliansko, Itālija

Тел/Tel/Tlf/Sími/Puh: +39 06 9139.4414

alfasigmaspa@legalmail.it

Дата на последно преразглеждане на листовката месец ГГГГ

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