

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Eurartesim 160 mg/20 mg potahované tablety.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje piperakinum (jako piperakinu phosphas tetrahydricus; PQP) 160 mg a artemimolum 20 mg

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

Bílá, podlouhlá, bikonvexní potahovaná tableta (o rozměrech 11,5 x 5,5 mm / tloušťka 4,4 mm) s půlicí rýhou označená na jedné straně písmeny „S“ a „T“.

Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Eurartesim je indikován k léčbě nekomplikované malárie způsobené parazitem *Plasmodium falciparum* u dospělých, dospívajících a dětí starších 6 měsíců a o tělesné hmotnosti 5 kg nebo více.

Je nutné mít na zřeteli oficiální pokyny pro vhodné používání antimalarik.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dávku přípravku Eurartesim je nutné podávat tři po sobě jdoucí dny v celkovém počtu tří dávek užívaných každý den ve stejnou dobu.

Velikost dávky musí být založena na tělesné hmotnosti podle níže uvedené tabulky:

Tělesná hmotnost (kg)	Denní dávka (mg)		Síla tablety a počet tablet v dávce
	PQP	Artemimol	
5 až <7	80	10	½ tablety 160 mg/20 mg
7 až <13	160	20	1 tableta 160 mg/20 mg
13 až <24	320	40	1 tableta 320 mg/40 mg
24 až <36	640	80	2 tablety 320 mg/40 mg
36 až <75	960	120	3 tablety 320 mg/40 mg
75 až 100	1280	160	4 tablety 320 mg/40 mg
>100	Nejsou k dispozici žádné údaje, na nichž by bylo možné založit doporučené dávkování u pacientů s tělesnou hmotností >100 kg.		

Pokud u pacienta dojde do 30 minut po užití přípravku Eurartesim ke zvracení, je nutné opětovně podat celou dávku; pokud ke zvracení dojde 30 - 60 minut po podání, je nutné opětovně podat poloviční dávku. Eurartesim se nesmí opětovně podat více než jedenkrát. Pokud dojde k vyzvracení druhé dávky, je třeba zahájit alternativní antimalarickou terapii.

V případě vynechání dávky je nutné dávku užít co nejdříve a pacient má v doporučeném režimu pokračovat do té doby, než dokončí celý cyklus léčby.

Nejsou dostupné žádné údaje o druhém cyklu léčby.

Během 12 měsíců se nesmí absolvovat více než 2 cykly léčby přípravkem Eurartesim (viz body 4.4 a 5.3).

Druhý cyklus léčby přípravkem Eurartesim se nesmí kvůli dlouhému eliminačnímu poločasu piperachinu absolvovat v průběhu 2 měsíců po prvním cyklu (viz body 4.4 a 5.2).

Zvláštní populace

Starší pacienti

Klinické studie s tabletami Eurartesim nezahrnovaly pacienty ve věku 65 a více let, proto nelze učinit žádné doporučení ohledně dávkování. Vezmeme-li v úvahu možnost snížené hepatální a renální funkce spojené s věkem, stejně jako potenciál pro srdeční poruchy (viz body 4.3 a 4.4), je nutno při podávání přípravku starším pacientům postupovat s opatrností.

Poruchy funkce jater a ledvin

Eurartesim nebyl hodnocen u subjektů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin nebo jater. Proto je nutné při podávání přípravku Eurartesim těmto pacientům postupovat s opatrností (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Eurartesim u dětí ve věku nižším než 6 měsíců a u dětí s tělesnou hmotností méně než 5 kg nebyla stanovena. Pro tyto pediatrické podskupiny nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Eurartesim je nutné užívat perorálně s vodou a bez jídla. Každou dávku je třeba užít minimálně za 3 hodiny po posledním jídle. Alespoň 3 hodiny po každé dávce se nemá jíst.

U pacientů, kteří nemohou tablety polykat, jako například u kojenců a malých dětí, je možné tabletu Eurartesim rozdrtit a smíchat s vodou. Tuto směs je nutné vypít ihned po přípravě.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Závažná malárie podle definice Světové zdravotnické organizace (WHO).
- Náhlé úmrtí nebo vrozené prodloužení QTc intervalu v rodinné anamnéze.
- Diagnostikované vrozené prodloužení QTc intervalu nebo jakýkoli klinický stav, o němž je známo, že prodlužuje QTc interval.
- Symptomatická srdeční arytmie nebo klinicky relevantní bradykardie v anamnéze.
- Jakýkoli srdeční stav predisponující k arytmií, např. závažná hypertenze, hypertrofie levé srdeční komory (včetně hypertrofické kardiomyopatie) nebo městnavé srdeční selhání doprovázené sníženou ejekční frakcí levé komory.
- Poruchy rovnováhy elektrolytů, zejména hypokalemie, hypokalcemie nebo hypomagnesemie.
- Užívání léčivých přípravků, o nichž je známo, že prodlužují QTc interval. Mezi ně patří (nejen):
 - Antiarytmika (např. amiodaron, disopyramid, dofetilid, ibutilid, prokainamid, chinidin, hydrochinidin, sotalol).
 - Neuroleptika (např. fenothiaziny, sertindol, sultoprid, chlorpromazin, haloperidol, mesoridazin, pimozid nebo thioridazin), antidepresivní léčivé přípravky.
 - Některé antimikrobiální léčivé přípravky zahrnující léčivé přípravky z následujících tříd:
 - makrolidy (např. erythromycin, klarithromycin),
 - fluorchinolony (např. moxifloxacin, sparfloxacin),
 - imidazolová a triazolová antimykotika,
 - a také pentamidin a sachinavir.
 - Některá nesedativní antihistaminika (např. terfenadin, astemizol, mizolastin).
 - Cisaprid, droperidol, domperidon, bepridil, difemanil, probucol, levomethadyl, methadon, vinka alkaloidy, oxid arsenitý.
- Nedávná léčba léčivými přípravky, o nichž je známo, že prodlužují QTc interval, které mohou v době zahájení léčby přípravkem Eurartesim ještě cirkulovat (např. meflochin, halofantrin, lumefantrin, chlorochin, chinin a další antimalarika), přičemž je potřeba vzít v úvahu jejich poločas eliminace.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Eurartesim se nesmí používat k léčbě závažné malárie způsobené parazitem *Plasmodium falciparum* (viz bod 4.3) a kvůli nedostatečným údajům se nesmí používat k léčbě malárie způsobené parazitem *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae* nebo *Plasmodium ovale*.

Dlouhý poločas piperachinu (přibližně 22 dnů) je nutné mít na paměti pro případ, že by se v důsledku selhání léčby nebo v důsledku nové malarické infekce měla zahájit léčba jiným antimalarickým přípravkem (viz níže a body 4.3 a 4.5).

Piperachin je slabým inhibítozem enzymu CYP3A4. Je potřeba dbát opatrnosti, když se Eurartesim podává společně s léčivými přípravky, které vykazují různý způsob inhibice nebo indukce enzymu CYP3A4 nebo kompetice s enzymem CYP3A4, protože terapeutické a/nebo toxické účinky některých společně podávaných léčivých přípravků mohou být změněny.

Piperachin je také substrátem enzymu CYP3A4. Bylo pozorováno střední zvýšení plazmatických koncentrací piperachinu (< 2násobné), pokud byl podáván společně se silnými inhibitory enzymu CYP3A4, což vedlo k potenciální exacerbaci účinku na prodloužení QTc (viz bod 4.5).

Expozice piperachinu může být také zvýšena, pokud je podáván společně se slabými nebo středně silnými inhibitory enzymu CYP3A4 (např. perorálními kontraceptivy). Proto je potřeba dbát opatrnosti při společném podávání přípravku Eurartesim s jakýmkoli inhibítozem enzymu CYP3A4 a je nutné zvážit sledování EKG.

Z důvodu nedostatečných farmakokinetických údajů po vícečetných dávkách piperachinu se po zahájení léčby (tj. první dávce) přípravku Eurartesim nedoporučuje podávat jakékoli silné inhibitory enzymu CYP3A4 (viz body 4.5 a 5.2).

Eurartesim se nemá užívat během těhotenství v situacích, kdy jsou dostupná jiná vhodná a účinná antimalarika (viz bod 4.6).

Kvůli absenci údajů ze studií karcinogenity a vzhledem k nedostatku klinických zkušeností s opakovanými léčebnými cykly u lidí nesmí proběhnout více než dva léčebné cykly přípravkem Eurartesim během 12 měsíců (viz body 4.2 a 5.3).

Účinky na repolarizaci srdce

V klinických hodnoceních s přípravkem Eurartesim bylo v průběhu léčby pořízeno omezené množství EKG. Tato EKG vyšetření prokázala, že prodloužení QTc se v souvislosti s terapií přípravkem Eurartesim objevovalo častěji a ve větší míře oproti srovnávaným lékům (pro podrobnosti o srovnávaných lécích viz bod 5.1). Analýza srdečních nežádoucích účinků v klinických hodnoceních ukázala, že tyto účinky byly častěji hlášeny u pacientů léčených přípravkem Eurartesim, než u pacientů léčených srovnávanými antimalariky (viz bod 4.8). V jedné ze dvou studií fáze III bylo zaznamenáno, že 3 ze 767 pacientů (0,4 %) měli před třetí dávkou přípravku Eurartesim hodnotu QTcF > 500 ms oproti žádnému pacientovi ve srovnávané skupině.

Potenciál přípravku Eurartesim prodloužovat QTc interval byl vyšetřován v paralelních skupinách zdravých dobrovolníků, kteří užívali každou dávku s jídlem s vysokým (~1000 Kcal) nebo nízkým (~400 Kcal) obsahem tuku/kalorií nebo nalačno. Ve srovnání s placebem činily 3. den dávkování přípravku Eurartesim maximální průměrné nárůsty QTcF 45,2; 35,5; respektive 21,0 ms za výše uvedených podmínek dávkování. Prodloužení QTcF sledované v podmínkách nalačno trvalo 4 až 11 hodin poté, co byla podána poslední dávka třetího dne. Průměrné prodloužení QTcF ve srovnání s placebem kleslo na 11,8 ms po 24 hodinách a na 7,5 ms po 48 hodinách. Žádný zdravý subjekt, kterému byl přípravek podáván v podmínkách nalačno, nevykázal hodnotu QTcF vyšší než 480 ms, nebo nárůst oproti počáteční hodnotě vyšší než 60 ms. Počet subjektů s hodnotou QTcF větší než 480 ms po dávkování s jídlem s nízkým obsahem tuku byl 3/64, zatímco po dávkování s jídlem s vysokým obsahem tuku mělo hodnoty QTcF nad tímto prahem 10/64. Žádný subjekt neměl v žádných podmínkách dávkování hodnotu QTcF vyšší než 500 ms.

U pacientů, u kterých je vyšší riziko rozvoje arytmie v souvislosti s prodloužením QTc intervalu, je nutné co nejdříve v průběhu léčby přípravkem Eurartesim pořídít EKG a monitorovat EKG (viz níže).

Pokud je to klinicky vhodné, má se zvážit pořízení EKG od všech pacientů před užitím poslední ze tří denních dávek a přibližně 4-6 hodin po poslední dávce, protože riziko prodloužení QTc intervalu je největší v tomto období (viz bod 5.2). QTc interval delší než 500 ms je spojen s větším rizikem vzniku potenciální život ohrožující ventrikulární tachyarytmie. Proto je nutné u pacientů, u nichž bylo zjištěno prodloužení v této míře, monitorovat EKG po dobu následujících 24-48 hodin. Tito pacienti nesmí dostat další dávku přípravku Eurartesim a je nutno zahájit alternativní terapii malárie.

Ve srovnání s dospělými muži mají pacientky a starší pacienti delší QTc interval. Proto mohou být citlivější k účinkům léků prodlužujících QTc, jako je Eurartesim, a proto je zapotřebí zvláštní opatrnosti.

Pediatrická populace

Zvláštní opatrnosti je potřeba dbát u malých dětí, pokud zvracejí, protože je pravděpodobné, že se u nich rozvinou poruchy rovnováhy elektrolytů. Ty mohou zvýšit účinky přípravku Eurartesim na prodloužení QTc intervalu (viz bod 4.3).

Porucha funkce jater a ledvin

Eurartesim nebyl hodnocen u pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin nebo jater (viz bod 4.2). Kvůli potenciálu piperachinu koncentrovat se ve větší míře v plazmě je potřeba dbát opatrnosti, pokud se Eurartesim podává pacientům se žloutenkou a/nebo středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin nebo jater, a doporučuje se sledování EKG a hladiny draslíku v krvi.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Eurartesim je kontraindikován u pacientů, kteří již užívají jiné léčivé přípravky, o nichž je známo, že prodlužují QTc interval, protože existuje riziko farmakodynamické interakce, která může vést k součtu účinků na interval QTc (viz body 4.3 a 4.4).

U zdravých dospělých subjektů byl proveden omezený počet studií farmakokinetických lékových interakcí s přípravkem Eurartesim. Proto je hodnocení potenciálu pro lékové interakce, které se mohou objevit, založeno na studiích buď *in vivo*, nebo *in vitro*.

Účinek přípravku Eurartesim na souběžně podávané léčivé přípravky

Piperachin je metabolizován enzymem CYP3A4 a je inhibitorem enzymu CYP3A4. Souběžně podávání perorálního přípravku Eurartesim se 7,5 mg perorálního midazolamu, zkušebního substrátu enzymu CYP3A4, vedlo u zdravých dospělých subjektů k mírnému zvýšení (≤ 2 násobnému) expozice midazolamu a jeho metabolitů. Tento inhibiční účinek nebyl patrný déle než jeden týden po posledním podání přípravku Eurartesim. Proto je nutná zvláštní pozornost, pokud se s přípravkem Eurartesim podávají léčivé přípravky, které mají úzký terapeutický index (např. antiretrovirové léčivé přípravky a cyklosporin).

Dle údajů *in vitro* se piperachin podrobuje nízké úrovni metabolismu enzymem CYP2C19 a je rovněž inhibitorem tohoto enzymu. Je zde potenciál pro snížení rychlosti metabolismu jiných substrátů tohoto enzymu, například omeprazolu, s následným nárůstem jejich plazmatické koncentrace, a tedy i jejich toxicity.

Piperachin má potenciál zvyšovat rychlost metabolismu u substrátů CYP2E1, což má za následek pokles plazmatických koncentrací substrátů, jako jsou například paracetamol nebo theofylin a anestetické plyny enfluran, halothan a isofluran. Hlavním důsledkem této interakce by mohlo být snížení účinnosti souběžně podávaných léčivých přípravků.

Podávání artenimolu může mít za následek mírný pokles aktivity CYP1A2. Proto se doporučuje postupovat s opatrností při souběžném podávání přípravku Eurartesim s léčivými přípravky metabolizovanými tímto enzymem, které mají úzký terapeutický index, jako například theofylin. Je nepravděpodobné, že by jakékoli účinky přetrvávaly déle než 24 hodin po posledním příjmu artenimolu.

Účinek souběžně podávaných léčivých přípravků na přípravek Eurartesim

Piperachin se *in vitro* metabolizuje enzymem CYP3A4. Souběžné podání jedné dávky perorálního klarithromycinu (silného zkušebního inhibitoru enzymu CYP3A4) s jednou dávkou perorálního přípravku Eurartesim vedlo u zdravých dospělých subjektů k mírnému zvýšení (≤ 2 násobnému) expozice piperachinu. Tento nárůst expozice antimalarické kombinace může vést k exacerbaci účinku na QTc (viz bod 4.4). Proto je zapotřebí zvláštní opatrnosti, jestliže se Eurartesim podává pacientům,

kterí užívají potentní inhibitory enzymu CYP3A4 (např. některé inhibitory proteázy [amprenavir, atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir], nefazodon nebo verapamil), a je nutné zvážit sledování EKG kvůli riziku vyšších koncentrací piperachinu v plazmě (viz bod 4.4).

Je pravděpodobné, že léčivé přípravky indukující enzymy, např. rifampicin, karbamazepin, fenytoin, fenobarbital, třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*), snižují plazmatické koncentrace piperachinu. Koncentrace artemimolu se může také snížit. Souběžná léčba takovými léčivými přípravky se nedoporučuje.

Pediatrická populace

Studie lékových interakcí byly provedeny pouze u dospělých. Rozsah interakcí u pediatrické populace není znám. U pediatrické populace je třeba brát v úvahu výše zmíněné interakce u dospělých a upozornění v bodě 4.4.

Perorální kontraceptiva

Při souběžném podávání zdravým ženám Eurartesim vykazoval pouze minimální účinek na kombinaci estrogen/gestagen perorální kontraceptivní léčby, kdy zvýšil míru absorpce ethynilestradiolu (vyjádřeno geometrickým průměrem C_{max}) o 28 %, avšak bez významné změny expozice ethynilestradiolu a levonorgestrelu a bez vlivu na kontracepční aktivitu, což dokazují podobné plazmatické koncentrace hormonu stimulujícího folikuly (FSH, *follicle stimulating hormone*), luteinizačního hormonu (LH, *luteinizing hormone*) a progesteronu pozorované po perorální kontraceptivní léčbě s nebo bez souběžného podávání přípravku Eurartesim.

Interakce s jídlem

Absorpce piperachinu se zvyšuje v přítomnosti tučného jídla (viz body 4.4 a 5.2), což může zvýšit jeho účinek na QTc interval. Proto je nutné Eurartesim užívat s vodou pouze tak, jak je uvedeno v bodě 4.2. Eurartesim se nemá užívat s grapefruitovou šťávou, protože je pravděpodobné, že dojde ke zvýšení plazmatických koncentrací piperachinu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání artemimolu a piperachinu těhotným ženám jsou nedostatečné. Na základě údajů ze studií na zvířatech existuje podezření, že Eurartesim způsobuje vážné vrozené vady, je-li podáván během prvního trimestru těhotenství (viz body 4.4 a 5.3). Reprodukční studie s deriváty artemisininu prokázaly teratogenní potenciál se zvýšeným rizikem během rané fáze březosti (viz bod 5.3). Piperachin nebyl u potkanů ani králíků teratogenní. V perinatálních a postnatálních studiích na potkanech byl piperachin spojen s porodními komplikacemi. Nicméně po expozici *in utero* nebo prostřednictvím mléka nedošlo k žádnému opoždění neonatálního vývoje.

Eurartesim se nemá užívat během těhotenství v situacích, kdy jsou dostupná jiná vhodná a účinná antimalarika (viz bod 4.4).

Kojení

Údaje ze studií na zvířatech naznačují vylučování piperachinu do mateřského mléka, ovšem u lidí nejsou k dispozici žádné údaje. Ženy užívající přípravek Eurartesim nemají během léčby kojit.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné specifické údaje v souvislosti s účinkem piperachinu na fertilitu. Nicméně během klinického používání nebyly zaznamenány žádné nežádoucí účinky. Kromě toho údaje získané ve studiích na zvířatech dokazují, že artemimol neovlivňuje fertilitu jak u samic, tak u samců.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Údaje o nežádoucích účincích získané v klinických hodnoceních naznačují, že Eurartesim nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje, jakmile se pacient zotaví z akutní infekce.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Bezpečnost přípravku Eurartesim byla hodnocena ve dvou otevřených studiích fáze III zahrnujících 1239 pediatrických pacientů do 18 let věku a 566 dospělých pacientů ve věku > 18 let léčených přípravkem Eurartesim.

V randomizované studii, ve které bylo 767 dospělých a dětí s nekomplikovanou malárií způsobenou parazitem *P. falciparum* vystaveno účinku přípravku Eurartesim, bylo zjištěno, že 25 % subjektů zaznamenalo nežádoucí účinek. Žádný jednotlivý nežádoucí účinek nedosáhl výskytu ≥ 5 %.

Nejčastějšími nežádoucími účinky s pozorovaným výskytem $\geq 1,0$ % byly: bolest hlavy (3,9 %), prodloužený QTc interval na elektrokardiogramu (3,4 %), infekce parazitem *P. falciparum* (3,0 %), anemie (2,8 %), eozinofilie (1,7 %), snížené hodnoty hemoglobinu (1,7 %), sinusová tachykardie (1,7 %), astenie (1,6 %), hematokrit [snížený] (1,6 %), pyrexie (1,5 %), snížený počet erytrocytů (1,4 %). Ve studii mělo vážné nežádoucí účinky celkem 6 (0,8 %) subjektů.

Ve druhé randomizované studii bylo 1038 dětí ve věku od 6 měsíců do 5 let vystaveno účinku přípravku Eurartesim a 71 % z nich zaznamenalo nežádoucí účinek. U následujících nežádoucích účinků byla pozorovaná incidence $\geq 5,0$ %: kašel (32 %), pyrexie (22,4 %), chřipka (16,0 %), infekce parazitem *P. falciparum* (14,1 %), průjem (9,4 %), zvracení (5,5 %) a anorexie (5,2 %). Ve studii mělo vážné nežádoucí účinky celkem 15 (1,5 %) subjektů.

Tabulka se seznamem nežádoucích účinků

V níže uvedených tabulkách jsou nežádoucí účinky uvedeny podle tříd orgánových systémů a seřazeny pod nadpisy frekvencí. V každé skupině frekvence jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti s použitím následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). Tabulka v tomto bodě platí pouze pro dospělé pacienty. Odpovídající tabulka pro pediatrické pacienty je uvedena níže ve zvláštním bodě.

Frekvence nežádoucích účinků u dospělých pacientů účastnících se klinických studií s přípravkem Eurartesim:

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté
Infekce a infestace		Infekce parazitem <i>P. falciparum</i>	Infekce dýchacího ústrojí Chřipka
Poruchy krve a lymfatického systému		Anemie	
Poruchy metabolismu a výživy			Anorexie
Poruchy nervového systému		Bolest hlavy	Křeče Závratě
Srdeční poruchy		Prodloužení QTc intervalu Tachykardie	Převodní srdeční poruchy Sinusové arytmie Bradykardie
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			Kašel
Gastrointestinální poruchy			Zvracení Průjem Nauzea Bolesti břicha
Poruchy jater a žlučových cest			Hepatitida Hepatomegalie Abnormální výsledky jaterních testů

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté
Poruchy kůže a podkožní tkáň			Pruritus
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň			Artralgie Myalgie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Astenie Pyrexie	

Popis vybraných nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky zaznamenané u přípravku Eurartesim byly co do síly všeobecně mírné a většina byla nezávažná. Účinky, jako jsou kašel, pyrexie, bolest hlavy, infekce parazitem *P. falciparum*, anemie, astenie, anorexie a pozorované změny parametrů krevních elementů odpovídají očekávaným účinkům u pacientů s akutní malárií. Účinek na prodloužení QTc intervalu byl zaznamenán 2. den a byl vyřešen do 7. dne (čas dalšího EKG vyšetření).

Pediatriká populace

Tabulka s přehledem frekvence nežádoucích účinků u pediatrických pacientů je uvedena níže. Většina pediatrických zkušeností je odvozena ze studií afrických dětí ve věku 6 měsíců až 5 let.

Frekvence nežádoucích účinků u pediatrických pacientů účastnících se klinických studií s přípravkem Eurartesim:

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté
Infekce a infestace	Chřipka Infekce parazitem <i>P. falciparum</i>	Infekce dýchacího ústrojí Ušní infekce	
Poruchy krve a lymfatického systému		Trombocytopenie Leukopenie/ neutropenie Leukocytózy blížie nespecifikované Anemie	Trombocytemie Splenomegalie Lymfadenopatie Hypochromazie
Poruchy metabolismu a výživy		Anorexie	
Poruchy nervového systému			Křeč Bolest hlavy
Poruchy oka		Konjunktivitida	
Srdeční poruchy		Prodloužení QT/QTc intervalu Nepravidelná srdeční akce	Převodní srdeční poruchy Srdeční šelest
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Kašel		Rinorea Epistaxe

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté
Gastrointestinální poruchy		Zvracení Průjem Bolesti břicha	Stomatitida Nauzea
Poruchy jater a žlučových cest			Hepatitida Hepatomegalie Abnormální výsledky jaterních testů Žloutenka
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Dermatitida Vyrážka	Akantóza Pruritus
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně			Artralgie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Pyrexie	Astenie	

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

V klinických hodnoceních obdrželo devět pacientů dvojnásobek kumulativní plánované dávky přípravku Eurartesim. Bezpečnostní profil těchto pacientů se nelišil od bezpečnostního profilu pacientů užívajících doporučenou dávku a žádný z pacientů nehlásil závažné nežádoucí účinky.

V případě podezření na předávkování je nutné podle potřeby poskytnout symptomatickou a podpůrnou léčbu včetně sledování EKG kvůli možnosti prodloužení QTc intervalu (viz bod 4.4).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antiprotozoika, antimalarika, artemisinin a deriváty, kombinace, ATC kód: P01BF05

Farmakodynamické účinky

Artenimol dosahuje vysokých koncentrací v erytrocytech napadených parazitem. Jeho endoperoxidový můstek je považován za hlavní součást zodpovědnou za jeho antimalarickou aktivitu; způsobuje poškození membránových systémů parazita volnými radikály včetně:

- Inhibice kalciové ATPázy sarkoplazmatického-endoplazmatického retikula parazita *P. falciparum*
- Interference s transportem mitochondriálních elektronů.
- Interference s transportními proteiny parazita.
- Narušení mitochondriální funkce parazita.

Přesný mechanismus účinku piperachinu je neznámý, ale pravděpodobně je podobný jako mechanismus účinku chlorochinu, jehož struktura se velmi podobá. Chlorochin se v malarickém parazitovi váže na toxický hem (získaný z hemoglobinu pacienta) a polymerizačním krokem zabraňuje jeho detoxifikaci.

Piperachin je bischinolin a tato třída vykázala dobrou antimalarickou aktivitu proti druhům plazmodií rezistentním na chlorochin *in vitro*. Objemná struktura bischinolinu může být důležitá pro aktivitu proti druhům rezistentním vůči chlorochinu a může účinkovat prostřednictvím následujících mechanismů:

- Inhibice přenašečů, které odstraňují chlorochin z potravinové vakuoly parazita.
- Inhibice cesty trávení hemu v potravinové vakuole parazita.

Byla zaznamenána rezistence na piperachin (při použití jako monoterapie).

Účinnost a bezpečnost přípravku Eurartesim byla posuzována ve dvou velkých randomizovaných otevřených klinických studiích:

Studie DM040010 byla provedena u dospělých a pediatrických pacientů z Asie s nekomplikovanou malárií způsobenou parazitem *P. falciparum*. Léčba přípravkem Eurartesim byla srovnávána s kombinací artesunatu + meflochinu (AS + MQ). Primárním cílovým ukazatelem byl podíl vyléčených po korekci PCR 63. den.

Studie DM040011 byla provedena u pediatrických pacientů z Afriky s nekomplikovanou malárií způsobenou parazitem *P. falciparum*. Léčba přípravkem Eurartesim byla srovnávána s kombinací artemether + lumefantrinu (A + L). Primárním cílovým ukazatelem byl podíl vyléčených po korekci PCR 28. den.

Výsledky u primárního cílového ukazatele v modifikovaných populacích se záměrem léčení (m-ITT - modified intent to treat) (definovaných jako všichni randomizovaní pacienti, kteří dostali alespoň jednu dávku studovaného léku, s výjimkou těch pacientů, kteří z neznámých důvodů nepřišli na následnou návštěvu) byly následující:

Studie	Podíl vyléčených po korekci PCR (m-ITT)			
	Eurartesim	AS + MQ	A + L	95% dvoustranný interval spolehlivosti pro odlišnost léčby (Eurartesim – srovnávaný přípravek); hodnota p
DM040010 (n=1087)	97,0 %	95,3 %	-	(-0,84, 4,19) %; p=0,161
DM040011 (n=1524)	92,7 %	-	94,8 %	(-4,59, 0,45) %; p=0,128

V každém případě výsledky potvrdily, že účinek přípravku Eurartesim nebyl horší než účinek srovnávaného léčivého přípravku. V obou studiích byl skutečný podíl selhání léčby nižší než 5% práh účinnosti nastavený Světovou zdravotnickou organizací (WHO).

Podíly vyléčených po korekci PCR rozdělené podle věku u populací m-ITT pro asijské i africké studie jsou uvedeny v tabulce níže:

Studie	Podíl vyléčených po korekci PCR (m-ITT)			
	Eurartesim	AS + MQ	A + L	95% dvoustranný interval spolehlivosti pro odlišnost léčby (Eurartesim – srovnávaný přípravek); hodnota p
DM040010 (n=1087)				
≤ 5 let	100,0 %	100,0 %	-	-
> 5 až ≤ 12 let	98,2 %	96,5 %	-	(-3,67, 7,09) %; 0,605
> 12 až ≤ 18 let	97,3 %	100,0 %	-	(-6,40, 0,99) %; 1,000
> 18 až ≤ 64 let	96,6 %	94,4 %	-	(-0,98, 5,30) %; 0,146

Studie	Podíl vyléčených po korekci PCR (m-ITT)			
	Eurartesim	AS + MQ	A + L	95% dvoustranný interval spolehlivosti pro odlišnost léčby (Eurartesim – srovnávaný přípravek); hodnota p
DM040011 (n=1524)				
≤ 1 rok	91,5 %	-	98,5 %	(-12,66, -1,32) % ⁽¹⁾ ; 0,064
> 1 až ≤ 2 roky	92,6 %	-	94,6 %	(-6,76, 2,63) %; 0,413
> 2 až ≤ 5 let	93,0 %	-	94,0 %	(-4,41, 2,47) %; 0,590

⁽¹⁾ Tento interval spolehlivosti je asymptotický, neboť přesný interval spolehlivosti nebylo možné spočítat

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické profily artemimolu a piperachinu byly vyšetřovány na zvířecích modelech a u různých lidských populací (zdraví dobrovolníci, dospělí pacienti a pediatričtí pacienti).

Absorpce

Artemimol se velmi rychle absorbuje s hodnotou T_{max} přibližně 1-2 hodiny po jednotlivém nebo vícečetném podání. U pacientů byly průměrné hodnoty C_{max} (CV%) a AUC_{INF} artemimolu (pozorované po první dávce přípravku Eurartesim) 752 (47 %) ng/ml, resp. 2002 (45 %) ng/ml*h.

Zdá se, že biologická dostupnost artemimolu je vyšší u pacientů s malárií než u zdravých dobrovolníků, možná proto, že malárie jako taková má vliv na dispozici artemimolu. To může reflektovat poruchy funkce jater související s malárií a způsobovat nárůst biologické dostupnosti artemimolu (snížení prvního jaterního účinku), aniž by došlo k ovlivnění aparentního poločasu eliminace, který je omezen rychlostí absorpce. U zdravých dobrovolníků mužského pohlaví v podmínkách nalačno se průměrné hodnoty C_{max} a AUC_{INF} artemimolu pohybovaly v rozmezí 180 -252 ng/ml, resp. 516 – 684 ng/ml*h.

Systémová expozice artemimolu byla mírně nižší po poslední dávce přípravku Eurartesim (nižší než po první dávce až o 15 %). Bylo zjištěno, že farmakokinetické parametry artemimolu jsou u zdravých dobrovolníků asijského a bělošského původu podobné. Systémová expozice artemimolu v poslední den léčby byla vyšší u žen než u mužů, přičemž rozdíl činil do 30 %.

U zdravých dobrovolníků se expozice artemimolu zvýšila o 43 % při podávání s vysoce tučným/vysokokalorickým jídlem.

Piperachin, který je vysoce lipofilní sloučeninou, se absorbuje pomalu. U lidí má piperachin hodnotu T_{max} přibližně 5 hodin po jednotlivé i opakované dávce. U pacientů byly průměrné hodnoty (CV%) C_{max} a AUC_{0-24} (pozorované po první dávce přípravku Eurartesim) 179 (62 %) ng/ml, resp. 1679 (47 %) ng/ml*h. Vzhledem ke své pomalé eliminaci se piperachin po vícečetných dávkách hromadí v plazmě s faktorem akumulace přibližně 3. Bylo zjištěno, že farmakokinetické parametry piperachinu jsou u zdravých dobrovolníků asijského a bělošského původu podobné. Na druhou stranu maximální plazmatická koncentrace piperachinu v poslední den léčby přípravkem Eurartesim byla vyšší u žen než u mužů z řad zdravých dobrovolníků, přičemž rozdíl činil řádově 30 až 50 %.

U zdravých dobrovolníků se expozice piperachinu zvyšuje přibližně trojnásobně při podávání s vysoce tučným/vysokokalorickým jídlem. Tento farmakokinetický účinek je doprovázen zvýšeným účinkem na prodloužení QT intervalu. V souladu s tímto zjištěním je nutné Eurartesim užívat s vodou nejméně za 3 hodiny po požití posledního jídla a po každé dávce se nesmí 3 hodiny jíst (viz bod 4.2).

Distribuce

Piperachin i artemimol se u člověka výrazně vážou na plazmatické bílkoviny: vazba na bílkoviny pozorovaná ve studiích *in vitro* činila 44-93 % u artemimolu a > 99 % u piperachinu. Dále z údajů z *in vitro* a *in vivo* studií na zvířatech vyplývá, že piperachin a artemimol mají tendenci hromadit se v erytrocytech.

Bylo zjištěno, že artemimol má u člověka malý distribuční objem (0,8 l/kg; CV 35,5 %). Farmakokinetické parametry pozorované u piperachinu u lidí naznačují, že má tato léčivá látka velký distribuční objem (730 l/kg; CV 37,5 %).

Biotransformace

Artemimol se v první řadě mění na α -artemimol- β -glukuronid (α -artemimol-G). Studie s lidskými jaterními mikrozómy ukázaly, že artemimol byl metabolizován UDP-glukuronosyltransferázou (UGT1A9 a UGT2B7) na α -artemimol-G bez jakéhokoli metabolismu zprostředkovaného cytochromem P450. Studie lékové interakce *in vitro* odhalily, že artemimol je inhibítozem CYP1A2. Proto je zde potenciál artemimolu zvyšovat plazmatické koncentrace substrátů CYP1A2 (viz bod 4.5).

Studie metabolismu *in vitro* ukázaly, že piperachin je metabolizován lidskými hepatocyty (přibližně 85 % piperachinu přežilo i po 2 hodinách inkubace při 37 °C). Piperachin byl metabolizován především enzymem CYP3A4 a v menší míře také enzymy CYP2C9 a CYP2C19. Bylo zjištěno, že piperachin je inhibítozem CYP3A4 (také v závislosti na čase) a v menší míře také inhibítozem CYP2C19, zatímco aktivitu CYP2E1 stimuluje.

V případech, kdy byl piperachin společně inkubován s artemimolem, nebyl pozorován žádný účinek na profil metabolitů piperachinu v lidských hepatocytech. Hlavními metabolity piperachinu byl štěpný produkt kyseliny karboxylové a mono-N-oxidovaný produkt.

V humánních studiích byl piperachin shledán slabým inhibítozem enzymu CYP3A4, zatímco potní inhibitory aktivity enzymu CYP3A4 způsobily mírnou inhibici metabolismu piperachinu (viz bod 4.5).

Eliminace

Poločas eliminace artemimolu je přibližně 1 hodina. Průměrná perorální clearance u dospělých pacientů s malárií činila 1,34 l/h/kg. Průměrná perorální clearance byla mírně vyšší u pediatrických pacientů. Nicméně rozdíly měly jen malý význam (< 20 %). K eliminaci artemimolu dochází prostřednictvím metabolismu (především glukurokonjugací). Bylo zjištěno, že jeho clearance je mírně nižší u žen než u mužů z řad zdravých dobrovolníků. Je k dispozici jen málo údajů v souvislosti s vylučováním artemimolu u lidí. V literatuře se však uvádí, že vylučování léčivé látky v nezměněné podobě v lidské moči a stolici je u derivátů artemisininu zanedbatelné.

Poločas eliminace piperachinu je okolo 22 dnů u dospělých pacientů a okolo 20 dnů u pediatrických pacientů. Průměrná perorální clearance u dospělých pacientů s malárií činila 2,09 l/h/kg, zatímco u pediatrických pacientů činila 2,43 l/h/kg. Vzhledem k dlouhému poločasu eliminace piperachinu dochází po vícečetném podání k jeho hromadění.

Studie na zvířatech ukázaly, že radioaktivně označený piperachin je vylučován žlučovými cestami, zatímco vylučování močí je zanedbatelné.

Farmakokinetika u zvláštních populací pacientů

U pacientů s jaterní nebo ledvinovou nedostatečností, ani u starších lidí nebyly provedeny žádné specifické farmakokinetické studie.

Ve farmakokinetické studii u pediatrických pacientů a na základě velmi malých souborů byly zaznamenány malé rozdíly ve farmakokinetice artemimolu mezi pediatrickou a dospělou populací. Průměrná clearance (1,45 l/h/kg) byla mírně rychlejší u pediatrických pacientů než u dospělých pacientů (1,34 l/h/kg), zatímco průměrný distribuční objem u pediatrických pacientů (0,705 l/kg) byl nižší než u dospělých (0,801 l/kg).

Ve stejném srovnání bylo prokázáno, že absorpční konstanta a terminální poločas piperachinu byly u dětí převážně podobné hodnotám zaznamenaným u dospělých. Nicméně zdánlivá clearance byla rychlejší (1,30 oproti 1,14 l/h/kg) a zdánlivý distribuční objem byl nižší u pediatrické populace (623 oproti 730 l/kg).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Všeobecná toxicita

V literatuře uvedené údaje týkající se chronické toxicity piperachinu u psů a opic naznačují určitou hepatotoxicitu a mírný reverzibilní pokles celkového počtu leukocytů a neutrofilů.

Nejdůležitější neklinická bezpečnostní zjištění po opakovaném podání zahrnovala infiltraci makrofágů intracytoplazmatickými bazofilními granuly odpovídající fosfolipidóze a degenerativní léze v několika orgánech a tkáních. Tyto nežádoucí účinky se vyskytly ve studiích na zvířatech při systémové expozici podobné expozici při klinickém podávání a mohou být relevantní pro klinické použití. Není známo, zda jsou tyto toxické účinky reverzibilní.

Na základě testování *in vitro* a *in vivo* nebyly artemimol a piperachin genotoxické/klastogenní.

Žádné studie kancerogenity nebyly provedeny.

Artemimol způsobuje u potkanů a králíků embryoletalitu a teratogenitu.

Piperachin nevyvolával u potkanů a králíků malformace. Ve studii perinatálního a postnatálního vývoje (segment III) u samic potkanů, kterým byla podávána dávka 80 mg/kg, došlo u některých zvířat ke zpoždění porodu, které způsobilo úhyn novorozenech mláďat. U samic, které porodily normálně, byly vývoj, chování a růst přeživších potomků po expozici *in utero* nebo prostřednictvím mléka normální.

U kombinace artemimolu a piperachinu nebyly provedeny žádné studie reprodukční toxicity.

Toxicita centrálního nervového systému (CNS)

U derivátů artemisininu existuje potenciál neurotoxicity u lidí a zvířat, který výrazně souvisí s dávkou, cestou podání a formou různých prekurzorů artemimolu. U lidí lze potenciální neurotoxicitu perorálně podávaného artemimolu považovat za velmi nepravděpodobnou, vzhledem k rychlé clearance artemimolu a jeho krátké expozici (3 dny léčby u pacientů s malárií). Nebylo prokázáno, že by artemimol způsoboval léze ve specifických jádrech u potkanů či psů, a to ani při letálních dávkách.

Kardiovaskulární toxicita

Účinky na krevní tlak a dobu trvání PR a QRS byly zaznamenány při vysokých dávkách piperachinu. Nejdůležitější potenciální srdeční účinek souvisel se srdeční vodivostí.

V testu hERG byla hodnota IC₅₀ u piperachinu 0,15 mikromol a u artemimolu 7,7 mikromol. Spojení artemimolu a piperachinu neprodukuje vyšší inhibici hERG než samostatné látky.

Fototoxicita

Z hlediska fototoxicity nejsou u artemimolu žádná rizika, jelikož neabsorbuje v rozmezí 290-700 nm. Piperachin má absorpční maximum ve výši 352 nm. Jelikož je piperachin přítomen v kůži (přibližně 9 % u nepigmentovaných potkanů a pouze 3 % u pigmentovaných potkanů), mírné fototoxické reakce (otok a erytém) byly pozorovány 24 hodin po perorálním podání u myši vystavených ultrafialovému záření.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Předbobtnalý škrob

Dextrin

Hypromelosa (E464)

Sodná sůl kroskarmelosy

Magnesium-stearát (E572)

Potahová vrstva tablety

Hypromelosa (E464)

Oxid titaničitý (E171)

Makrogol 400

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Tablety přípravku Eurartesim jsou baleny v blistrech z PVC/PVDC/Al obsahujících 3 tablety.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Alfasigma S.p.A

Viale Sarca, n. 223

20126 Milán

Itálie

Tel: +39 06 91394414

Fax: +39 06 91394032

E-mail: mirella.franci@alfasigma.com

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/11/716/005

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 27. října 2011

Datum posledního prodloužení registrace: 09.zář 2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Eurartesim 320 mg/40 mg potahované tablety.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje piperakinum (jako piperakinu phosphas tetrahydricus; PQP) 320 mg a artemimolum 40 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

Bílá, podlouhlá, bikonvexní potahovaná tableta (o rozměrech 16 x 8 mm / tloušťka 5,5 mm) s půlicí rýhou označená na jedné straně dvěma písmeny „σ“.

Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Eurartesim je indikován k léčbě nekomplikované malárie způsobené parazitem *Plasmodium falciparum* u dospělých, dospívajících a dětí starších 6 měsíců a o tělesné hmotnosti 5 kg nebo více.

Je nutné mít na zřeteli oficiální pokyny pro vhodné používání antimalarik.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dávku přípravku Eurartesim je nutné podávat tři po sobě jdoucí dny v celkovém počtu tří dávek užívaných každý den ve stejnou dobu.

Velikost dávky musí být založena na tělesné hmotnosti podle níže uvedené tabulky:

Tělesná hmotnost (kg)	Denní dávka (mg)		Síla tablety a počet tablet v dávce
	PQP	Artemimol	
5 až <7	80	10	½ tablety 160 mg/20 mg
7 až <13	160	20	1 tableta 160 mg/20 mg
13 až <24	320	40	1 tableta 320 mg/40 mg
24 až <36	640	80	2 tablety 320 mg/40 mg
36 až <75	960	120	3 tablety 320 mg/40 mg
75 až 100	1280	160	4 tablety 320 mg/40 mg
>100	Nejsou k dispozici žádné údaje, na nichž by bylo možné založit doporučené dávkování u pacientů s tělesnou hmotností >100 kg.		

Pokud u pacienta dojde do 30 minut po užití přípravku Eurartesim ke zvracení, je nutné opětovně podat celou dávku; pokud ke zvracení dojde 30 - 60 minut po podání, je nutné opětovně podat poloviční dávku. Eurartesim se nesmí opětovně podat více než jedenkrát. Pokud dojde k vyzvracení druhé dávky, je třeba zahájit alternativní antimalarickou terapii.

V případě vynechání dávky je nutné dávku užít co nejdříve a pacient má v doporučeném režimu pokračovat do té doby, než dokončí celý cyklus léčby.

Nejsou dostupné žádné údaje o druhém cyklu léčby.

Během 12 měsíců se nesmí absolvovat více než 2 cykly léčby přípravkem Eurartesim (viz body 4.4 a 5.3).

Druhý cyklus léčby přípravkem Eurartesim se nesmí kvůli dlouhému eliminačnímu poločasu piperachinu absolvovat v průběhu 2 měsíců po prvním cyklu (viz body 4.4 a 5.2).

Zvláštní populace

Starší pacienti

Klinické studie s tabletami Eurartesim nezahrnovaly pacienty ve věku 65 a více let, proto nelze učinit žádné doporučení ohledně dávkování. Vezmeme-li v úvahu možnost snížené hepatální a renální funkce spojené s věkem, stejně jako potenciál pro srdeční poruchy (viz body 4.3 a 4.4), je nutno při podávání přípravku starším pacientům postupovat s opatrností.

Poruchy funkce jater a ledvin

Eurartesim nebyl hodnocen u subjektů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin nebo jater. Proto je nutné při podávání přípravku Eurartesim těmto pacientům postupovat s opatrností (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Eurartesim u dětí ve věku nižším než 6 měsíců a u dětí s tělesnou hmotností méně než 5 kg nebyla stanovena. Pro tyto pediatrické podskupiny nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Eurartesim je nutné užívat perorálně s vodou a bez jídla. Každou dávku je třeba užít minimálně za 3 hodiny po posledním jídle. Alespoň 3 hodiny po každé dávce se nemá jíst.
--

U pacientů, kteří nemohou tablety polykat, jako například u kojenců a malých dětí, je možné tabletu Eurartesim rozdrtit a smíchat s vodou. Tuto směs je nutné vypít ihned po přípravě.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Závažná malárie podle definice Světové zdravotnické organizace (WHO).
- Náhlé úmrtí nebo vrozené prodloužení QTc intervalu v rodinné anamnéze.
- Diagnostikované vrozené prodloužení QTc intervalu nebo jakýkoli klinický stav, o němž je známo, že prodlužuje QTc interval.
- Symptomatická srdeční arytmie nebo klinicky relevantní bradykardie v anamnéze.
- Jakýkoli srdeční stav predisponující k arytmií, např. závažná hypertenze, hypertrofie levé srdeční komory (včetně hypertrofické kardiomyopatie) nebo městnavé srdeční selhání doprovázené sníženou ejekční frakcí levé komory.
- Poruchy rovnováhy elektrolytů, zejména hypokalemie, hypokalcemie nebo hypomagnesemie.
- Užívání léčivých přípravků, o nichž je známo, že prodlužují QTc interval. Mezi ně patří (nejen):
 - Antiarytmika (např. amiodaron, disopyramid, dofetilid, ibutilid, prokainamid, chinidin, hydrochinidin, sotalol).
 - Neuroleptika (např. fenothiaziny, sertindol, sultoprid, chlorpromazin, haloperidol, mesoridazin, pimozid nebo thioridazin), antidepresivní léčivé přípravky.
 - Některé antimikrobiální léčivé přípravky zahrnující léčivé přípravky z následujících tříd:
 - makrolidy (např. erythromycin, klarithromycin),
 - fluorchinolony (např. moxifloxacin, sparfloxacin),
 - imidazolová a triazolová antimykotika,
 - a také pentamidin a sachinavir.
 - Některá nesedativní antihistaminika (např. terfenadin, astemizol, mizolastin).
 - Cisaprid, droperidol, domperidon, bepridil, difemanil, probucol, levomethadyl, methadon, vinka alkaloidy, oxid arsenitý.
- Nedávná léčba léčivými přípravky, o nichž je známo, že prodlužují QTc interval, které mohou v době zahájení léčby přípravkem Eurartesim ještě cirkulovat (např. meflochin, halofantrin, lumefantrin, chlorochin, chinin a další antimalarika), přičemž je potřeba vzít v úvahu jejich poločas eliminace.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Eurartesim se nesmí používat k léčbě závažné malárie způsobené parazitem *Plasmodium falciparum* (viz bod 4.3) a kvůli nedostatečným údajům se nesmí používat k léčbě malárie způsobené parazitem *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae* nebo *Plasmodium ovale*.

Dlouhý poločas piperachinu (přibližně 22 dnů) je nutné mít na paměti pro případ, že by se v důsledku selhání léčby nebo v důsledku nové malarické infekce měla zahájit léčba jiným antimalarickým přípravkem (viz níže a body 4.3 a 4.5).

Piperachin je slabým inhibítozem enzymu CYP3A4. Je potřeba dbát opatrnosti, když se Eurartesim podává společně s léčivými přípravky, které vykazují různý způsob inhibice nebo indukce enzymu CYP3A4 nebo kompetice s enzymem CYP3A4, protože terapeutické a/nebo toxické účinky některých společně podávaných léčivých přípravků mohou být změněné.

Piperachin je také substrátem enzymu CYP3A4. Bylo pozorováno střední zvýšení plazmatických koncentrací piperachinu (< 2násobné), pokud byl podáván společně se silnými inhibitory enzymu CYP3A4, což vedlo k potenciální exacerbaci účinku na prodloužení QTc (viz bod 4.5).

Expozice piperachinu může být také zvýšena, pokud je podáván společně se slabými nebo středně silnými inhibitory enzymu CYP3A4 (např. perorálními kontraceptivy). Proto je potřeba dbát opatrnosti při společném podávání přípravku Eurartesim s jakýmkoli inhibítozem enzymu CYP3A4 a je nutné zvážit sledování EKG.

Z důvodu nedostatečných farmakokinetických údajů po vícečetných dávkách piperachinu se po zahájení léčby (tj. první dávce) přípravku Eurartesim nedoporučuje podávat jakékoli silné inhibitory enzymu CYP3A4 (viz body 4.5 a 5.2).

Eurartesim se nemá užívat během těhotenství v situacích, kdy jsou dostupná jiná vhodná a účinná antimalarika (viz bod 4.6).

Kvůli absenci údajů ze studií karcinogenity a vzhledem k nedostatku klinických zkušeností s opakovanými léčebnými cykly u lidí nesmí proběhnout více než dva léčebné cykly přípravkem Eurartesim během 12 měsíců (viz body 4.2 a 5.3).

Účinky na repolarizaci srdce

V klinických hodnoceních s přípravkem Eurartesim bylo v průběhu léčby pořízeno omezené množství EKG. Tato EKG vyšetření prokázala, že prodloužení QTc se v souvislosti s terapií přípravkem Eurartesim objevovalo častěji a ve větší míře oproti srovnávaným lékům (pro podrobnosti o srovnávaných léčích viz bod 5.1). Analýza srdečních nežádoucích účinků v klinických hodnoceních ukázala, že tyto účinky byly častěji hlášeny u pacientů léčených přípravkem Eurartesim, než u pacientů léčených srovnávanými antimalariky (viz bod 4.8). V jedné ze dvou studií fáze III bylo zaznamenáno, že 3 ze 767 pacientů (0,4 %) měli před třetí dávkou přípravku Eurartesim hodnotu QTcF > 500 ms oproti žádnému pacientovi ve srovnávané skupině.

Potenciál přípravku Eurartesim prodloužovat QTc interval byl vyšetřován v paralelních skupinách zdravých dobrovolníků, kteří užívali každou dávku s jídlem s vysokým (~1000 Kcal) nebo nízkým (~400 Kcal) obsahem tuku/kalorií nebo nalačno. Ve srovnání s placebem činily 3. den dávkování přípravku Eurartesim maximální průměrné nárůsty QTcF 45,2; 35,5; respektive 21,0 ms za výše uvedených podmínek dávkování. Prodloužení QTcF sledované v podmínkách nalačno trvalo 4 až 11 hodin poté, co byla podána poslední dávka třetího dne. Průměrné prodloužení QTcF ve srovnání s placebem kleslo na 11,8 ms po 24 hodinách a na 7,5 ms po 48 hodinách. Žádný zdravý subjekt, kterému byl přípravek podáván v podmínkách nalačno, nevykázal hodnotu QTcF vyšší než 480 ms, nebo nárůst oproti počáteční hodnotě vyšší než 60 ms. Počet subjektů s hodnotou QTcF větší než 480 ms po dávkování s jídlem s nízkým obsahem tuku byl 3/64, zatímco po dávkování s jídlem s vysokým obsahem tuku mělo hodnoty QTcF nad tímto prahem 10/64. Žádný subjekt neměl v žádných podmínkách dávkování hodnotu QTcF vyšší než 500 ms.

U pacientů, u kterých je vyšší riziko rozvoje arytmie v souvislosti s prodloužením QTc intervalu, je nutné co nejdříve v průběhu léčby přípravkem Eurartesim pořídít EKG a monitorovat EKG (viz níže).

Pokud je to klinicky vhodné, má se zvážit pořízení EKG od všech pacientů před užitím poslední ze tří denních dávek a přibližně 4-6 hodin po poslední dávce, protože riziko prodloužení QTc intervalu je největší v tomto období (viz bod 5.2). QTc interval delší než 500 ms je spojen s větším rizikem vzniku potenciální život ohrožující ventrikulární tachyarytmie. Proto je nutné u pacientů, u nichž bylo zjištěno prodloužení v této míře, monitorovat EKG po dobu následujících 24-48 hodin. Tito pacienti nesmí dostat další dávku přípravku Eurartesim a je nutno zahájit alternativní terapii malárie.

Ve srovnání s dospělými muži mají pacientky a starší pacienti delší QTc interval. Proto mohou být citlivější k účinkům léků prodlužujících QTc, jako je Eurartesim, a proto je zapotřebí zvláštní opatrnosti.

Pediatrická populace

Zvláštní opatrnosti je potřeba dbát u malých dětí, pokud zvracejí, protože je pravděpodobné, že se u nich rozvinou poruchy rovnováhy elektrolytů. Ty mohou zvýšit účinky přípravku Eurartesim na prodloužení QTc intervalu (viz bod 4.3).

Porucha funkce jater a ledvin

Eurartesim nebyl hodnocen u pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin nebo jater (viz bod 4.2). Kvůli potenciálu piperachinu koncentrovat se ve větší míře v plazmě je potřeba dbát opatrnosti, pokud se Eurartesim podává pacientům se žloutenkou a/nebo středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin nebo jater, a doporučuje se sledování EKG a hladiny draslíku v krvi.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Eurartesim je kontraindikován u pacientů, kteří již užívají jiné léčivé přípravky, o nichž je známo, že prodlužují QTc interval, protože existuje riziko farmakodynamické interakce, která může vést k součtu účinků na interval QTc (viz body 4.3 a 4.4).

U zdravých dospělých subjektů byl proveden omezený počet studií farmakokinetických lékových interakcí s přípravkem Eurartesim. Proto je hodnocení potenciálu pro lékové interakce, které se mohou objevit, založeno na studiích buď *in vivo*, nebo *in vitro*.

Účinek přípravku Eurartesim na souběžně podávané léčivé přípravky

Piperachin je metabolizován enzymem CYP3A4 a je inhibitorem enzymu CYP3A4. Souběžně podávání perorálního přípravku Eurartesim se 7,5 mg perorálního midazolamu, zkušebního substrátu enzymu CYP3A4, vedlo u zdravých dospělých subjektů k mírnému zvýšení (≤ 2 násobnému) expozice midazolamu a jeho metabolitů. Tento inhibiční účinek nebyl patrný déle než jeden týden po posledním podání přípravku Eurartesim. Proto je nutná zvláštní pozornost, pokud se s přípravkem Eurartesim podávají léčivé přípravky, které mají úzký terapeutický index (např. antiretrovirové léčivé přípravky a cyklosporin).

Dle údajů *in vitro* se piperachin podrobuje nízké úrovni metabolismu enzymem CYP2C19 a je rovněž inhibitorem tohoto enzymu. Je zde potenciál pro snížení rychlosti metabolismu jiných substrátů tohoto enzymu, například omeprazolu, s následným nárůstem jejich plazmatické koncentrace, a tedy i jejich toxicity.

Piperachin má potenciál zvyšovat rychlost metabolismu u substrátů CYP2E1, což má za následek pokles plazmatických koncentrací substrátů, jako jsou například paracetamol nebo theofylin a anestetické plyny enfluran, halothan a isofluran. Hlavním důsledkem této interakce by mohlo být snížení účinnosti souběžně podávaných léčivých přípravků.

Podávání artenimolu může mít za následek mírný pokles aktivity CYP1A2. Proto se doporučuje postupovat s opatrností při souběžném podávání přípravku Eurartesim s léčivými přípravky metabolizovanými tímto enzymem, které mají úzký terapeutický index, jako například theofylin. Je nepravděpodobné, že by jakékoli účinky přetrvávaly déle než 24 hodin po posledním příjmu artenimolu.

Účinek souběžně podávaných léčivých přípravků na přípravek Eurartesim

Piperachin se *in vitro* metabolizuje enzymem CYP3A4. Souběžné podání jedné dávky perorálního klarithromycinu (silného zkušebního inhibitoru enzymu CYP3A4) s jednou dávkou perorálního přípravku Eurartesim vedlo u zdravých dospělých subjektů k mírnému zvýšení (≤ 2 násobnému) expozice piperachinu. Tento nárůst expozice antimalarické kombinace může vést k exacerbaci účinku na QTc (viz bod 4.4). Proto je zapotřebí zvláštní opatrnosti, jestliže se Eurartesim podává pacientům,

kterí užívají potentní inhibitory enzymu CYP3A4 (např. některé inhibitory proteázy [amprenavir, atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir], nefazodon nebo verapamil), a je nutné zvážit sledování EKG kvůli riziku vyšších koncentrací piperachinu v plazmě (viz bod 4.4).

Je pravděpodobné, že léčivé přípravky indukující enzymy, např. rifampicin, karbamazepin, fenytoin, fenobarbital, třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*), sníží plazmatické koncentrace piperachinu. Koncentrace artemimolu se může také snížit. Souběžná léčba takovými léčivými přípravky se nedoporučuje.

Pediatrická populace

Studie lékových interakcí byly provedeny pouze u dospělých. Rozsah interakcí u pediatrické populace není znám. U pediatrické populace je třeba brát v úvahu výše zmíněné interakce u dospělých a upozornění v bodě 4.4.

Perorální kontraceptiva

Při souběžném podávání zdravým ženám Eurartesim vykazoval pouze minimální účinek na kombinaci estrogen/gestagen perorální kontraceptivní léčby, kdy zvýšil míru absorpce ethynilestradiolu (vyjádřeno geometrickým průměrem C_{max}) o 28 %, avšak bez významné změny expozice ethynilestradiolu a levonorgestrelu a bez vlivu na kontracepční aktivitu, což dokazují podobné plazmatické koncentrace hormonu stimulujícího folikuly (FSH, *follicle stimulating hormone*), luteinizačního hormonu (LH, *luteinizing hormone*) a progesteronu pozorované po perorální kontraceptivní léčbě s nebo bez souběžného podávání přípravku Eurartesim.

Interakce s jídlem

Absorpce piperachinu se zvyšuje v přítomnosti tučného jídla (viz body 4.4 a 5.2), což může zvýšit jeho účinek na QTc interval. Proto je nutné Eurartesim užívat s vodou pouze tak, jak je uvedeno v bodě 4.2. Eurartesim se nemá užívat s grapefruitovou šťávou, protože je pravděpodobné, že dojde ke zvýšení plazmatických koncentrací piperachinu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání artemimolu a piperachinu těhotným ženám jsou nedostatečné. Na základě údajů ze studií na zvířatech existuje podezření, že Eurartesim způsobuje vážné vrozené vady, je-li podáván během prvního trimestru těhotenství (viz body 4.4 a 5.3). Reprodukční studie s deriváty artemisininu prokázaly teratogenní potenciál se zvýšeným rizikem během rané fáze březosti (viz bod 5.3). Piperachin nebyl u potkanů ani králíků teratogenní. V perinatálních a postnatálních studiích na potkanech byl piperachin spojen s porodními komplikacemi. Nicméně po expozici *in utero* nebo prostřednictvím mléka nedošlo k žádnému opoždění neonatálního vývoje.

Eurartesim se nemá užívat během těhotenství v situacích, kdy jsou dostupná jiná vhodná a účinná antimalarika (viz bod 4.4).

Kojení

Údaje ze studií na zvířatech naznačují vylučování piperachinu do mateřského mléka, ovšem u lidí nejsou k dispozici žádné údaje. Ženy užívající přípravek Eurartesim nemají během léčby kojit.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné specifické údaje v souvislosti s účinkem piperachinu na fertilitu. Nicméně během klinického používání nebyly zaznamenány žádné nežádoucí účinky. Kromě toho údaje získané ve studiích na zvířatech dokazují, že artemimol neovlivňuje fertilitu jak u samic, tak u samců.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Údaje o nežádoucích účincích získané v klinických hodnoceních naznačují, že Eurartesim nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje, jakmile se pacient zotaví z akutní infekce.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Bezpečnost přípravku Eurartesim byla hodnocena ve dvou otevřených studiích fáze III zahrnujících 1239 pediatrických pacientů do 18 let věku a 566 dospělých pacientů ve věku > 18 let léčených přípravkem Eurartesim.

V randomizované studii, ve které bylo 767 dospělých a dětí s nekomplikovanou malárií způsobenou parazitem *P. falciparum* vystaveno účinku přípravku Eurartesim, bylo zjištěno, že 25 % subjektů zaznamenalo nežádoucí účinek. Žádný jednotlivý nežádoucí účinek nedosáhl výskytu ≥ 5 %.

Nejčastějšími nežádoucími účinky s pozorovaným výskytem $\geq 1,0$ % byly: bolest hlavy (3,9 %), prodloužený QTc interval na elektrokardiogramu (3,4 %), infekce parazitem *P. falciparum* (3,0 %), anemie (2,8 %), eozinofilie (1,7 %), snížené hodnoty hemoglobinu (1,7 %), sinusová tachykardie (1,7 %), astenie (1,6 %), hematokrit [snížený] (1,6 %), pyrexie (1,5 %), snížený počet erytrocytů (1,4 %). Ve studii mělo vážné nežádoucí účinky celkem 6 (0,8 %) subjektů.

Ve druhé randomizované studii bylo 1038 dětí ve věku od 6 měsíců do 5 let vystaveno účinku přípravku Eurartesim a 71 % z nich zaznamenalo nežádoucí účinek. U následujících nežádoucích účinků byla pozorovaná incidence $\geq 5,0$ %: kašel (32 %), pyrexie (22,4 %), chřipka (16,0 %), infekce parazitem *P. falciparum* (14,1 %), průjem (9,4 %), zvracení (5,5 %) a anorexie (5,2 %). Ve studii mělo vážné nežádoucí účinky celkem 15 (1,5 %) subjektů.

Tabulka se seznamem nežádoucích účinků

V níže uvedených tabulkách jsou nežádoucí účinky uvedeny podle tříd orgánových systémů a seřazeny pod nadpisy frekvencí. V každé skupině frekvence jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti s použitím následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). Tabulka v tomto bodě platí pouze pro dospělé pacienty. Odpovídající tabulka pro pediatrické pacienty je uvedena níže ve zvláštním bodě.

Frekvence nežádoucích účinků u dospělých pacientů účastnících se klinických studií s přípravkem Eurartesim:

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté
Infekce a infestace		Infekce parazitem <i>P. falciparum</i>	Infekce dýchacího ústrojí Chřipka
Poruchy krve a lymfatického systému		Anemie	
Poruchy metabolismu a výživy			Anorexie
Poruchy nervového systému		Bolest hlavy	Křeče Závratě
Srdeční poruchy		Prodloužení QTc intervalu Tachykardie	Převodní srdeční poruchy Sinusové arytmie Bradykardie
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			Kašel

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté
Gastrointestinální poruchy			Zvracení Průjem Nauzea Bolesti břicha
Poruchy jater a žlučových cest			Hepatitida Hepatomegalie Abnormální výsledky jaterních testů
Poruchy kůže a podkožní tkáně			Pruritus
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně			Artralgie Myalgie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Astenie Pyrexie	

Popis vybraných nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky zaznamenané u přípravku Eurartesim byly co do síly všeobecně mírné a většina byla nezávažná. Účinky, jako jsou kašel, pyrexie, bolest hlavy, infekce parazitem *P. falciparum*, anemie, astenie, anorexie a pozorované změny parametrů krevních elementů odpovídají očekávaným účinkům u pacientů s akutní malárií. Účinek na prodloužení QTc intervalu byl zaznamenán 2. den a byl vyřešen do 7. dne (čas dalšího EKG vyšetření).

Pediatriká populace

Tabulka s přehledem frekvence nežádoucích účinků u pediatrických pacientů je uvedena níže. Většina pediatrických zkušeností je odvozena ze studií afrických dětí ve věku 6 měsíců až 5 let.

Frekvence nežádoucích účinků u pediatrických pacientů účastnících se klinických studií s přípravkem Eurartesim:

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté
Infekce a infestace	Chřipka Infekce parazitem <i>P. falciparum</i>	Infekce dýchacího ústrojí Ušní infekce	
Poruchy krve a lymfatického systému		Trombocytopenie Leukopenie/ neutropenie Leukocytózy blížie nespecifikované Anemie	Trombocytemie Splenomegalie Lymfadenopatie Hypochromazie
Poruchy metabolismu a výživy		Anorexie	
Poruchy nervového systému			Křeč Bolest hlavy
Poruchy oka		Konjunktivitida	
Srdeční poruchy		Prodloužení QT/QTc intervalu Nepřavidelná srdeční akce	Převodní srdeční poruchy Srdeční šelest
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Kašel		Rinorea Epistaxe

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté
Gastrointestinální poruchy		Zvracení Průjem Bolesti břicha	Stomatitida Nauzea
Poruchy jater a žlučových cest			Hepatitida Hepatomegalie Abnormální výsledky jaterních testů Žloutenka
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Dermatitida Vyrážka	Akantóza Pruritus
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně			Artralgie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Pyrexie	Astenie	

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

V klinických hodnoceních obdrželo devět pacientů dvojnásobek kumulativní plánované dávky přípravku Eurartesim. Bezpečnostní profil těchto pacientů se nelišil od bezpečnostního profilu pacientů užívajících doporučenou dávku a žádný z pacientů nehlásil závažné nežádoucí účinky.

V případě podezření na předávkování je nutné podle potřeby poskytnout symptomatickou a podpůrnou léčbu včetně sledování EKG kvůli možnosti prodloužení QTc intervalu (viz bod 4.4).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antiprotozoika, antimalarika, artemisinin a deriváty, kombinace, ATC kód: P01BF05

Farmakodynamické účinky

Artenimol dosahuje vysokých koncentrací v erytrocytech napadených parazitem. Jeho endoperoxidový můstek je považován za hlavní součást zodpovědnou za jeho antimalarickou aktivitu; způsobuje poškození membránových systémů parazita volnými radikály včetně:

- Inhibice kalciové ATPázy sarkoplazmatického-endoplazmatického retikula parazita *P. falciparum*
- Interference s transportem mitochondriálních elektronů.
- Interference s transportními proteiny parazita.
- Narušení mitochondriální funkce parazita.

Přesný mechanismus účinku piperachinu je neznámý, ale pravděpodobně je podobný jako mechanismus účinku chlorochinu, jehož struktura se velmi podobá. Chlorochin se v malarickém parazitovi váže na toxický hem (získaný z hemoglobinu pacienta) a polymerizačním krokem zabraňuje jeho detoxifikaci.

Piperachin je bischinolin a tato třída vykázala dobrou antimalarickou aktivitu proti druhům plazmodií rezistentním na chlorochin *in vitro*. Objemná struktura bischinolinu může být důležitá pro aktivitu proti druhům rezistentním vůči chlorochinu a může účinkovat prostřednictvím následujících mechanismů:

- Inhibice přenašečů, které odstraňují chlorochin z potravinové vakuoly parazita.
- Inhibice cesty trávení hemu v potravinové vakuole parazita.

Byla zaznamenána rezistence na piperachin (při použití jako monoterapie).

Účinnost a bezpečnost přípravku Eurartesim byla posuzována ve dvou velkých randomizovaných otevřených klinických studiích:

Studie DM040010 byla provedena u dospělých a pediatrických pacientů z Asie s nekomplikovanou malárií způsobenou parazitem *P. falciparum*. Léčba přípravkem Eurartesim byla srovnávána s kombinací artesunatu + meflochinu (AS + MQ). Primárním cílovým ukazatelem byl podíl vyléčených po korekci PCR 63. den.

Studie DM040011 byla provedena u pediatrických pacientů z Afriky s nekomplikovanou malárií způsobenou parazitem *P. falciparum*. Léčba přípravkem Eurartesim byla srovnávána s kombinací artemether + lumefantrinu (A + L). Primárním cílovým ukazatelem byl podíl vyléčených po korekci PCR 28. den.

Výsledky u primárního cílového ukazatele v modifikovaných populacích se záměrem léčení (m-ITT - modified intent to treat) (definovaných jako všichni randomizovaní pacienti, kteří dostali alespoň jednu dávku studovaného léku, s výjimkou těch pacientů, kteří z neznámých důvodů nepřišli na následnou návštěvu) byly následující:

Studie	Podíl vyléčených po korekci PCR (m-ITT)			
	Eurartesim	AS + MQ	A + L	95% dvoustranný interval spolehlivosti pro odlišnost léčby (Eurartesim – srovnávaný přípravek); hodnota p
DM040010 (n=1087)	97,0 %	95,3 %	-	(-0,84, 4,19) %; p=0,161
DM040011 (n=1524)	92,7 %	-	94,8 %	(-4,59, 0,45) %; p=0,128

V každém případě výsledky potvrdily, že účinek přípravku Eurartesim nebyl horší než účinek srovnávaného léčivého přípravku. V obou studiích byl skutečný podíl selhání léčby nižší než 5% práh účinnosti nastavený Světovou zdravotnickou organizací (WHO).

Podíly vyléčených po korekci PCR rozdělené podle věku u populací m-ITT pro asijské i africké studie jsou uvedeny v tabulce níže:

Studie	Podíl vyléčených po korekci PCR (m-ITT)			
	Eurartesim	AS + MQ	A + L	95% dvoustranný interval spolehlivosti pro odlišnost léčby (Eurartesim – srovnávaný přípravek); hodnota p
DM040010 (n=1087) ≤ 5 let	100,0 %	100,0 %	-	-

Studie	Podíl vyléčených po korekci PCR (m-ITT)			
	Eurartesim	AS + MQ	A + L	95% dvoustranný interval spolehlivosti pro odlišnost léčby (Eurartesim – srovnávaný přípravek); hodnota p
> 5 až ≤ 12 let	98,2 %	96,5 %	-	(-3,67, 7,09) %; 0,605
> 12 až ≤ 18 let	97,3 %	100,0 %	-	(-6,40, 0,99) %; 1,000
> 18 až ≤ 64 let	96,6 %	94,4 %	-	(-0,98, 5,30) %; 0,146
DM040011 (n=1524)				
≤ 1 rok	91,5 %	-	98,5 %	(-12,66, -1,32) % ⁽¹⁾ ; 0,064
> 1 až ≤ 2 roky	92,6 %	-	94,6 %	(-6,76, 2,63) %; 0,413
> 2 až ≤ 5 let	93,0 %	-	94,0 %	(-4,41, 2,47) %; 0,590

⁽¹⁾ Tento interval spolehlivosti je asymptotický, neboť přesný interval spolehlivosti nebylo možné spočítat

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické profily artemimolu a piperachinu byly vyšetřovány na zvířecích modelech a u různých lidských populací (zdraví dobrovolníci, dospělí pacienti a pediatričtí pacienti).

Absorpce

Artemimol se velmi rychle absorbuje s hodnotou T_{max} přibližně 1-2 hodiny po jednotlivém nebo vícečetném podání. U pacientů byly průměrné hodnoty C_{max} (CV%) a AUC_{INF} artemimolu (pozorované po první dávce přípravku Eurartesim) 752 (47 %) ng/ml, resp. 2002 (45 %) ng/ml*h.

Zdá se, že biologická dostupnost artemimolu je vyšší u pacientů s malárií než u zdravých dobrovolníků, možná proto, že malárie jako taková má vliv na dispozici artemimolu. To může reflektovat poruchy funkce jater související s malárií a způsobovat nárůst biologické dostupnosti artemimolu (snížení prvního jaterního účinku), aniž by došlo k ovlivnění aparentního poločasu eliminace, který je omezen rychlostí absorpce. U zdravých dobrovolníků mužského pohlaví v podmínkách nalačno se průměrné hodnoty C_{max} a AUC_{INF} artemimolu pohybovaly v rozmezí 180 - 252 ng/ml, resp. 516 – 684 ng/ml*h.

Systémová expozice artemimolu byla mírně nižší po poslední dávce přípravku Eurartesim (nižší než po první dávce až o 15 %). Bylo zjištěno, že farmakokinetické parametry artemimolu jsou u zdravých dobrovolníků asijského a bělošského původu podobné. Systémová expozice artemimolu v poslední den léčby byla vyšší u žen než u mužů, přičemž rozdíl činil do 30 %.

U zdravých dobrovolníků se expozice artemimolu zvýšila o 43 % při podávání s vysoce tučným/vysokokalorickým jídlem.

Piperachin, který je vysoce lipofilní sloučeninou, se absorbuje pomalu. U lidí má piperachin hodnotu T_{max} přibližně 5 hodin po jednotlivé i opakované dávce. U pacientů byly průměrné hodnoty (CV%) C_{max} a AUC_{0-24} (pozorované po první dávce přípravku Eurartesim) 179 (62 %) ng/ml, resp. 1679 (47 %) ng/ml*h. Vzhledem ke své pomalé eliminaci se piperachin po vícečetných dávkách hromadí v plazmě s faktorem akumulace přibližně 3. Bylo zjištěno, že farmakokinetické parametry piperachinu jsou u zdravých dobrovolníků asijského a bělošského původu podobné. Na druhou stranu maximální plazmatická koncentrace piperachinu v poslední den léčby přípravkem Eurartesim byla vyšší u žen než u mužů z řad zdravých dobrovolníků, přičemž rozdíl činil řádově 30 až 50 %.

U zdravých dobrovolníků se expozice piperachinu zvyšuje přibližně trojnásobně při podávání s vysoce tučným/vysokokalorickým jídlem. Tento farmakokinetický účinek je doprovázen zvýšeným účinkem na prodloužení QT intervalu. V souladu s tímto zjištěním je nutné Eurartesim užívat s vodou nejméně za 3 hodiny po požití posledního jídla a po každé dávce se nesmí 3 hodiny jíst (viz bod 4.2).

Distribuce

Piperachin i artemimol se u člověka výrazně vážou na plazmatické bílkoviny: vazba na bílkoviny pozorovaná ve studiích *in vitro* činila 44-93 % u artemimolu a > 99 % u piperachinu. Dále z údajů z *in vitro* a *in vivo* studií na zvířatech vyplývá, že piperachin a artemimol mají tendenci hromadit se v erytrocytech.

Bylo zjištěno, že artemimol má u člověka malý distribuční objem (0,8 l/kg; CV 35,5 %). Farmakokinetické parametry pozorované u piperachinu u lidí naznačují, že má tato léčivá látka velký distribuční objem (730 l/kg; CV 37,5 %).

Biotransformace

Artemimol se v první řadě mění na α -artemimol- β -glukuronid (α -artemimol-G). Studie s lidskými jaterními mikrozómy ukázaly, že artemimol byl metabolizován UDP-glukuronosyltransferázou (UGT1A9 a UGT2B7) na α -artemimol-G bez jakéhokoli metabolismu zprostředkovaného cytochromem P450. Studie lékové interakce *in vitro* odhalily, že artemimol je inhibitorem CYP1A2. Proto je zde potenciál artemimolu zvyšovat plazmatické koncentrace substrátů CYP1A2 (viz bod 4.5).

Studie metabolismu *in vitro* ukázaly, že piperachin je metabolizován lidskými hepatocyty (přibližně 85 % piperachinu přežilo i po 2 hodinách inkubace při 37 °C). Piperachin byl metabolizován především enzymem CYP3A4 a v menší míře také enzymy CYP2C9 a CYP2C19. Bylo zjištěno, že piperachin je inhibitorem CYP3A4 (také v závislosti na čase) a v menší míře také inhibitorem CYP2C19, zatímco aktivitu CYP2E1 stimuluje.

V případech, kdy byl piperachin společně inkubován s artemimolem, nebyl pozorován žádný účinek na profil metabolitů piperachinu v lidských hepatocytech. Hlavními metabolity piperachinu byl štěpný produkt kyseliny karboxylové a mono-N-oxidovaný produkt.

V humánních studiích byl piperachin shledán slabým inhibitorem enzymu CYP3A4, zatímco potentní inhibitory aktivity enzymu CYP3A4 způsobily mírnou inhibici metabolismu piperachinu (viz bod 4.5).

Eliminace

Poločas eliminace artemimolu je přibližně 1 hodina. Průměrná perorální clearance u dospělých pacientů s malárií činila 1,34 l/h/kg. Průměrná perorální clearance byla mírně vyšší u pediatrických pacientů. Nicméně rozdíly měly jen malý význam (< 20 %). K eliminaci artemimolu dochází prostřednictvím metabolismu (především glukurokonjugací). Bylo zjištěno, že jeho clearance je mírně nižší u žen než u mužů z řad zdravých dobrovolníků. Je k dispozici jen málo údajů v souvislosti s vylučováním artemimolu u lidí. V literatuře se však uvádí, že vylučování léčivé látky v nezměněné podobě v lidské moči a stolici je u derivátů artemisininu zanedbatelné.

Poločas eliminace piperachinu je okolo 22 dnů u dospělých pacientů a okolo 20 dnů u pediatrických pacientů. Průměrná perorální clearance u dospělých pacientů s malárií činila 2,09 l/h/kg, zatímco u pediatrických pacientů činila 2,43 l/h/kg. Vzhledem k dlouhému poločasu eliminace piperachinu dochází po vícečetném podání k jeho hromadění.

Studie na zvířatech ukázaly, že radioaktivně označený piperachin je vylučován žlučovými cestami, zatímco vylučování močí je zanedbatelné.

Farmakokinetika u zvláštních populací pacientů

U pacientů s jaterní nebo ledvinovou nedostatečností, ani u starších lidí nebyly provedeny žádné specifické farmakokinetické studie.

Ve farmakokinetické studii u pediatrických pacientů a na základě velmi malých souborů byly zaznamenány malé rozdíly ve farmakokinetice artemimolu mezi pediatrickou a dospělou populací. Průměrná clearance (1,45 l/h/kg) byla mírně rychlejší u pediatrických pacientů než u dospělých pacientů (1,34 l/h/kg), zatímco průměrný distribuční objem u pediatrických pacientů (0,705 l/kg) byl nižší než u dospělých (0,801 l/kg).

Ve stejném srovnání bylo prokázáno, že absorpční konstanta a terminální poločas piperachinu byly u dětí převážně podobné hodnotám zaznamenaným u dospělých. Nicméně zdánlivá clearance byla rychlejší (1,30 oproti 1,14 l/h/kg) a zdánlivý distribuční objem byl nižší u pediatrické populace (623 oproti 730 l/kg).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Všeobecná toxicita

V literatuře uvedené údaje týkající se chronické toxicity piperachinu u psů a opic naznačují určitou hepatotoxicitu a mírný reverzibilní pokles celkového počtu leukocytů a neutrofilů.

Nejdůležitější neklinická bezpečnostní zjištění po opakovaném podání zahrnovala infiltraci makrofágů intracytoplazmatickými bazofilními granuly odpovídající fosfolipidóze a degenerativní léze v několika orgánech a tkáních. Tyto nežádoucí účinky se vyskytly ve studiích na zvířatech při systémové expozici podobné expozici při klinickém podávání a mohou být relevantní pro klinické použití. Není známo, zda jsou tyto toxické účinky reverzibilní.

Na základě testování *in vitro* a *in vivo* nebyly artemimol a piperachin genotoxické/klastogenní.

Žádné studie kancerogenity nebyly provedeny.

Artemimol způsobuje u potkanů a králíků embryoletalitu a teratogenitu.

Piperachin nevyvolával u potkanů a králíků malformace. Ve studii perinatálního a postnatálního vývoje (segment III) u samic potkanů, kterým byla podávána dávka 80 mg/kg, došlo u některých zvířat ke zpoždění porodu, které způsobilo úhyn novorozenech mláďat. U samic, které porodily normálně, byly vývoj, chování a růst přeživších potomků po expozici *in utero* nebo prostřednictvím mléka normální.

U kombinace artemimolu a piperachinu nebyly provedeny žádné studie reprodukční toxicity.

Toxicita centrálního nervového systému (CNS)

U derivátů artemisininu existuje potenciál neurotoxicity u lidí a zvířat, který výrazně souvisí s dávkou, cestou podání a formou různých prekurzorů artemimolu. U lidí lze potenciální neurotoxicitu perorálně podávaného artemimolu považovat za velmi nepravděpodobnou, vzhledem k rychlé clearance artemimolu a jeho krátké expozici (3 dny léčby u pacientů s malárií). Nebylo prokázáno, že by artemimol způsoboval léze ve specifických jádrech u potkanů či psů, a to ani při letálních dávkách.

Kardiovaskulární toxicita

Účinky na krevní tlak a dobu trvání PR a QRS byly zaznamenány při vysokých dávkách piperachinu. Nejdůležitější potenciální srdeční účinek souvisel se srdeční vodivostí.

V testu hERG byla hodnota IC₅₀ u piperachinu 0,15 mikromol a u artemimolu 7,7 mikromol. Spojení artemimolu a piperachinu neprodukuje vyšší inhibici hERG než samostatné látky.

Fototoxicita

Z hlediska fototoxicity nejsou u artemimolu žádná rizika, jelikož neabsorbuje v rozmezí 290-700 nm. Piperachin má absorpční maximum ve výši 352 nm. Jelikož je piperachin přítomen v kůži (přibližně 9 % u nepigmentovaných potkanů a pouze 3 % u pigmentovaných potkanů), mírné fototoxické reakce (otok a erytém) byly pozorovány 24 hodin po perorálním podání u myši vystavených ultrafialovému záření.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Předbobtnalý škrob

Dextrin

Hypromelosa (E464)

Sodná sůl kroskarmelosy

Magnesium-stearát (E572)

Potahová vrstva tablety

Hypromelosa (E464)

Oxid titaničitý (E171)

Makrogol 400

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Tablety přípravku Eurartesim jsou baleny v blistrech z PVC/PVDC/Al obsahujících 3, 6, 9 nebo 12 tablet.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Alfasigma S.p.A
Viale Sarca, n. 223
20126 Milán
Itálie

Tel: +39 06 91394414
Fax: +39 06 91394032
E-mail: mirella.franci@alfasigma.com

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/11/716/001
EU/1/11/716/002
EU/1/11/716/003
EU/1/11/716/004

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 27. října 2011

Datum posledního prodloužení registrace: 09.zář 2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

Pokud se shodují data předložení aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) a aktualizovaného RMP, je možné je předložit současně.

- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Držitel rozhodnutí o registraci zajistí, aby všem lékařům, u kterých lze očekávat, že budou předepisovat či podávat přípravek Eurartesim, byl poskytnut vzdělávací balíček pro zdravotnické pracovníky obsahující:

- Souhrn údajů o přípravku
- Příbalovou informaci pro pacienty
- Příbalovou informaci pro lékaře včetně kontrolního seznamu kontraindikovaných podmínek použití a kontraindikovaných souběžných medikací

Informace pro lékaře má obsahovat tato podstatná sdělení:

- Že přípravek Eurartesim má potenciál prodlužovat interval QTc, což může vést k možným letálním arytmiím.
 - Že absorpce piperachinu se s jídlem zvyšuje. Z důvodu snížení tohoto rizika prodloužení intervalu QTc je tedy třeba pacienty poučit, aby tablety zapíjeli vodou, nalačno, nejméně tři hodiny po posledním jídle. Alespoň 3 hodiny po každé dávce se nesmí jíst.
 - Že přípravek Eurartesim je kontraindikován u pacientů se závažnou malárií dle definice Světové zdravotnické organizace (WHO) a u pacientů s takovými klinickými stavy v anamnéze, které mohou vést k prodloužení intervalu QTc, a u pacientů, kteří užívají léky, o nichž je známo, že prodlužují interval QTc.
 - Doporučení monitorovat EKG.
 - Obsah a použití kontrolního seznamu kontraindikovaných podmínek použití a kontraindikovaných souběžných medikací.
 - Že existuje potenciální riziko teratogenity a přípravek Eurartesim se proto nemá používat, pokud jsou dostupná jiná vhodná a účinná antimalarika.
 - Nutnost probrat s pacienty důležitá rizika spojená s léčbou přípravkem Eurartesim a vhodná opatření při podávání tohoto léčivého přípravku.
 - Že pacienty je třeba poučit, aby se obrátili na svého lékaře v případě nežádoucích příhod, a že lékaři/lékárníci musí hlásit podezření na nežádoucí účinky přípravku. Eurartesim, především pak ty, které souvisejí s prodloužením QT.
 - Existence a možnosti využití těhotenského registru a podrobnosti, jak do něj zadávat pacienty.
 - V členských státech, v nichž bude dostupný bezpečnostní registr EU, mají vzdělávací materiály zahrnovat podrobnosti o registru a o tom, jak do něj zadávat pacienty.
- **Povinnost uskutečnit poregistrační opatření**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu níže uvedená opatření:

Popis	Termín splnění
Za účelem předložení dalších důkazů o kardiální bezpečnosti používání přípravku Eurartesim u pacientů se známkami a příznaky nekomplikované malárie, včetně účinku podávání přípravku Eurartesim na intervaly QTc, poskytne držitel rozhodnutí o registraci výsledky epidemiologické studie zabývající se touto otázkou dle schváleného protokolu CHMP.	31. prosince 2018

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**VNĚJŠÍ KRABIČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Eurartesim 160 mg/20 mg potahované tablety
Piperaquini phosphas/artenimolum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje piperakinum (jako piperaquini phosphas tetrahydricus) 160 mg a artenimolum 20 mg

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Potahovaná tableta
3 tablety

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Užívejte minimálně 3 hodiny před jídlem nebo po jídle.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Alfasigma S.p.A.
Viale Sarca, n. 223
20126 Milán
Itálie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/11/716/005 3- potahované tablety

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Eurartesim

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC: {číslo} [kód přípravku]

SN: {číslo} [sériové číslo]

NN: {číslo} [vnitrostátní úhradové číslo nebo jiné vnitrostátní číslo identifikující léčivý přípravek]

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Eurartesim 160 mg/20 mg tablety
Piperaquini phosphas/artenimolum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Alfasigma S.p.A

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Eurartesim 320 mg/40 mg potahované tablety
Piperaquini phosphas/artenimolum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje piperaquinum (jako piperaquini phosphas tetrahydricus) 320 mg a artenimolum 40 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahované tablety 3 tablety
Potahované tablety 6 tablet
Potahované tablety 9 tablet
Potahované tablety 12 tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Užívejte minimálně 3 hodiny před jídlem nebo po jídle.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Alfasigma S.p.A.
Viale Sarca, n. 223
20126 Milán
Itálie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/11/716/001 3- potahované tablety
EU/1/11/716/002 6- potahované tablety
EU/1/11/716/003 9- potahované tablety
EU/1/11/716/004 12- potahované tablety

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Eurartesim

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC: {číslo} [kód přípravku]
SN: {číslo} [sériové číslo]
NN: {číslo} [vnitrostátní úhradové číslo nebo jiné vnitrostátní číslo identifikující léčivý přípravek]

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Eurartesim 320 mg/40 mg tablety
Piperaquini phosphas/artenimolum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Alfasigma S.p.A

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Eurartesim 160 mg/20 mg potahované tablety Piperaquini phosphas/artenimolum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci:

1. Co je přípravek Eurartesim a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete vy nebo vaše dítě přípravek Eurartesim užívat
3. Jak se přípravek Eurartesim užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Eurartesim uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Eurartesim a k čemu se používá

Eurartesim obsahuje léčivé látky piperachin-fosfát a artenimol. Používá se k léčbě nekomplikované malárie, pokud je vhodné použít lék podávaný ústy.

Malárii způsobuje infekce vyvolaná parazitem zvaným *Plasmodium*, kterého svým bodnutím šíří nakažení komáři. Existují různé druhy parazitů *Plasmodium*. Eurartesim zabíjí parazita *Plasmodium falciparum*.

Tento lék mohou užívat dospělí, dospívající a děti starší 6 měsíců věku s tělesnou hmotností 5 nebo více kilogramů.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete vy nebo vaše dítě přípravek Eurartesim užívat

Neužívejte přípravek Eurartesim, jestliže vy nebo vaše dítě:

- jste alergický(á) na léčivé látky piperachin-fosfát nebo artenimol nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6);
- máte závažný typ malarické infekce, která postihla takové části těla jako mozek, plíce nebo ledviny;
- máte srdeční potíže, například změny rytmu nebo rychlosti srdečního tepu, nebo srdeční onemocnění;
- víte, že jakýkoli člen vaší rodiny (rodiče, prarodiče, bratři nebo sestry) náhle zemřeli v důsledku srdečních potíží nebo se se srdečními potížemi narodili;
- trpíte změnami hladin solí v těle (nerovnováhou elektrolytů);

- jestliže užíváte jiné léky, které mohou mít účinek na srdeční rytmus, jako jsou:
 - chinidin, disopyramid, prokainamid, amiodaron, dofetilid, ibutilid, hydrochinidin nebo sotalol;
 - léky používané k léčbě deprese, např. amitriptylin, fluoxetin nebo sertralin;
 - léky používané k léčbě duševních zdravotních problémů, např. fenothiaziny, sertindol, sultoprid, chlorpromazin, haloperidol, mesoridazin, pimozid nebo thioridazin;
 - léky používané k léčbě infekcí. Patří mezi ně některé typy léků používaných k léčbě bakteriálních infekcí (makrolidy [např. erythromycin nebo klarithromycin] a fluorochinolony [např. moxifloxacin a sparfloxacin]) nebo plísňových infekcí (patří sem flukonazol a imidazol), stejně jako pentamidin (používaný k léčbě zvláštního typu zápalu plic) a sachinavir (k léčbě infekce HIV);
 - antihistaminika používaná k léčbě alergií nebo zánětu, např. terfenadin, astemizol nebo mizolastin;
 - určité léky používané k léčbě žaludečních problémů, jako jsou cisaprid, domperidon nebo droperidol;
 - jiné léky, např. vinka alkaloidy a oxid arsenitý (používané k léčbě určitých typů rakoviny), bepridil (používaný k léčbě angíny), difemanil (používaný k léčbě žaludečních poruch), levomethadyl a methadon (používané k léčbě drogové závislosti) a probukol (používaný k léčbě vysokých hladin cholesterolu v krvi).
- jste byl(a) v poslední době (například přibližně v průběhu jednoho měsíce) léčen(a) určitými léky na malárii nebo jste užíval(a) určité léky k prevenci malárie. Mezi tyto léky patří: meflochin, halofantrin, lumefantrin, chlorochin nebo chinin.

Pokud se na vás nebo vaše dítě vztahuje kterýkoli z výše uvedených bodů, nebo pokud si nejste jistý(á), poraďte se před užitím nebo podáním přípravku Eurartesim se svým lékařem nebo lékárníkem.

Upozornění a opatření

Před užitím tohoto přípravku se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem, jestliže vy nebo vaše dítě:

- máte jaterní nebo ledvinové problémy;
- máte malarickou infekci způsobenou jiným parazitem než parazitem *Plasmodium falciparum*;
- užíváte nebo jste užíval(a) jakékoli jiné léky k léčbě malárie (jiné než ty, které jsou uvedeny výše);
- jste těhotná nebo kojíte (viz níže);
- jste žena, starší osoba (starší než 65 let) nebo zvracíte;
- užíváte určité další léky, které mohou vyvolávat metabolické interakce. Příklady jsou uvedeny v bodě „Další léčivé přípravky a přípravek Eurartesim“.

Pokud si u některého z výše uvedených bodů nejste jistý(á), zeptejte se prosím svého lékaře nebo lékárníka.

Děti

Nepodávejte tento lék dětem do 6 měsíců věku nebo dětem s tělesnou hmotností nižší než 5 kg.

Další léčivé přípravky a přípravek Eurartesim

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které vy nebo vaše dítě užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Některé léky mohou ovlivnit způsob působení přípravku Eurartesim a váš lékař může rozhodnout o tom, že Eurartesim není vhodný nebo že jsou nutné dodatečné kontroly, pokud vy nebo vaše dítě zároveň užíváte takové léky, které mohou vyvolávat interakce. Příklady jsou uvedeny níže (existují ale také další):

- některé léky používané k léčbě vysokého cholesterolu v krvi (jako jsou atorvastatin, lovastatin, simvastatin);
- léky používané k léčbě vysokého krevního tlaku a srdečních problémů (jako jsou diltiazem, nifedipin, nitrendipin, verapamil, felodipin, amlodipin);
- některé léky používané k léčbě infekce HIV (antiretrovirové léky): inhibitory proteázy (jako jsou amprenavir, atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir), nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy (jako jsou efavirenz, nevirapin);

- některé léky používané k léčbě mikrobiálních infekcí (jako jsou telithromycin, rifampicin, dapson);
- léky na spaní: benzodiazepiny (jako jsou midazolam, triazolam, diazepam, alprazolam), zaleplon, zolpidem;
- léky používané k prevenci/léčbě epileptických záchvatů: barbituráty (jako je fenobarbital), karbamazepin nebo fenytoin;
- léky používané po transplantaci orgánů a při autoimunitních onemocněních (jako jsou cyklosporin, takrolimus);
- pohlavní hormony včetně těch, které jsou obsaženy v hormonální antikoncepci (jako jsou gestoden, progesteron, estradiol), testosteron;
- glukokortikoidy (hydrokortison, dexamethason);
- omeprazol (používaný k léčbě onemocnění spojených s tvorbou žaludeční kyseliny);
- paracetamol (používaný k léčbě bolesti a horečky);
- theofylin (používaný ke zlepšení proudění vzduchu průduškami);
- nefazodon (používaný k léčbě deprese);
- aprepitant (používaný k léčbě pocitu na zvracení);
- některé plyny (jako jsou enfluran, halothan a isofluran) používané při celkové anestezii.

Přípravek Eurartesim s jídlem a pitím

Tablety Eurartesim se smí užívat pouze s vodou.

Přípravek Eurartesim se nesmí užívat s grapefruitovou šťávou kvůli možným interakcím.

Těhotenství a kojení

Informujte svého lékaře, pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná nebo že byste mohla otěhotnět, nebo pokud kojíte.

Eurartesim se nesmí používat v těhotenství, pokud vám váš lékař může předepsat alternativní lék. Jestliže užíváte Eurartesim v těhotenství, uvědomte si prosím, že je na místě, aby výsledky vašeho těhotenství sledoval těhotenský registr.

Během užívání tohoto léku nemáte kojit své dítě, protože lék může mateřským mlékem přecházet do dítěte.

Pokud užíváte folátové doplňky k prevenci možných vrozených vad neurální trubice plodu, můžete v jejich užívání pokračovat i při užívání přípravku Eurartesim.

Poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete během těhotenství nebo kojení užívat jakýkoliv lék.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Po užití přípravku Eurartesim je možné po zotavení se z nemoci řídit nebo obsluhovat stroje.

3. Jak se přípravek Eurartesim užívá

Vždy užívejte přípravek Eurartesim přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Tento lék je nutno užívat na lačný žaludek. Každou dávku je třeba užít nejméně za 3 hodiny po posledním požití jídla a po každé dávce přípravku Eurartesim se nesmí jíst po dobu 3 hodin. Vodu je možné pít kdykoliv.

Pokud se tablety obtížně polykají, můžete je rozdrtit a smíchat s vodou. Směs vypijte okamžitě.

Léčebný cyklus přípravkem Eurartesim trvá tři po sobě jdoucí dny. Každý den užíjte jednu dávku. V každém ze tří dnů užívejte dávku přibližně ve stejnou dobu.

Denní dávka závisí na **tělesné hmotnosti** pacienta. Dávku, která je vhodná pro vaši tělesnou hmotnost nebo hmotnost vašeho dítěte, předepíše váš lékař podle následujícího schématu:

Tělesná hmotnost (kg)	Denní dávka (mg)	Celkový počet tablet na léčbu
5 až méně než 7	Polovina tablety 160 mg/20 mg na den	1,5 tablety
7 až méně než 13	Jedna tableta 160 mg/20 mg na den	3 tablety
13 až méně než 24	Jedna tableta 320 mg/40 mg na den	3 tablety
24 až méně než 36	Dvě tablety 320 mg/40 mg na den	6 tablet
36 až méně než 75	Tři tablety 320 mg/40 mg na den	9 tablet
75 až 100	Čtyři tablety 320 mg/40 mg na den	12 tablet

Pokud vážíte více než 100 kg, užívejte dávku, kterou vám předepsal váš lékař.

Zvracení při užívání tohoto léku

Pokud k němu dojde:

- do 30 minut od užití přípravku Eurartesim, je nutné užít znovu celou dávku.
- v době od 31 do 60 minut, je nutné užít znovu poloviční dávku.

Pokud vy nebo vaše dítě vyzvracíte také druhou podanou dávku, neužívejte nebo svému dítěti nepodávejte další. Okamžitě kontaktujte svého lékaře, abyste získali jinou léčbu malárie.

Užívání tohoto léku v případě návratu malarické infekce

- Jestliže vy nebo vaše dítě dostanete další záchvat malárie, můžete do jednoho roku zahájit druhý cyklus léčby přípravkem Eurartesim, pokud váš lékař usoudí, že je to vhodná léčba. V průběhu jednoho roku nesmíte vy nebo vaše dítě absolvovat více než dva cykly. Pokud k tomu dojde, poraďte se se svým lékařem. Druhý léčebný cyklus přípravkem Eurartesim nemáte vy nebo vaše dítě zahájit dříve než za 2 měsíce po prvním cyklu.
- Jestliže jste vy nebo vaše dítě nakaženi více než dvakrát během jednoho roku, váš lékař předepíše alternativní léčbu.

Jestliže jste vy nebo vaše dítě užili více tablet přípravku Eurartesim, než jste měli

Pokud vy nebo vaše dítě užijete více než doporučenou dávku, informujte svého lékaře. Lékař může navrhnout mimořádné sledování vás nebo vašeho dítěte, protože dávky vyšší než doporučené mohou mít nežádoucí, závažný účinek na srdce (viz také bod 4).

Jestliže jste vy nebo vaše dítě zapomněli užít přípravek Eurartesim

Jestliže jste vy nebo vaše dítě zapomněli užít druhou dávku přípravku Eurartesim ve správném čase, užijte ji co nejdříve. Poté užijte třetí (poslední) dávku přibližně 24 hodin po druhé dávce.

Jestliže jste vy nebo vaše dítě zapomněli užít třetí (poslední) dávku ve správném čase, užijte ji co nejdříve. Nikdy neužívejte více než jednu dávku v jeden den, abyste nahradili vynechanou dávku.

Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Jestliže jste vy nebo vaše dítě přestali užívat přípravek Eurartesim

Aby lék správně účinkoval, musíte vy nebo vaše dítě tablety užívat podle instrukcí a dokončit celý 3denní léčebný cyklus. Jestliže toho vy nebo vaše dítě nejste schopni, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Většina nežádoucích účinků není závažného charakteru a obvykle vymizí během několika dnů nebo týdnů po léčbě.

Pokud se u vás nebo vašeho dítěte objeví vyrážka, otok obličeje, rtů, jazyka nebo krku a potíže s polykáním nebo dýcháním, může jít o známky alergické reakce. Ihned informujte svého lékaře nebo ihned vyhledejte nejbližší lékařskou pohotovost. Tuto příbalovou informaci si vezměte s sebou.

Při užívání přípravku Eurartesim a několik dní po užití poslední dávky se může objevit srdeční problém, zvaný prodloužení QT intervalu. Toto prodloužení může způsobit život ohrožující odchylku srdečního rytmu.

Váš lékař může v průběhu léčby a po podání poslední dávky pořídit záznam elektrické aktivity srdce (elektrokardiogram, EKG). Váš lékař vám sdělí, kdy bude tento záznam proveden. Pokud si všimnete jakýchkoli změn v souvislosti s vaším srdečním rytmem, resp. srdečním rytmem Vašeho dítěte, nebo pokud máte příznaky (např. bušení srdce nebo nepravidelný srdeční rytmus), co nejdříve (před podáním další dávky) kontaktujte svého lékaře.

Nežádoucí účinky u dospělých

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 lidí)

Anemie (chudokrevnost), bolest hlavy, poruchy srdečního rytmu (změny v EKG nebo pozorování neobvykle rychlého srdečního rytmu nebo bušení srdce), horečka, celková slabost.

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 lidí)

Chřipka, infekce dýchacích cest, snížená chuť k jídlu nebo ztráta chuti k jídlu, závratě, křeče (záchvaty), nepravidelný nebo pomalý srdeční tep, kašel, zvracení, bolest břicha, průjem, pocit na zvracení, zánět nebo zvětšení jater, abnormální výsledky jaterních testů, svědění, bolest svalů nebo kloubů.

Nežádoucí účinky u dětí

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 lidí)

Chřipka, kašel, horečka.

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 lidí)

Infekce dýchacích cest, ušní infekce, anemie, abnormální hodnoty u různých typů krvinek (bílé krvinky a destičky), snížená chuť k jídlu nebo ztráta chuti k jídlu, oční infekce, poruchy srdečního rytmu (změny jako u dospělých, změny v EKG), bolesti břicha, zvracení, průjem, zánět kůže, vyrážka, celková slabost.

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 lidí)

Abnormální hodnoty červených krvinek, značně zvýšený počet krevních destiček, zvětšení některých orgánů (například jater nebo sleziny), zvětšené mízní uzliny, křeče (záchvaty), bolest hlavy, abnormální srdeční ozvy (ty uslyší váš lékař fonendoskopem), krvácení z nosu, rýma, pocit na zvracení, zánět v ústech, zánět nebo zvětšení jater, žloutenka, abnormální výsledky jaterních krevních testů, svědění a zánět kůže, bolest kloubů.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Eurartesim uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Neužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na obalu za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete, že je blistr otevřený.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Eurartesim obsahuje

Léčivými látkami jsou piperakinum a artemimolum.

Jedna potahovaná tableta obsahuje piperakinum 160 mg (jako piperakinum phosphas tetrahydricus) a artemimolum 20 mg.

Dalšími složkami jsou:

Jádro tablety: předbobtnalý škrob, dextrin, hypromelosa (E464), sodná sůl kroskarmelosy, magnesium-stearát (E572).

Potahová vrstva tablety: hypromelosa, oxid titaničitý (E171), makrogol 400.

Jak přípravek Eurartesim vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Eurartesim jsou bílé potahované tablety s vyraženými písmeny a s půlicí rýhou uprostřed.

Eurartesim 160 mg/20 mg tablety mají na jedné straně písmena „S“ a „T“ a jsou k dispozici v blistrech obsahujících 3 tablety.

Držitel rozhodnutí o registraci

Alfasigma S.p.A.
Viale Sarca, n. 223
20126 Milán
Itálie

Tel: +39 06 91394414
Fax: +39 06 91394032
E:mail: mirella.franci@alfasigma.com

Výrobce

Alfasigma S.p.A.
Via Pontina km. 30,400
00071 Pomezia (Řím)
Itálie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

**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

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.**

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

Alfasigma S.p.A.

Италия, Olaszország, Itàlie, Italja, Italien, Italia, Itaalia, Włochy, Italija, Ítalía, taliansko, Itàlija

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

alfasigmaspa@legalmail.it

Tato příbalová informace byla naposledy revidována měsíc RRRR

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

Příbalová informace: informace pro uživatele

Eurartesim 320 mg/40 mg potahované tablety Piperaquini phosphas/artenimolum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci:

1. Co je přípravek Eurartesim a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete vy nebo vaše dítě přípravek Eurartesim užívat
3. Jak se přípravek Eurartesim užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Eurartesim uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Eurartesim a k čemu se používá

Eurartesim obsahuje léčivé látky piperachin-fosfát a artenimol. Používá se k léčbě nekomplikované malárie, pokud je vhodné použít lék podávaný ústy.

Malárii způsobuje infekce vyvolaná parazitem zvaným *Plasmodium*, kterého svým bodnutím šíří nakažení komáři. Existují různé druhy parazitů *Plasmodium*. Eurartesim zabíjí parazita *Plasmodium falciparum*.

Tento lék mohou užívat dospělí, dospívající a děti starší 6 měsíců věku s tělesnou hmotností 5 nebo více kilogramů.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete vy nebo vaše dítě přípravek Eurartesim užívat

Neužívejte přípravek Eurartesim, jestliže vy nebo vaše dítě:

- jste alergický(á) na léčivé látky piperachin-fosfát nebo artenimol, nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6);
- máte závažný typ malarické infekce, která postihla takové části těla jako mozek, plíce nebo ledviny;
- máte srdeční potíže, například změny rytmu nebo rychlosti srdečního tepu, nebo srdeční onemocnění;
- víte, že jakýkoli člen vaší rodiny (rodiče, prarodiče, bratři nebo sestry) náhle zemřeli v důsledku srdečních potíží nebo se se srdečními potížemi narodili;
- trpíte změnami hladin solí v těle (nerovnováhou elektrolytů);

- jestliže užíváte jiné léky, které mohou mít účinek na srdeční rytmus, jako jsou:
 - chinidin, disopyramid, prokainamid, amiodaron, dofetilid, ibutilid, hydrochinidin nebo sotalol;
 - léky používané k léčbě deprese, např. amitriptylin, fluoxetin nebo sertralin;
 - léky používané k léčbě duševních zdravotních problémů, např. fenothiaziny, sertindol, sultoprid, chlorpromazin, haloperidol, mesoridazin, pimozid nebo thioridazin;
 - léky používané k léčbě infekcí. Patří mezi ně některé typy léků používaných k léčbě bakteriálních infekcí (makrolidy [např. erythromycin nebo klarithromycin] a fluorochinolony [např. moxifloxacin a sparfloxacin]) nebo plísňových infekcí (patří sem flukonazol a imidazol), stejně jako pentamidin (používaný k léčbě zvláštního typu zápalu plic) a sachinavir (k léčbě infekce HIV);
 - antihistaminika používaná k léčbě alergií nebo zánětu, např. terfenadin, astemizol nebo mizolastin;
 - určité léky používané k léčbě žaludečních problémů, jako jsou cisaprid, domperidon nebo droperidol;
 - jiné léky, např. vinka alkaloidy a oxid arsenitý (používané k léčbě určitých typů rakoviny), bepridil (používaný k léčbě angíny), difemanil (používaný k léčbě žaludečních poruch), levomethadyl a methadon (používané k léčbě drogové závislosti) a probukol (používaný k léčbě vysokých hladin cholesterolu v krvi).
- jste byl(a) v poslední době (například přibližně v průběhu jednoho měsíce) léčen(a) určitými léky na malárii nebo jste užíval(a) určité léky k prevenci malárie. Mezi tyto léky patří: meflochin, halofantrin, lumefantrin, chlorochin nebo chinin.

Pokud se na vás nebo vaše dítě vztahuje kterýkoli z výše uvedených bodů, nebo pokud si nejste jistý(á), poraďte se před užitím nebo podáním přípravku Eurartesim se svým lékařem nebo lékárníkem.

Upozornění a opatření

Před užitím tohoto přípravku se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem, jestliže vy nebo vaše dítě:

- máte jaterní nebo ledvinové problémy;
- máte malarickou infekci způsobenou jiným parazitem než parazitem *Plasmodium falciparum*;
- užíváte nebo jste užíval(a) jakékoli jiné léky k léčbě malárie (jiné než ty, které jsou uvedeny výše);
- jste těhotná nebo kojíte (viz níže);
- jste žena, starší osoba (starší než 65 let) nebo zvracíte;
- užíváte určité další léky, které mohou vyvolávat metabolické interakce. Příklady jsou uvedeny v bodě „Další léčivé přípravky a přípravek Eurartesim“.

Pokud si u některého z výše uvedených bodů nejste jistý(á), zeptejte se prosím svého lékaře nebo lékárníka.

Děti

Nepodávejte tento lék dětem do 6 měsíců věku nebo dětem s tělesnou hmotností nižší než 5 kg.

Další léčivé přípravky a přípravek Eurartesim

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které vy nebo vaše dítě užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Některé léky mohou ovlivnit způsob působení přípravku Eurartesim a váš lékař může rozhodnout o tom, že Eurartesim není vhodný nebo že jsou nutné dodatečné kontroly, pokud vy nebo vaše dítě zároveň užíváte takové léky, které mohou vyvolávat interakce. Příklady jsou uvedeny níže (existují ale také další):

- některé léky používané k léčbě vysokého cholesterolu v krvi (jako jsou atorvastatin, lovastatin, simvastatin);
- léky používané k léčbě vysokého krevního tlaku a srdečních problémů (jako jsou diltiazem, nifedipin, nitrendipin, verapamil, felodipin, amlodipin);
- některé léky používané k léčbě infekce HIV (antiretrovirové léky): inhibitory proteázy (jako jsou amprenavir, atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir), nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy (jako jsou efavirenz, nevirapin);

- některé léky používané k léčbě mikrobiálních infekcí (jako jsou telithromycin, rifampicin, dapson);
- léky na spaní: benzodiazepiny (jako jsou midazolam, triazolam, diazepam, alprazolam), zaleplon, zolpidem;
- léky používané k prevenci/léčbě epileptických záchvatů: barbituráty (jako je fenobarbital), karbamazepin nebo fenytoin;
- léky používané po transplantaci orgánů a při autoimunitních onemocněních (jako jsou cyklosporin, takrolimus);
- pohlavní hormony včetně těch, které jsou obsaženy v hormonální antikoncepci (jako jsou gestoden, progesteron, estradiol), testosteron;
- glukokortikoidy (hydrokortison, dexamethason);
- omeprazol (používaný k léčbě onemocnění spojených s tvorbou žaludeční kyseliny);
- paracetamol (používaný k léčbě bolesti a horečky);
- theofylin (používaný ke zlepšení proudění vzduchu průduškami);
- nefazodon (používaný k léčbě deprese);
- aprepitant (používaný k léčbě pocitu na zvracení);
- některé plyny (jako jsou enfluran, halothan a isofluran) používané při celkové anestezii.

Přípravek Eurartesim s jídlem a pitím

Tablety Eurartesim se smí užívat pouze s vodou.

Přípravek Eurartesim se nesmí užívat s grapefruitovou šťávou kvůli možným interakcím.

Těhotenství a kojení

Informujte svého lékaře, pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná nebo že byste mohla otěhotnět, nebo pokud kojíte.

Eurartesim se nesmí používat v těhotenství, pokud vám váš lékař může předepsat alternativní lék. Jestliže užíváte Eurartesim v těhotenství, uvědomte si prosím, že je na místě, aby výsledky vašeho těhotenství sledoval těhotenský registr.

Během užívání tohoto léku nemáte kojit své dítě, protože lék může mateřským mlékem přecházet do dítěte.

Pokud užíváte folátové doplňky k prevenci možných vrozených vad neurální trubice plodu, můžete v jejich užívání pokračovat i při užívání přípravku Eurartesim.

Poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete během těhotenství nebo kojení užívat jakýkoliv lék.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Po užití přípravku Eurartesim je možné po zotavení se z nemoci řídit nebo obsluhovat stroje.

3. Jak se přípravek Eurartesim užívá

Vždy užívejte přípravek Eurartesim přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Tento lék je nutno užívat na lačný žaludek. Každou dávku je třeba užít nejméně za 3 hodiny po posledním požití jídla a po každé dávce přípravku Eurartesim se nesmí jíst po dobu 3 hodin. Vodu je možné pít kdykoliv.

Pokud se tablety obtížně polykají, můžete je rozdrtit a smíchat s vodou. Směs vypijte okamžitě.

Léčebný cyklus přípravkem Eurartesim trvá tři po sobě jdoucí dny. Každý den užíjte jednu dávku. V každém ze tří dnů užívejte dávku přibližně ve stejnou dobu.

Denní dávka závisí na **tělesné hmotnosti** pacienta. Dávku, která je vhodná pro vaši tělesnou hmotnost nebo hmotnost vašeho dítěte, předepíše váš lékař podle následujícího schématu:

Tělesná hmotnost (kg)	Denní dávka (mg)	Celkový počet tablet na léčbu
5 až méně než 7	Polovina tablety 160 mg/20 mg na den	1,5 tablety
7 až méně než 13	Jedna tableta 160 mg/20 mg na den	3 tablety
13 až méně než 24	Jedna tableta 320 mg/40 mg na den	3 tablety
24 až méně než 36	Dvě tablety 320 mg/40 mg na den	6 tablet
36 až méně než 75	Tři tablety 320 mg/40 mg na den	9 tablet
75 až 100	Čtyři tablety 320 mg/40 mg na den	12 tablet

Pokud vážíte více než 100 kg, užívejte dávku, kterou vám předepsal váš lékař.

Zvracení při užívání tohoto léku

Pokud k němu dojde:

- do 30 minut od užití přípravku Eurartesim, je nutné užít znovu celou dávku.
- v době od 31 do 60 minut, je nutné užít znovu poloviční dávku.

Pokud vy nebo vaše dítě vyzvracíte také druhou podanou dávku, neužívejte nebo svému dítěti nepodávejte další. Okamžitě kontaktujte svého lékaře, abyste získali jinou léčbu malárie.

Užívání tohoto léku v případě návratu malarické infekce

- Jestliže vy nebo vaše dítě dostanete další záchvat malárie, můžete do jednoho roku zahájit druhý cyklus léčby přípravkem Eurartesim, pokud váš lékař usoudí, že je to vhodná léčba. V průběhu jednoho roku nesmíte vy nebo vaše dítě absolvovat více než dva cykly. Pokud k tomu dojde, poraďte se se svým lékařem. Druhý léčebný cyklus přípravkem Eurartesim nemáte vy nebo vaše dítě zahájit dříve než za 2 měsíce po prvním cyklu.
- Jestliže jste vy nebo vaše dítě nakaženi více než dvakrát během jednoho roku, váš lékař předepíše alternativní léčbu.

Jestliže jste vy nebo vaše dítě užili více tablet přípravku Eurartesim, než jste měli

Pokud vy nebo vaše dítě užijete více než doporučenou dávku, informujte svého lékaře. Lékař může navrhnout mimořádné sledování vás nebo vašeho dítěte, protože dávky vyšší než doporučené mohou mít nežádoucí, závažný účinek na srdce (viz také bod 4).

Jestliže jste vy nebo vaše dítě zapomněli užít přípravek Eurartesim

Jestliže jste vy nebo vaše dítě zapomněli užít druhou dávku přípravku Eurartesim ve správném čase, užijte ji co nejdříve. Poté užijte třetí (poslední) dávku přibližně 24 hodin po druhé dávce.

Jestliže jste vy nebo vaše dítě zapomněli užít třetí (poslední) dávku ve správném čase, užijte ji co nejdříve.

Nikdy neužívejte více než jednu dávku v jeden den, abyste nahradili vynechanou dávku.

Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Jestliže jste vy nebo vaše dítě přestali užívat přípravek Eurartesim

Aby lék správně účinkoval, musíte vy nebo vaše dítě tablety užívat podle instrukcí a dokončit celý 3denní léčebný cyklus. Jestliže toho vy nebo vaše dítě nejste schopni, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Většina nežádoucích účinků není závažného charakteru a obvykle vymizí během několika dnů nebo týdnů po léčbě.

Pokud se u vás nebo vašeho dítěte objeví vyrážka, otok obličeje, rtů, jazyka nebo krku a potíže s polykáním nebo dýcháním, může jít o známky alergické reakce. Ihned informujte svého lékaře nebo ihned vyhledejte nejbližší lékařskou pohotovost. Tuto příbalovou informaci si vezměte s sebou.

Při užívání přípravku Eurartesim a několik dní po užití poslední dávky se může objevit srdeční problém, zvaný prodloužení QT intervalu. Toto prodloužení může způsobit život ohrožující odchylku srdečního rytmu.

Váš lékař může v průběhu léčby a po podání poslední dávky pořídit záznam elektrické aktivity srdce (elektrokardiogram, EKG). Váš lékař vám sdělí, kdy bude tento záznam proveden. Pokud si všimnete jakýchkoli změn v souvislosti s vaším srdečním rytmem, resp. srdečním rytmem Vašeho dítěte, nebo pokud máte příznaky (např. bušení srdce nebo nepravidelný srdeční rytmus), co nejdříve (před podáním další dávky) kontaktujte svého lékaře.

Nežádoucí účinky u dospělých

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 lidí)

Anemie (chudokrevnost), bolest hlavy, poruchy srdečního rytmu (změny v EKG nebo pozorování neobvykle rychlého srdečního rytmu nebo bušení srdce), horečka, celková slabost.

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 lidí)

Chřipka, infekce dýchacích cest, snížená chuť k jídlu nebo ztráta chuti k jídlu, závratě, křeče (záchvaty), nepravidelný nebo pomalý srdeční tep, kašel, zvracení, bolest břicha, průjem, pocit na zvracení, zánět nebo zvětšení jater, abnormální výsledky jaterních testů, svědění, bolest svalů nebo kloubů.

Nežádoucí účinky u dětí

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 lidí)

Chřipka, kašel, horečka.

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 lidí)

Infekce dýchacích cest, ušní infekce, anemie, abnormální hodnoty u různých typů krvinek (bílé krvinky a destičky), snížená chuť k jídlu nebo ztráta chuti k jídlu, oční infekce, poruchy srdečního rytmu (změny jako u dospělých, změny v EKG), bolesti břicha, zvracení, průjem, zánět kůže, vyrážka, celková slabost.

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 lidí)

Abnormální hodnoty červených krvinek, značně zvýšený počet krevních destiček, zvětšení některých orgánů (například jater nebo sleziny), zvětšené mízní uzliny, křeče (záchvaty), bolest hlavy, abnormální srdeční ozvy (ty uslyší váš lékař fonendoskopem), krvácení z nosu, rýma, pocit na zvracení, zánět v ústech, zánět nebo zvětšení jater, žloutenka, abnormální výsledky jaterních krevních testů, svědění a zánět kůže, bolest kloubů.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Eurartesim uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Neužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na obalu za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete, že je blistr otevřený.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Eurartesim obsahuje

Léčivými látkami jsou piperakinum a artemimolum.

Jedna potahovaná tableta obsahuje piperakinum 320 mg (jako piperakinum phosphas tetrahydricus) a artemimolum 40 mg.

Dalšími složkami jsou:

Jádro tablety: předbobtnalý škrob, dextrin, hypromelosa (E464), sodná sůl kroskarmelosy, magnesium-stearát (E572).

Potahová vrstva tablety: hypromelosa, oxid titaničitý (E171), makrogol 400.

Jak přípravek Eurartesim vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Eurartesim jsou bílé potahované tablety s vyraženými písmeny a s půlicí rýhou uprostřed.

Eurartesim 320 mg/40 mg tablety mají na jedné straně dvě písmena “σ” a jsou k dispozici v blistrech obsahujících 3, 6, 9 nebo 12 tablet.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Tel: +39 06 91394414
Fax: +39 06 91394032
E:mail: mirella.franci@alfasigma.com

Výrobce

Alfasigma S.p.A.
Via Pontina km. 30,400
00071 Pomezia (Řím)
Itálie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

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, Ołaszország, Itálie, Italja, Italien, Italia, Itaalia, Włochy, Italiya, Ítalía, taliansko, Itālija

Тел/Tel/Tlf/ Sími/Puh: +39 06 9139.4414
alfasigmaspa@legalmail.it

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována měsíc RRRR

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.