

LIITE I

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Eurartesim 160 mg/20 mg tabletti, kalvopäällysteinen.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 160 mg piperakiinitetrafosfaattia (tetrahydraattina; PKP) ja 20 mg artemimolia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti).

Valkoinen, pitkulainen, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti (pituus 11,5 mm, leveys 5,5 mm, paksuus 4,4 mm), jossa on jakouurre ja jonka toiselle puolelle on merkitty kirjaimet ”S” ja ”T”.

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Eurartesim on tarkoitettu komplisoitumattoman *Plasmodium falciparum* -malarian hoitoon aikuisilla, nuorilla, lapsilla ja vähintään 6 kuukauden ikäisillä, vähintään 5 kg:n painoisilla imeväisillä.

Viralliset ohjeet malarialääkkeiden asianmukaisesta käytöstä on otettava huomioon, mukaan lukien tiedot artemimoli-/piperakiiniresistenssin esiintyvyydestä sillä maantieteellisellä alueella, jolla infektio saatiin (ks. kohta 4.4).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Eurartesim-kuuri käsittää kolme annosta, jotka tulee antaa kolmena peräkkäisenä päivänä samaan aikaan päivästä.

Annoksen tulee perustua kehonpainoon alla olevassa taulukossa esitetyn mukaisesti:

| Kehonpaino (kg) | Päiväannos (mg) | | Tabletin vahvuus ja tablettien lukumäärä annosta kohden |
|-----------------|-----------------|------------|---|
| | PKP | Artenimoli | |
| 5 - < 7 | 80 | 10 | ½ × 160 mg:n/20 mg:n tablettia |
| 7 - < 13 | 160 | 20 | 1 × 160 mg:n/20 mg:n tabletti |
| 13 - < 24 | 320 | 40 | 1 × 320 mg:n/40 mg:n tabletti |
| 24 - < 36 | 640 | 80 | 2 × 320 mg:n/40 mg:n tablettia |
| 36 - < 75 | 960 | 120 | 3 × 320 mg:n/40 mg:n tablettia |
| > 75* | 1 280 | 160 | 4 × 320 mg:n/40 mg:n tablettia |

* ks. kohta 5.1

Jos potilas oksentaa 30 minuutin sisällä Eurartesimin ottamisesta, koko annos tulee antaa uudelleen. Jos potilas oksentaa 30–60 minuutin sisällä, puolet annoksesta tulee antaa uudelleen. Eurartesimia ei saa annostella uudelleen useammin kuin kerran. Jos potilas oksentaa toisen annoksen, malariahoito tulee vaihtaa toiseen.

Jos annos unohtuu, se tulee ottaa heti muistettaessa, minkä jälkeen suositeltua kuuria tulee jatkaa loppuun asti.

Toistetusta hoitokuurista ei ole saatavilla tietoja.

Eurartesimia ei saa antaa enempää kuin kaksi kuuria 12 kuukauden sisällä (ks. kohdat 4.4 ja 5.3). Toista Eurartesim-kuuria ei tule antaa 2 kuukauden sisällä ensimmäisen kuurin päättymisestä piperakiinin pitkän eliminaation puoliintumisajan vuoksi (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

Kliiniset tutkimukset Eurartesim-tableteilla eivät kattaneet 65-vuotiaita tai sitä vanhempia potilaita, joten annossuosituksia ei voida antaa. Varovaisuutta tulee kuitenkin noudattaa, kun valmistetta annetaan iäkkäille potilaille, ottaen huomioon mahdollinen ikääntymisen aiheuttama maksan ja munuaisten toiminnan heikkeneminen sekä sydänsairauksien mahdollisuus (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Maksan ja munuaisten vajaatoiminta

Eurartesimia ei ole arvioitu kohtalaista tai vaikeaa maksan tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla tutkimuspotilailla. Varovaisuutta on siksi noudatettava, kun Eurartesimia annetaan tällaisille potilaille (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Eurartesimin turvallisuutta ja tehoa alle 6 kuukauden ikäisten imeväisten tai alle 5 kg:n painoisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja näistä pediatrisista osajoukoista ei ole saatavilla.

Antotapa

Eurartesim tulee ottaa suun kautta veden kanssa ilman ruokaa.
Jokainen annos tulee ottaa vähintään 3 tuntia edellisen aterian jälkeen.
Kunkin annoksen jälkeen tulee olla syömättä vähintään 3 tuntia.

Potilaille, jotka eivät pysty nielemään tabletteja, esim. pienille lapsille, Eurartesim voidaan murskata ja sekoittaa veteen. Suspensio tulee käyttää heti sekoittamisen jälkeen.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- WHO:n määritelmän mukainen vakava malaria
- Äkillisiä kuolemantapauksia tai synnynnäistä pitkää QTc-aikaa suvussa
- Synnynnäinen QTc-ajan pidentymä tai sairaus, jonka tiedetään pidentävän QTc-aikaa
- Aikaisemmin esiintynyt oireileva sydänarytmia tai kliinisesti merkitsevä bradykardia
- Mikä tahansa sydänarytmialle altistava sydänsairaus kuten vakava hypertensio, vasemman kammion hypertrofia (mukaan lukien hypertrofinen kardiomyopatia) tai kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, johon liittyy vasemman kammion pienentynyt ejektiofraktio
- Elektrolyyttihäiriöt, etenkin hypokalemia, hypokalsemia tai hypomagneemia
- Sellaisten lääkevalmisteiden käyttö, joiden tiedetään pidentävän QTc-aikaa. Näitä ovat (muun muassa):
 - rytmihäiriölääkkeet (esim. amiodaroni, disopyramidi, dofetilidi, ibutilidi, prokainamidi, kinidiini, hydrokinidiini, sotaloli)
 - neuroleptit (esim. fenotiatsiinit, sertindoli, sultopridi, klooripromatsini, haloperidoli, mesoridatsiini, pimotsidi tai tioridatsiini), masennuslääkkeet
 - tietyt mikrobilääkkeet mukaan lukien seuraaviin luokkiin kuuluvat lääkevalmisteet:
 - makrolidit (esim. erytromysiini, klaritromysiini),
 - fluorokinolonit (esim. moksifloksasiini, sparfloksasiini),
 - imidatsoli- ja triatsolisienilääkkeet
 - sekä pentamidiini ja sakinaviiri)
 - tietyt ei-sedatiiviset antihistamiinit (esim. terfenadiini, astemitsoli, mitsolastiini)
 - sisapridi, droperidoli, domperidoni, bepridiili, difemaniili, probukoli, levometadyyli, metadoni, vinka-alkaloidit, arsenikkitrioksidi
- äskettäinen hoito lääkevalmisteilla, joiden tiedetään pidentävän QTc-aikaa ja jotka saattavat vielä olla jäljellä verenkierrossa kun Eurartesim-hoito aloitetaan (esim. meflokiini, halofantriini, lumefantriini, klorokiini, kiniini ja muut malarialääkkeet) niiden eliminaation puoliintumisaika huomioiden.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Eurartesimia ei tule käyttää vakavan falciparum-malarian hoitoon (ks. kohta 4.3) eikä, riittämättömän tutkimustiedon vuoksi, *Plasmodium vivax*-, *Plasmodium malariae*- tai *Plasmodium ovale* -loisen aiheuttaman malarian hoitoon.

Piperakiinin pitkä puoliintumisaika (noin 22 vrk) on otettava huomioon, jos hoidon epäonnistumisen tai uuden malariainfektion vuoksi aloitetaan hoito toisella malarialääkkeellä (ks. tämä kohta sekä kohdat 4.3 ja 4.5).

Piperakiini on lievä CYP3A4:n estäjä. Varovaisuutta suositellaan kun Eurartesim-hoitoon liitetään lääkevalmisteita, joilla on erilaisia CYP3A4:ää estäviä, indusoivia tai CYP3A4:n kanssa kilpailevia muotoja, sillä joidenkin lääkkeiden terapeuttiset ja/tai toksiset vaikutukset voivat muuttua.

Piperakiini on myös CYP3A4:n substraatti. Piperakiinin plasmapitoisuuden lievää (< 2-kertaista) nousua oli havaittavissa kun sitä annosteltiin samanaikaisesti voimakkaiden CYP3A4-estäjien kanssa, mikä aiheutti QTc-ajan pidentymiseen kohdistuvan vaikutuksen mahdollista pahenemista (ks. kohta 4.5).

Piperakiinille altistuminen saattaa myös lisääntyä kun sitä annostellaan samanaikaisesti lievien tai keskivoimakkaiden CYP3A4-estäjien (esim. suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden) kanssa. Sen vuoksi on noudatettava varovaisuutta, kun Eurartesimia annostellaan minkä tahansa CYP3A4-estäjän kanssa, ja EKG:n tarkkailua on harkittava.

Koska tiedot piperakiinin moniannoksen farmakokinetiikasta puuttuvat, minkä tahansa voimakkaan CYP3A4-estäjän annostelusta on kehoitettava luopumaan Eurartesimin aloittamisen (so. ensimmäisen annoksen) jälkeen (ks. kohdat 4.5 ja 5.2).

Eurartesimia ei tule käyttää ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana, jos muita sopivia ja tehokkaita malarialääkkeitä on saatavilla (ks. kohta 4.6).

Koska tulokset karsinogeenisuustutkimuksista puuttuvat, eikä toistetuista hoitokuureista ole kliinistä kokemusta ihmisillä, useampaa kuin kahta Eurartesim-kuuria ei pidä antaa 12 kuukauden sisällä (ks. kohdat 4.2 ja 5.3).

Vaikutukset sydämen repolarisaatioon

Eurartesimilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa suoritettiin rajoitettu määrä EKG-kokeita hoidon aikana. Nämä osoittivat QTc-ajan pidentyneen Eurartesim-hoidon yhteydessä useammin ja laajemmin vertailulääkkeisiin verrattuna (lisätietoja vertailulääkkeistä, ks. kohta 5.1). Kliinisissä tutkimuksissa esiintyneiden sydänhaittatapahtuminen analyysi osoitti, että tapahtumia raportoitiin useammin Eurartesim-hoitoa saavilla potilailla kuin potilailla, joita hoidettiin vertailumalarialääkkeillä (ks. kohta 4.8). Kahdesta Faasin III tutkimuksesta toisessa ilmoitettiin kolmella potilaalla 767:stä (0,4 %) ennen Eurartesimin kolmatta annosta olevan QTcF-aika > 500 ms kun taas vertailuryhmässä sitä ei ollut.

Eurartesimin mahdollista QTc-aikaa pidentävää vaikutusta tutkittiin terveistä koehenkilöistä koostuvissa rinnakkaisryhmissä, jotka ottivat kaikki lääkeannokset runsasrasvaisen/-kalorisen aterian (~ 1000 kilokaloria) kanssa, niukkarasvaisen/-kalorisen aterian (~ 400 kilokaloria) kanssa tai paasto-olosuhteissa. Plaseboon verrattuna suurimmat keskimääräiset QTcF-ajan pidentymiset Eurartesim-hoidon 3. päivänä vastaavissa lääkeannosolosuhteissa olivat 45,2, 35,5 ja 21,0 millisekuntia. Paasto-olosuhteissa todettu QTcF-ajan pidentyminen (21,0 msec) kesti 4–11 tuntia viimeisen, 3. päivänä annetun annoksen jälkeen, minkä jälkeen se laski lumeeseen verrattuna 11,8 millisekuntiin 24 tunnin kohdalla ja 7,5 millisekuntiin 48 tunnin kohdalla. Kellään terveistä vapaaehtoisista, jotka saivat lääkettä paasto-olosuhteissa, ei todettu pidempää QTcF-aikaa kuin 480 millisekuntia, tai yli 60 millisekunnin pidentymistä lähtötasoon verrattuna. Vähärasvaisen aterian kanssa annokset ottaneista (64 henkilöä) 3:lla oli pidempi QTcF-aika kuin 480 millisekuntia. Runsasrasvaisen aterian kanssa annokset ottaneista (64 henkilöä) 10 ylitti tämän rajan. Tutkimuspotilaista kenelläkään QTcF-arvo ei ylittänyt 500 millisekuntia missään annosteluryhmässä.

EKG-koe tulee tehdä mahdollisimman aikaisin Eurartesim-hoidon aikana ja EKG:n seuranta tulee käyttää potilailla, joilla voi olla suurempi riski saada rytmihäiriöitä QTc-ajan pidentymisen yhteydessä (ks. tämän kohdan loppuosa).

Kun se on kliinisesti asianmukaista, EKG-koetta tulee harkita kaikille potilaille ennen viimeistä kolmesta päivittäisestä annoksesta sekä noin 4-6 tunnin kuluttua viimeisestä annoksesta, sillä QTc-ajan pidentymisen riski voi olla suurimmillaan tänä aikana (ks. kohta 5.2). Yli 500 millisekunnin QTc-ajat on yhdistetty mahdollisesti hengenvaarallisten kammiotakykardioiden korostuneeseen riskiin. Näin suurta pidentymistä osoittavilla potilailla tulee sen vuoksi EKG:tä tarkkailla sitä seuraavien 24-48 tunnin aikana. Näille potilaille ei saa antaa lisää Eurartesim-annoksia, vaan heille on annettava jotakin vaihtoehtoista malariahoitoa.

Naispuolisilla ja iäkkäillä potilailla on aikuisia miespotilaita pidempi QTc-aika. Näin ollen he voivat olla herkempiä QTc-aikaa pidentävien lääkkeiden kuten Eurartesimin vaikutuksille, mikä edellyttää erityistä varovaisuutta.

Viiveellä ilmaantuva hemolyyttinen anemia

Viiveellä ilmaantuvaa hemolyyttistä anemiaa on todettu enintään yhden kuukauden kuluttua laskimonsisäistä artesunaattia ja suun kautta annettavaa artemisiinia sisältävästä yhdistelmähoidosta, myös Eurartesim-valmistetta käytettäessä. Riskitekijöitä saattavat olla nuori ikä (alle 5-vuotiaat lapset) ja aikaisempi hoito laskimonsisäisellä artesunaatilla.

Potilaita ja hoitajia tulee kehottaa tarkkaavaisuuteen hoidon jälkeisen hemolyysin merkkien ja oireiden, kuten kalpeuden, keltaisuuden, virtsan tumman värin, kuumeen, väsymyksen, hengenahdistuksen, huimauksen ja sekavuuden varalta.

Pediatriset potilaat

Erityisiä varotoimia suositellaan pienillä lapsilla oksentelun yhteydessä, sillä elektrolyyttihäiriöiden ilmaantuminen on heillä todennäköistä. Häiriöt saattavat lisätä Eurartesimin QTc-aikaa pidentävää vaikutusta (ks. kohta 4.3).

Maksan ja munuaisten vajaatoiminta

Eurartesimia ei ole arvioitu kohtalaista tai vaikeaa munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohta 4.2). Piperakiinin suurten plasmapitoisuuksien mahdollisuuden vuoksi suositellaan varovaisuutta sekä EKG:n ja veren kaliumtasojen seurantaa, jos Eurartesimia annetaan potilaille, joilla on keltatauti ja/tai kohtalainen tai vaikea munuaisten tai maksan vajaatoiminta.

Lääkeresistenssi maantieteellisen alueen mukaan

P. falciparum -loisen resistenssi lääkkeille saattaa vaihdella maantieteellisesti. *P. falciparum* -loisen resistenssin artemisiniineille ja/tai piperakiinille on raportoitu yleistyneen, pääasiassa Kaakkois-Aasiassa. Mikäli artemisiini-piperakiinihoidon jälkeinen malariainfektion uusiutuminen vahvistetaan tai sitä epäillään, potilaalle on annettava hoitoa jollakin toisella malarialääkkeellä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Eurartesim on vasta-aiheinen potilailla, jotka jo käyttävät muita lääkevalmisteita, joiden tiedetään pidentävän QTc-aikaa, sillä farmakodynaamisen, QTc-aikaan pidentävästi vaikuttavan yhteisvaikutuksen riski on olemassa (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Eurartesimilla on tehty rajoitettu määrä lääkkeiden välisiä farmakokineettisiä yhteisvaikutustutkimuksia aikuisille terveille koehenkilöille. Sen vuoksi arvio mahdollisten lääkkeiden välisten yhteisvaikutusten esiintymisestä perustuu joko *in vivo* tai *in vitro* -tutkimuksiin.

Eurartesimin vaikutus samanaikaisesti annettuihin lääkevalmisteisiin

Piperakiini metaboloituu CYP3A4-entsyymin vaikutuksesta, ja se on tämän entsyymin estäjä. Eurartesimin samanaikainen annostelu suun kautta otettavan midatsolaamin 7,5 mg:n, CYP3A4-koetinsubstraatin, kanssa aiheutti midatsolaamille ja sen metaboliiteille altistumisen lievää (≤ 2 -kertaista) lisääntymistä terveille aikuisille koehenkilöille. Tämä estovaikutus ei enää ollut

ilmeistä yksi viikko Eurartesimin viimeisen annostelun jälkeen. Sen vuoksi erityistä huomiota tulee kiinnittää silloin, kun kapean terapeuttisen indeksin lääkevalmisteita (esim. retroviruslääkevalmisteita ja syklosporiinia) annetaan samanaikaisesti Eurartesimin kanssa.

In vitro -tutkimuksista saatujen tietojen mukaan piperakiini metaboloituu vähäisessä määrin CYP2C19-entsyymien vaikutuksesta, ja se on myös tämän entsyymin estäjä. On siis mahdollista, että piperakiini hidastaa muiden CYP2C19-substraattien, kuten omepratsolin, metaboliaa, jolloin niiden plasmapitoisuus suurenee ja toksisuus lisääntyy.

Piperakiini saattaa nopeuttaa CYP2E1-substraattien metaboliaa, jolloin substraattien kuten parasetamolien tai teofylliinin sekä enfluraani-, halotaani- ja isofluraani-anestesiakaasujen plasmapitoisuus pienenee. Pääseuraus tästä yhteisvaikutuksesta voi olla samanaikaisesti annettujen lääkevalmisteiden tehon heikkeneminen.

Artenimolin antaminen voi johtaa CYP1A2-toiminnan lievään heikentymiseen. Varovaisuutta suositellaan siksi, kun Eurartesimia annetaan samanaikaisesti CYP1A2-entsyymien metaboloimien kapean terapeuttisen indeksin lääkevalmisteiden, kuten teofylliinin, kanssa. On epätodennäköistä, että mahdolliset vaikutukset kestävät yli 24 tuntia viimeisestä artenimoliannoksesta.

Samanaikaisesti annettujen lääkevalmisteiden vaikutus Eurartesimiin

Piperakiini metaboloituu CYP3A4-entsyymien vaikutuksesta *in vitro*. Suun kautta otettavan klaritromysiinin (voimakas CYP3A4-estäjän koetin) kerta-annoksen samanaikainen annostelu Eurartesimin kerta-annoksen kanssa aiheutti piperakiinille altistumisen lievää (≤ 2 -kertaista) lisääntymistä terveillä koehenkilöillä. Tämä lisääntynyt altistuminen malarialääkkeiden yhdistelmälle saattaa pahentaa QTc-aikaan kohdistuvaa vaikutusta (ks. kohta 4.4). Sen vuoksi on noudatettava erityistä varovaisuutta, kun Eurartesimia annetaan potilaille, jotka jo käyttävät voimakkaita CYP3A4-estäjiä (esim. jotkut HIV-proteasaasin estäjät [atatsanaviiri, darunaviiri, indinaviiri, lopinaviiri, ritonaviiri] tai verapamiili) ja EKG-seurantaa on harkittava piperakiinin suurempien plasmapitoisuuksien riskin vuoksi (ks. kohta 4.4).

Entsyymejä indusoivat lääkevalmisteet kuten rifampisiini, karbamatsipiini, fenytoiini, fenobarbitaali ja mäkikuisma (*Hypericum perforatum*) alentavat todennäköisesti piperakiinin plasmapitoisuuksia. Myös artenimolin pitoisuudet voivat laskea.

Kun piperakiinia annettiin samanaikaisesti efavirentsin kanssa, piperakiinin pitoisuus plasmassa laski 43 %. Plasman piperakiini- ja/tai artenimolipitoisuuden alentuminen saattaa johtaa hoidon epäonnistumiseen. Siksi samanaikaista hoitoa tällaisilla lääkevalmisteilla ei suositella.

Pediatriset potilaat

Lääkkeiden yhteisvaikutustutkimuksia on tehty vain aikuisille. Yhteisvaikutusten laajuutta pediatrisilla potilailla ei tunneta. Yllä mainitut aikuisilla esiintyneet yhteisvaikutukset ja kohdassa 4.4 mainitut varoitukset on otettava huomioon pediatrisilla potilailla.

Suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet

Annosteltaessa terveille naisille Eurartesimilla oli vain minimaalinen vaikutus suun kautta otettavan ehkäisyhoidon estrogeeni/progestiini-yhdistelmään: se lisäsi etinyyliestradiolin imeytymisnopeutta (geometrisenä C_{max} :in keskiarvona ilmaistuna) noin 28 %, mutta se ei merkittävästi muuttanut etinyyliestradiolille ja levonorgestrelille altistumista, eikä se vaikuttanut ehkäisyaktiiviteettiin, mikä todettiin follikkelia stimuloivan hormonin (FSH), luteinisoivan hormonin (LH) ja progesteronin samansuuruisien plasmapitoisuuksien perusteella suun kautta annettavan ehkäisyhoidon jälkeen joko samanaikaisen Eurartesim-annostelun kanssa tai ilman Eurartesimia.

Yhteisvaikutukset ruoan kanssa

Piperakiinin imeytyminen lisääntyy rasvaisen ruoan käytön yhteydessä (ks. kohdat 4.4 ja 5.2), mikä voi vahvistaa aineen vaikutusta QTc-aikaan. Eurartesim tulee siksi ottaa ainoastaan veden kanssa kohdassa 4.2 kuvatulla tavalla. Eurartesimia ei tule ottaa greippimehun kanssa, sillä se suurentaa todennäköisesti piperakiinin pitoisuutta plasmassa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Artenimolin/piperakiinin käytöstä ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana on niukasti tietoa (n = 3).

Eläinkokeiden perusteella Eurartesimin epäillään aiheuttavan vakavia syntymävikoja, kun sitä annetaan ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana (ks. kohdat 4.4 ja 5.3). Artemisiniinin johdoksilla tehdyissä lisääntymistutkimuksissa on havaittu teratogeenisiä vaikutuksia. Vaikutusten riski oli suurempi raskauden alkuvaiheessa (ks. kohta 5.3). Piperakiini ei ollut teratogeeninen rotilla ja kaneilla.

Tämän vuoksi Eurartesimia ei pidä käyttää ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana, jos muita sopivia ja tehokkaita malarialääkkeitä on saatavilla (ks. kohta 4.4).

Laajat tiedot (yli 3 000 altistetusta raskaudesta) artemimolin/piperakiinin käytöstä toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana eivät viittaa fetaaliseen toksisuuteen. Perinataalisissa ja postnataalisissa tutkimuksissa rotilla piperakiini yhdistettiin synnytyskomplikaatioihin. Neonataalisessa kehityksessä ei kuitenkaan ilmennyt viiveitä kohdussa altistuksen tai maidon kautta altistuksen jälkeen (ks. kohta 5.3).

Näin ollen Eurartesimia voidaan käyttää toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana, jos Eurartesim sopii raskaana olevalle naiselle paremmin kuin muut artemisiinia sisältävät yhdistelmähoidot, joiden käytöstä on enemmän kokemusta (tai sulfadoksiini-pyrimetamiini).

Imetys

Tiedot eläinkokeista viittaavat siihen, että piperakiinia erittyy rintamaitoon, mutta ihmisiä koskevia tietoja ei ole. Eurartesimia ottavien naisten ei tule imettää hoidon aikana.

Hedelmällisyys

Erityisiä tietoja piperakiinin vaikutuksesta hedelmällisyyteen ei ole. Haittavaikutuksia ei kuitenkaan ole raportoitu kliinisestä käytöstä huolimatta. Lisäksi eläintutkimusten tulokset osoittavat, ettei artemimoli vaikuta niin naaraiden kuin urostenkaan hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Kliinisissä tutkimuksissa kerätyt haittavaikutustiedot viittaavat siihen, ettei Eurartesimilla ole haitallista vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn sen jälkeen, kun potilas on toipunut akuutista infektiosta.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Eurartesimin turvallisuutta on arvioitu kahdessa avoimessa vaiheen III tutkimuksessa, joihin osallistui 1 239 enintään 18-vuotiasta pediatria potilasta ja 566 yli 18-vuotiasta aikuista potilasta, joista kaikki saivat Eurartesim-hoitoa.

Satunnaistetussa tutkimuksessa, jossa 767 komplisoitumatonta *P. falciparum* -malariaa sairastavaa aikuista ja lasta altistettiin Eurartesimille, 25 %:lla koehenkilöistä katsottiin olleen haittavaikutus. Minkään yksittäisen lääkkeestä johtuvan haittavaikutuksen esiintyvyys ei ollut ≥ 5 %. Yleisimmät haittavaikutukset, joiden esiintyvyys oli $\geq 1,0$ %, olivat: päänsärky (3,9 %), pidentynyt QTc-aika EKG:ssä (3,4 %), *P. falciparum* -infektio (3,0 %), anemia (2,8 %), eosinofilia (1,7 %), alentunut

hemoglobiini (1,7 %), sinustakykardia (1,7 %), astenia (1,6 %), [alentunut] hematokriitti (1,6 %), kuume (1,5%), alentunut punasolumäärä (1,4 %). Yhteensä 6 (0,8 %) koehenkilöistä sai vakavia haittavaikutuksia tutkimuksessa.

Toisessa satunnaistetussa tutkimuksessa Eurartesimille altistettiin 1 038 iältään 0,5–5-vuotiasta lasta, ja 71 %:n heistä arvioitiin saaneen haittavaikutuksen. Seuraavien haittavaikutusten havaittu esiintyvyys oli $\geq 5,0$ %: yskä (32 %), kuume (22,4 %), influenssa (16,0 %), *P. falciparum* -infektio (14,1 %), ripuli (9,4 %), oksentelu (5,5 %) ja ruokahaluttomuus (5,2 %). Yhteensä 15 (1,5 %) koehenkilöistä sai vakavia haittavaikutuksia tutkimuksessa.

Taulukkomuotoinen luettelo haittavaikutuksista

Alla olevissa taulukoissa haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmän ja esiintyvyyden mukaan. Haittavaikutukset on kussakin esiintyvyydsuokassa lueteltu vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Esiintyvyydsuokat ovat: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Tämän kohdan taulukko koskee ainoastaan aikuisia potilaita. Vastaava pediatria potilaita koskeva taulukko on esitetty omassa kohdassaan jäljempänä.

Haittavaikutusten esiintyvyys Eurartesimilla tehtyihin klinisiin tutkimuksiin osallistuneilla aikuisilla potilailla:

| Elinjärjestelmäluokka | Hyvin yleiset | Yleiset | Melko harvinaiset |
|---|----------------------|-----------------------------------|---|
| Infektiot | | <i>P. falciparum</i> -infektio | Hengitystieinfektio Influenssa |
| Veri ja imukudos | | Anemia | |
| Aineenvaihdunta ja ravitsemus | | | Ruokahaluttomuus |
| Hermosto | | Päänsärky | Kouristukset Huimaus |
| Sydän | | Pidentynyt QTc-aika Takykardia | Sydämen johtumishäiriöt Sinusarytmia Bradykardia |
| Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina | | | Yskä |
| Ruoansulatuselimistö | | | Oksentelu Ripuli Pahoinvointi Vatsakipu |
| Maksa ja sappi | | | Hepatiitti Hepatomegalia Suurentuneet maksa-arvot |
| Iho ja ihonalainen kudos | | | Kutina |
| Luusto, lihakset ja sidekudos | | | Artralgia Myalgia |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | | Astenia Kuume | |

Valittujen haittavaikutusten kuvaus

Eurartesimin todetut haittavaikutukset olivat enimmäkseen lieviä ja suurin osa niistä oli vaarattomia. Vaikutukset kuten yskä, kuume, päänsärky *P. falciparum* -infektio, anemia, astenia, ruokahaluttomuus ja havaitut verisoluparametrien muutokset ovat yhdenmukaisia niiden vaikutusten kanssa, joita akuuttia malariaa sairastavilla potilailla odotetaan ilmenevän. Vaikutus QTc-ajan pidentymiseen todettiin 2. päivänä, ja se oli hävinnyt 7. päivään mennessä (jolloin seuraava EKG otettiin).

Pediatriiset potilaat

Haittavaikutusten esiintyvyys pediatriisilla potilailla on esitetty alla olevassa taulukossa. Suurin osa pediatriisista kokemuksista on saatu 0,5–5 vuoden ikäisiltä afrikkalaisilta lapsilta.

Haittavaikutusten esiintyvyys Eurartesimilla tehtyihin klinisiin tutkimuksiin osallistuneilla pediatriisilla potilailla:

| Elinjärjestelmäluokka | Hyvin yleiset | Yleiset | Melko harvinaiset |
|---|---|---|--|
| Infektiot | Influenssa <i>P. falciparum</i> -infektio | Hengitystieinfektio Korvainfektio | |
| Veri ja imukudos | | Trombosytopenia Leukopenia/neutro- penia Leukosytoosi, muualla luokittelematon Anemia | Trombosytemia Splénomegalia Lymfadenopatia Hypokromia |
| Aineenvaihdunta ja ravitsemus | | Ruokahaluttomuus | |
| Hermosto | | | Kouristukset Päänsärky |
| Silmät | | Konjunktiviitti | |
| Sydän | | Pidentynyt QT/QTc- aika Epäsäännöllinen sydämensyke | Sydämen johtumishäiriöt Sydämen sivuäänet |
| Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina | Yskä | | Nuha Nenäverenvuoto |
| Ruoansulatuselimistö | | Oksentelu Ripuli Vatsakipu | Suutulehdus Pahoinvointi |
| Maksa ja sappi | | | Hepatiitti Hepatomegalia Suurentuneet maksa-arvot Ikterus |
| Iho ja ihonalainen kudos | | Dermatiitti Ihottuma | Akantoosi Kutina |
| Luusto, lihakset ja sidekudos | | | Artralgia |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | Kuume | Astenia | |

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Kliinisissä tutkimuksissa yhdeksän potilasta sai tarkoitetun kumulatiivisen Eurartesim-annoksen kaksinkertaisena. Näiden potilaiden turvallisuusprofiili ei eronnut suositellun annoksen saaneiden potilaiden profiilista eikä kenelläkään potilaista ilmoitettu olleen mitään vakavia haittavaikutuksia.

Epäillyissä yliannostustapauksissa potilaalle tulee antaa oireenmukaista ja tukevaa hoitoa tarpeen mukaan. Potilaan EKG:tä tulee seurata mahdollisen QTc-ajan pidentymisen vuoksi (ks. kohta 4.4).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: alkueläinlääkkeet, malarialääkkeet, artemisiniini ja sen johdokset, yhdistelmät,
ATC-koodi: P01BF05.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Artenimoli kykenee saavuttamaan korkean pitoisuuden loisia sisältävissä punasoluissa. Aineen endoperoksidisillan uskotaan olevan olennainen sen malariaa parantavan vaikutuksen kannalta. Sen uskotaan aikaansaavan vapaiden radikaalien aiheuttamia vaurioita loisen membraanijärjestelmissä seuraavilla tavoilla:

- estämällä *falciparum*-loisen sarkoplasmisen/endoplasmisen retikulumin kalsium-ATPaasia
- häiritsemällä mitokondriaalisten elektronien kuljetusta
- häiritsemällä loisen kuljetusproteiineja
- estämällä loisen mitokondrioiden toimintaa.

Piperakiinin tarkkaa toimintamekanismia ei tunneta, mutta todennäköisesti se vastaa rakenteeltaan hyvin samankaltaisen klorokiinin toimintamekanisimia. Klorokiini sitoutuu (potilaan hemoglobiinista johdettuun) toksiseen hemiin malarialoisen sisällä ja estää sen detoksifikaation polymerisaatiovaiheen kautta.

Piperakiini kuuluu biskinoliineihin, joiden on todettu tehoavan hyvin klorokiinille resistentteihin *Plasmodium*-kantoihin *in vitro*. Biskinoliinin kookas rakenne saattaa olla tärkeä niiden klorokiiniresistenttien kantojen vastaisen toiminnan kannalta, ja sen vaikutus saattaa perustua seuraaviin mekanismeihin:

- klorokiinia loisen ravintovakuolista vievien kuljettajaproteiinien esto
- hemin hajotusprosessin esto loisen ravintovakuolissa.

Resistenssiä piperakiinille (monoterapiana käytettynä) on raportoitu.

Eurartesimin tehoa ja turvallisuutta on arvioitu kahdessa suuressa satunnaistetussa avoimessa kliinisessä tutkimuksessa:

Tutkimus DM040010 tehtiin aasialaisilla aikuisilla ja pediatriisilla potilailla, joilla oli komplisoitumaton *P. falciparum* -malaria. Eurartesim-hoitoa verrattiin artesunaatin ja meflokiinin yhdistelmään (AS + MK). Ensisijainen päätetapahtuma oli 63. päivänä määritetty PCR-korjattu paranemisprosentti.

Tutkimus DM040011 tehtiin afrikkalaisilla pediatriisilla potilailla, joilla oli komplisoitumaton *P. falciparum* -malaria. Eurartesim-hoitoa verrattiin arteemetterin ja lumefantriinin yhdistelmään (A + L). Ensisijainen päätetapahtuma oli 28. päivänä määritetty PCR-korjattu paranemisprosentti.

Ensisijaisen päätetapahtuman tulokset mITT*-populaatioiden osalta olivat seuraavat (*modified intent to treat; mITT-populaatioiksi määriteltiin kaikki satunnaistetut potilaat, jotka saivat vähintään yhden annoksen tutkimuslääkettä, lukuun ottamatta potilaita, jotka lopettivat tutkimukseen osallistumisen tuntemattomasta syystä):

| Tutkimus | PCR-korjattu paranemisprosentti (mITT) | | | |
|---------------------|--|---------|--------|--|
| | Eurartesim | AS + MK | A + L | 95 %:n kaksipuolinen luottamusväli hoitovälille (Eurartesim - vertailulääke); p-arvo |
| 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 |

Kummankin tutkimuksen tulokset osoittivat, ettei Eurartesim ollut vertailulääkettä huonompi. Todellinen hoidon epäonnistumisprosentti alitti kummassakin tutkimuksessa WHO:n asettaman 5 %:n tehokynnyksen.

Aasialaisen ja afrikkalaisen tutkimuksen ikäryhmäkohtaiset PCR-korjatut paranemisprosentit mITT-populaatioissa olivat seuraavat:

| Tutkimus | PCR-korjattu paranemisprosentti (mITT) | | | |
|-------------------------------|--|---------|--------|--|
| | Eurartesim | AS + MK | A + L | 95 %:n kaksipuolinen luottamusväli hoitovälille (Eurartesim - vertailulääke); p-arvo |
| DM040010 (n = 1087) | | | | |
| ≤ 5 vuotta | 100,0 % | 100,0 % | - | - |
| > 5 - ≤ 12 vuotta | 98,2 % | 96,5 % | - | (-3,67, 7,09) %; 0,605 |
| > 12 - ≤ 18 vuotta | 97,3 % | 100,0 % | - | (-6,40, 0,99) %; 1,000 |
| > 18 - ≤ 64 vuotta | 96,6 % | 94,4 % | - | (-0,98, 5,30) %; 0,146 |
| DM040011 (n = 1524) | | | | |
| ≤ 1 vuotta | 91,5 % | - | 98,5 % | (-12,66, -1,32) % ⁽¹⁾ ; 0,064 |
| > 1 - ≤ 2 vuotta | 92,6 % | - | 94,6 % | (-6,76, 2,63) %; 0,413 |
| > 2 - ≤ 5 vuotta | 93,0 % | - | 94,0 % | (-4,41, 2,47) %; 0,590 |

⁽¹⁾ Tämä luottamusväli on asymptoottinen, koska tarkkaa luottamusväliä ei voitu laskea.

Eurooppalaisessa turvallisuusrekisterissä 25 ≥ 100 kg:n painoista potilasta (vaihteluväli 100–121 kg) sai neljä 320/420 mg:n PKP/artenimoli-tablettia kolmen päivän ajan. Näistä potilaista 22

todettiin vapaaksi loisista viimeisessä verinäytteen mikroskooppianalyysissa. Kolme potilasta ei päättänyt veren loisanalyysia. Kaikki potilaat paranivat kliinisesti.

5.2 Farmakokinetiikka

Artenimolin ja piperakiinin farmakokineettisiä profiileja on tutkittu eläinmalleilla ja eri ihmisryhmillä (terveillä koehenkilöillä sekä aikuisilla ja pediatriisilla potilailla).

Imeytyminen

Artenimoli imeytyy erittäin nopeasti. T_{max} -arvo kerta-annoksen ja toistettujen annosten jälkeen on noin 1–2 h. Potilailla artenimolin keskimääräinen C_{max} (CV %) ja AUC_{INF} olivat 752 (47%) ng/ml sekä 2 002 (45 %) ng/ml*h (arvot mitattiin ensimmäisen Eurartesim-annoksen jälkeen).

Artenimolin biologinen hyötyosuus on todennäköisesti suurempi malariapotilailla kuin terveillä koehenkilöillä, mahdollisesti koska malaria itsessään vaikuttaa artenimolin dispoositioon. Tämä saattaa johtua malariaan liittyvästä maksan toiminnan heikkenemisestä, joka suurentaa artenimolin biologista hyötyosuutta (ensimmäisen maksavaikutuksen heikkeneminen) vaikuttamatta artenimolin ilmeiseen eliminaation puoliintumisaikaan, joka on imeytymisnopeuden rajoittama. Terveillä miespuolisilla koehenkilöillä paasto-olosuhteissa artenimolin keskimääräinen C_{max} ja AUC_{INF} vaihtelivat väleillä 180–252 ng/ml sekä 516–684 ng/ml*h.

Systeeminen altistus artenimolille oli hieman pienempi viimeisen Eurartesim-annoksen jälkeen verrattuna ensimmäiseen annokseen (enintään 15 % pienempi). Artenimolin farmakokineettisten parametrien todettiin olevan samankaltaisia aasialaisilla ja valkoihoisilla terveillä koehenkilöillä. Artenimolille altistus viimeisenä hoitopäivänä oli suurempi naispuolisilla kuin miespuolisilla koehenkilöillä; ero oli suurimmillaan 30 %.

Artenimolille altistus suureni 43 % terveillä koehenkilöillä, kun annos annettiin runsasrasvaisen/-kalorisen aterian yhteydessä.

Piperakiini, joka on voimakkaasti lipofiilinen yhdiste, imeytyy hitaasti. Piperakiinin T_{max} -arvo ihmisillä on noin 5 h kerta-annoksen ja toistettujen annosten jälkeen. Potilailla keskimääräinen C_{max} (CV %) ja AUC_{0-24} olivat 179 (62 %) ng/ml sekä 1 679 (47 %) ng/ml*h (arvot mitattiin ensimmäisen Eurartesim-annoksen jälkeen). Hitaan eliminaation vuoksi piperakiinin plasmapitoisuus kumuloituu noin kolminkertaiseksi toistettujen annosten jälkeen. Piperakiinin farmakokineettisten parametrien todettiin olevan samankaltaisia aasialaisilla ja valkoihoisilla terveillä koehenkilöillä. Piperakiinin huippupitoisuus plasmassa Eurartesim-hoidon viimeisenä päivänä oli kuitenkin suurempi naispuolisilla koehenkilöillä; ero miespuolisiin koehenkilöihin oli 30–50 %

Piperakiinille altistus noin kolminkertaistuu terveillä koehenkilöillä, kun annos annetaan runsasrasvaisen/-kalorisen aterian yhteydessä. Tähän farmakokineettiseen vaikutukseen liittyy lisääntynyt QT-aikaa pidentävä vaikutus. Tästä syystä Eurartesim tulee antaa veden kanssa aikaisintaan 3 tunnin kuluttua viimeisen ruokailun jälkeen eikä mitään ruokaa saa syödä 3 tuntiin kunkin annoksen jälkeen (ks. kohta 4.2).

Jakautuminen

Sekä piperakiini että artenimoli sitoutuvat suuressa määrin ihmisen plasman proteiineihin. *In vitro*-tutkimuksissa saadut sitoutumisprosentit olivat 44–93 % artenimolille ja > 99 % piperakiinille. *In vitro*- ja *in vivo*-eläintutkimusten perusteella piperakiinilla ja artenimolilla on myös taipumus kumuloitua punasoluihin.

Artenimolin jakautumistilavuus ihmisillä oli pieni (0,8 l/kg; CV 35,5 %). Piperakiinin farmakokineettiset parametrit ihmisillä viittaavat suureen jakautumistilavuuteen (730 l/kg; CV 37,5 %).

Biotransformaatio

Artenimoli muuttuu pääasiassa α -artenimoli- β -glukuronidiksi (α -artenimoli-G). Ihmisen maksan mikrosomeilla tehdyt tutkimukset osoittivat arteminolin metaboloituvan UDP-glukuronosyyliitransferaasin (UGT1A9 ja UGT2B7) vaikutuksesta α -artenimoli-G:ksi ilman sytokromi P450 -välitteistä metaboliaa. Lääkkeiden väliset *in vitro* -yhteisvaikutustutkimukset osoittivat arteminolin estävän CYP1A2-entsyymiä, joten on mahdollista, että artemimoli suurentaa CYP1A2-substraattien plasmapitoisuutta (ks. kohta 4.5).

In vitro -metaboliatutkimukset osoittivat ihmisen maksasolujen metaboloivan piperakiinia (kahden tunnin inkubaation jälkeen 37 °C:ssa piperakiinista oli jäljellä noin 85 %). Piperakiinia metaboloiti pääasiassa CYP3A4 sekä vähäisemmässä määrin CYP2C9 ja CYP2C19. Piperakiinin havaittiin olevan CYP3A4:n estäjä (myös aikariippuvaisella tavalla) ja vähemmässä määrin myös CYP2C19:n estäjä. Se myös stimuloi CYP2E1:n toimintaa.

Piperakiinin metaboliittiprofiilissa ei havaittu muutoksia ihmisen maksasoluissa, kun piperakiinia inkuboitiin niissä yhdessä arteminolin kanssa. Piperakiinin päämetaboliitit olivat karboksyylihappo-pilkkoutumistuote ja mono-N-oksidoitu tuote.

Ihmisille tehdyissä tutkimuksissa piperakiinin osoitettiin olevan lievä CYP3A4-entsyymien estäjä kun taas CYP3A4:n aktiviteetin voimakkaat estäjät estivät lievästi piperakiinin metabolian aktiviteettia (ks. kohta 4.5).

Eliminaatio

Arteminolin eliminaation puoliintumisaika on noin 1 h. Keskimääräinen oraalisen annoksen puhdistuma aikuisilla malariapotilailla oli 1,34 l/h/kg. Pediatriisilla potilailla tämä puhdistuma oli hieman suurempi, mutta ero aikuisiin ei ollut merkittävä (< 20 %). Artemimoli eliminoituu metabolian (pääasiassa glukurokonjugaation) kautta. Sen puhdistuma oli hieman pienempi naispuolisilla kuin miespuolisilla terveillä koehenkilöillä. Tietoja arteminolin erittymisestä ihmisellä on vähän. Kirjallisuudessa on kuitenkin raportoitu muuttumattomien artemisiniinin johdosten erittyvän ihmisen virtsaan ja ulosteeseen merkityksettöminä määrinä.

Piperakiinin eliminaation puoliintumisaika on noin 22 vrk aikuisilla potilailla ja noin 20 vrk pediatriisilla potilailla. Keskimääräinen oraalisen annoksen puhdistuma oli aikuisilla malariapotilailla 2,09 l/h/kg ja pediatriisilla potilailla 2,43 l/h/kg. Pitkän eliminaation puoliintumisaikan vuoksi piperakiini kumuloituu toistettujen annosten jälkeen.

Eläintutkimuksissa radioaktiivisesti merkitty piperakiini poistui sapen kautta; erittyminen virtsaan oli hyvin vähäistä.

Farmakokinetiikka erityispopulaatioissa

Erityisiä farmakokineettisiä tutkimuksia maksan tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla tai iäkkäillä potilailla ei ole tehty.

Pediatriisessa farmakokineettisessä tutkimuksessa hyvin rajoittuneen otoksen perusteella arteminolin farmakokinetiikassa havaittiin vähäisiä eroja pediatristen ja aikuisryhmien välillä. Keskimääräinen puhdistuma oli hieman nopeampi pediatriisilla potilailla (1,45 l/h/kg) verrattuna aikuispotilaisiin (1,34 l/h/kg), kun taas keskimääräinen jakautumistilavuus oli pienempi pediatriisilla potilailla (0,705 l/kg) verrattuna aikuispotilaisiin (0,801 l/kg).

Sama vertailu osoitti, että piperakiinin imeytymisvakio ja terminaalinen puoliintumisaika olivat lapsilla pääosin samat kuin aikuisilla. Ilmeinen puhdistuma oli kuitenkin nopeampi pediatriisessa ryhmässä (1,30 l/h/kg; aikuisilla 1,14 l/h/kg), ja ilmeinen kokonaisjakautumistilavuus pienempi (623 l/kg; aikuisilla 730 l/kg).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Yleinen toksisuus

Kirjallisuudessa olevat tiedot piperakiinin kroonisesta toksisuudesta koirilla ja apinoilla viittaavat kohtalaiseen hepatotoksisuuteen ja lievään, korjautuvaan kokonaisleukosyytti- ja kokonaisneutrofiililukujen pienentymiseen.

Tärkeimmät ei-kliiniset turvallisuuteen liittyvät löydökset toistuvan annostelun jälkeen olivat intrasytoplasmaisen basofiilisen granulaarisen aineksen tunkeutuminen makrofageihin, mikä on yhdenmukaista fosfolipidoosin kanssa, sekä degeneratiiviset leesiot useissa elimissä ja kudoksissa. Näitä haittavaikutuksia todettiin koe-eläimillä, jotka saivat hoitoannoksia vastaavia määriä lääkettä. Siksi haitoilla voi olla kliinistä merkitystä. Ei tiedetä, ovatko nämä toksiset vaikutukset korjautuvia.

Artenimoli ja piperakiini eivät olleet genotoksisia/klastogeenisiä *in vitro*- ja *in vivo* -kokeissa.

Karsinogeenisuustutkimuksia ei ole tehty.

Artenimoli aiheuttaa alkiokuolleisuutta ja epämuodostumia rotilla ja kaneilla.

Piperakiini ei aiheuttanut epämuodostumia rotilla ja kaneilla. Perinataalista ja postnataalista kehitystä koskeneessa tutkimuksessa (segmentti III), jossa naarasrottia hoidettiin 80 mg/kg:n annoksilla, joidenkin eläinten synnytys viivästyi, mikä johti vastasyntyneiden kuolemaan. Normaalisti synnyttäneiden naaraiden eloon jääneiden jälkeläisten kehitys, käytös ja kasvu olivat normaaleja kohdussa altistuksen tai maidon kautta altistuksen jälkeen.

Lisääntymistoksisuustutkimuksia ei ole tehty artenimolin ja piperakiinin yhdistelmällä.

Keskushermostoon kohdistuva toksisuus

Artemisiniiniin johdotukset saattavat olla neurotoksisia ihmisille ja eläimille. Mahdollinen neurotoksisuus riippuu voimakkaasti artenimoliaihiolääkkeiden annoksesta, antoreitistä ja koostumuksesta. Ihmisillä suun kautta annetun artenimolin neurotoksisuutta voidaan pitää hyvin epätodennäköisenä ottaen huomioon artenimolin nopea puhdistuma sekä lyhyt altistus artenimolille (3 päivän hoito malariapotilailla). Artenimolin aiheuttamista leesioista ei ollut viitteitä spesifisissä tumakkeissa rotilla ja koirilla, edes tappavilla annoksilla.

Kardiovaskulaarinen toksisuus

Vaikutuksia verenpaineeseen sekä PR- ja QRS-aikoihin ilmeni suurilla piperakiiniannoksilla. Tärkein mahdollinen sydänvaikutus liittyi sydämen johtoratajärjestelmään.

HERG-kokeessa piperakiinin IC₅₀-arvo oli 0,15 µmol ja artenimolin 7,7 µmol. Artenimoli ja piperakiini yhdessä eivät estä hERG:tä voimakkaammin kuin yhdisteet erikseen.

Fototoksisuus

Artenimoli ei ole fototoksinen, sillä se ei absorboi alueella 290–700 nm.

Piperakiinin absorptiomaksimi on 352 nm. Koska piperakiinia on ihossa (noin 9 % pigmentoitumattomilla rotilla ja vain 3 % pigmentoituneilla rotilla), lieviä fototoksisia reaktioita (turvotusta ja punoitusta) havaittiin UV-säteilylle altistetuilla hiirillä 24 tuntia oraalisen annoksen jälkeen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Ydin

Esigelatinisoitu tärkkelys

Dekstriini

Hypromelloosi (E 464)

Kroskarmelloosinatrium

Magnesiumstearaatti (E 572)

Kalvopäällyste

Hypromelloosi (E 464)

Titaanidioksidi (E 171)

Makrogoli 400

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle ja kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Eurartesim-tabletit on pakattu PVC/PVDC/alumiini-läpipainopakkauksiin, jotka sisältävät 3 tablettia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Alfasigma S.p.A

Via Ragazzi del '99, n. 5

40133 Bologna

Italia

Puh: +39 051 6489602

Faksi: +39 051 388689

Sähköposti: antonietta.pazardjiklian@alfasigma.com

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/716/005

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 27. lokakuuta 2011

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 09 syyskuu 2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoä tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Eurartesim 320 mg/40 mg tabletti, kalvopäällysteinen.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 320 mg piperakiinitetrafosfaattia (tetrahydraattina; PKP) ja 40 mg artemimolia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti).

Valkoinen, pitkulainen, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti (pituus 16 mm, leveys 8 mm, paksuus 5,5 mm), jossa on jakouurre ja jonka toiselle puolelle on merkitty kaksi ”σ”-kirjainta.

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Eurartesim on tarkoitettu komplisoitumattoman *Plasmodium falciparum* -malarian hoitoon aikuisilla, nuorilla, lapsilla ja vähintään 6 kuukauden ikäisillä, vähintään 5 kg:n painoisilla imeväisillä.

Viralliset ohjeet malarialääkkeiden asianmukaisesta käytöstä on otettava huomioon, mukaan lukien tiedot artemimoli-/piperakiiniresistenssin esiintyvyydestä sillä maantieteellisellä alueella, jolla infektio saatiin (ks. kohta 4.4).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Eurartesim-kuuri käsittää kolme annosta, jotka tulee antaa kolmena peräkkäisenä päivänä samaan aikaan päivästä.

Annoksen tulee perustua kehonpainoon alla olevassa taulukossa esitetyn mukaisesti:

| Kehonpaino (kg) | Päiväannos (mg) | | Tabletin vahvuus ja tablettien lukumäärä annosta kohden |
|-----------------|-----------------|------------|---|
| | PKP | Artenimoli | |
| 5 - < 7 | 80 | 10 | ½ × 160 mg:n/20 mg:n tablettia |
| 7 - < 13 | 160 | 20 | 1 × 160 mg:n/20 mg:n tabletti |
| 13 - < 24 | 320 | 40 | 1 × 320 mg:n/40 mg:n tabletti |
| 24 - < 36 | 640 | 80 | 2 × 320 mg:n/40 mg:n tablettia |
| 36 - < 75 | 960 | 120 | 3 × 320 mg:n/40 mg:n tablettia |
| > 75* | 1 280 | 160 | 4 × 320 mg:n/40 mg:n tablettia |

* ks. kohta 5.1

Jos potilas oksentaa 30 minuutin sisällä Eurartesimin ottamisesta, koko annos tulee antaa uudelleen. Jos potilas oksentaa 30–60 minuutin sisällä, puolet annoksesta tulee antaa uudelleen. Eurartesimia ei saa annostella uudelleen useammin kuin kerran. Jos potilas oksentaa toisen annoksen, malariahoito tulee vaihtaa toiseen.

Jos annos unohtuu, se tulee ottaa heti muistettaessa, minkä jälkeen suositeltua kuuria tulee jatkaa loppuun asti.

Toistetusta hoitokuurista ei ole saatavilla tietoja.

Eurartesimia ei saa antaa enempää kuin kaksi kuuria 12 kuukauden sisällä (ks. kohdat 4.4 ja 5.3). Toista Eurartesim-kuuria ei tule antaa 2 kuukauden sisällä ensimmäisen kuurin päättymisestä piperakiinin pitkän eliminaation puoliintumisajan vuoksi (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Erityisryhmät

Ikäkkäät potilaat

Kliiniset tutkimukset Eurartesim-tableteilla eivät kattaneet 65-vuotiaita tai sitä vanhempia potilaita, joten annossuosituksia ei voida antaa. Varovaisuutta tulee kuitenkin noudattaa, kun valmistetta annetaan iäkkäille potilaille, ottaen huomioon mahdollinen ikääntymisen aiheuttama maksan ja munuaisten toiminnan heikkeneminen sekä sydänsairauksien mahdollisuus (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Maksan ja munuaisten vajaatoiminta

Eurartesimia ei ole arvioitu kohtalaista tai vaikeaa maksan tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla tutkimuspotilailla. Varovaisuutta on siksi noudatettava, kun Eurartesimia annetaan tällaisille potilaille (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Eurartesimin turvallisuutta ja tehoa alle 6 kuukauden ikäisten imeväisten tai alle 5 kg:n painoisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja näistä pediatrisista osajoukoista ei ole saatavilla.

Antotapa

| |
|--|
| Eurartesim tulee ottaa suun kautta veden kanssa ilman ruokaa. Jokainen annos tulee ottaa vähintään 3 tuntia edellisen aterian jälkeen. Kunkin annoksen jälkeen tulee olla syömättä vähintään 3 tuntia. |
|--|

Potilaille, jotka eivät pysty nielemään tabletteja, esim. pienille lapsille, Eurartesim voidaan murskata ja sekoittaa veteen. Suspensio tulee käyttää heti sekoittamisen jälkeen.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- WHO:n määritelmän mukainen vakava malaria
- Äkillisiä kuolemantapauksia tai synnynnäistä pitkää QTc-aikaa suvussa
- Synnynnäinen QTc-ajan pidentymä tai sairaus, jonka tiedetään pidentävän QTc-aikaa
- Aikaisemmin esiintynyt oireileva sydänarytmia tai kliinisesti merkitsevä bradykardia
- Mikä tahansa sydänarytmialle altistava sydänsairaus kuten vakava hypertensio, vasemman kammion hypertrofia (mukaan lukien hypertrofinen kardiomyopatia) tai kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, johon liittyy vasemman kammion pienentynyt ejektiofraktio
- Elektrolyyttihäiriöt, etenkin hypokalemia, hypokalsemia tai hypomagnesemia
- Sellaisten lääkevalmisteiden käyttö, joiden tiedetään pidentävän QTc-aikaa. Näitä ovat (muun muassa):
 - rytmihäiriölääkkeet (esim. amiodaroni, disopyramidi, dofetilidi, ibutilidi, prokainamidi, kinidiini, hydrokinidiini, sotaloli)
 - neuroleptit (esim. fenotiatsiinit, sertindoli, sultopridi, klooripromatsini, haloperidoli, mesoridatsiini, pimotsidi tai tioridatsiini), masennuslääkkeet
 - tietyt mikrobilääkkeet mukaan lukien seuraaviin luokkiin kuuluvat lääkevalmisteet:
 - makrolidit (esim. erytromysiini, klaritromysiini),
 - fluorokinolonit (esim. moksifloksasiini, sparfloksasiini),
 - imidatsoli- ja triatsolisienilääkkeet
 - sekä pentamidiini ja sakinaviiri)
 - tietyt ei-sedatiiviset antihistamiinit (esim. terfenadiini, astemitsoli, mitsolastiini)
 - sisapridi, droperidoli, domperidoni, bepridiili, difemaniili, probukoli, levometadyyli, metadoni, vinka-alkaloidit, arsenikkitrioksidi
- äskettäinen hoito lääkevalmisteilla, joiden tiedetään pidentävän QTc-aikaa ja jotka saattavat vielä olla jäljellä verenkierrossa kun Eurartesim-hoito aloitetaan (esim. meflokiini, halofantriini, lumefantriini, klorokiini, kiniini ja muut malarialääkkeet) niiden eliminaation puoliintumisaika huomioiden.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Eurartesimia ei tule käyttää vakavan falciparum-malarian hoitoon (ks. kohta 4.3) eikä, riittämättömän tutkimustiedon vuoksi, *Plasmodium vivax*-, *Plasmodium malariae*- tai *Plasmodium ovale* -loisen aiheuttaman malarian hoitoon.

Piperakiinin pitkä puoliintumisaika (noin 22 vrk) on otettava huomioon, jos hoidon epäonnistumisen tai uuden malariainfektion vuoksi aloitetaan hoito toisella malarialääkkeellä (ks. tämä kohta sekä kohdat 4.3 ja 4.5).

Piperakiini on lievä CYP3A4:n estäjä. Varovaisuutta suositellaan kun Eurartesim-hoitoon liitetään lääkevalmisteita, joilla on erilaisia CYP3A4:ää estäviä, indusoivia tai CYP3A4:n kanssa kilpailevia muotoja, sillä joidenkin lääkkeiden terapeuttiset ja/tai toksiset vaikutukset voivat muuttua.

Piperakiini on myös CYP3A4:n substraatti. Piperakiinin plasmapitoisuuden lievää (< 2-kertaista) nousua oli havaittavissa kun sitä annosteltiin samanaikaisesti voimakkaiden CYP3A4-estäjien kanssa, mikä aiheutti QTc-ajan pidentymiseen kohdistuvan vaikutuksen mahdollista pahenemista (ks. kohta 4.5).

Piperakiinille altistuminen saattaa myös lisääntyä kun sitä annostellaan samanaikaisesti lievien tai keskivoimakkaiden CYP3A4-estäjien (esim. suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden) kanssa. Sen vuoksi on noudatettava varovaisuutta, kun Eurartesimia annostellaan minkä tahansa CYP3A4-estäjän kanssa, ja EKG:n tarkkailua on harkittava.

Koska tiedot piperakiinin moniannoksen farmakokinetiikasta puuttuvat, minkä tahansa voimakkaan CYP3A4-estäjän annostelusta on kehoitettava luopumaan Eurartesimin aloittamisen (so. ensimmäisen annoksen) jälkeen (ks. kohdat 4.5 ja 5.2).

Eurartesimia ei tule käyttää ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana, jos muita sopivia ja tehokkaita malarialääkkeitä on saatavilla (ks. kohta 4.6).

Koska tulokset karsinogeenisuustutkimuksista puuttuvat, eikä toistetuista hoitokuureista ole kliinistä kokemusta ihmisillä, useampaa kuin kahta Eurartesim-kuuria ei pidä antaa 12 kuukauden sisällä (ks. kohdat 4.2 ja 5.3).

Vaikutukset sydämen repolarisaatioon

Eurartesimilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa suoritettiin rajoitettu määrä EKG-kokeita hoidon aikana. Nämä osoittivat QTc-ajan pidentyneen Eurartesim-hoidon yhteydessä useammin ja laajemmin vertailulääkkeisiin verrattuna (lisätietoja vertailulääkkeistä, ks. kohta 5.1). Kliinisissä tutkimuksissa esiintyneiden sydänhaittatapahtuminen analyysi osoitti, että tapahtumia raportoitiin useammin Eurartesim-hoitoa saavilla potilailla kuin potilailla, joita hoidettiin vertailumalarialääkkeillä (ks. kohta 4.8). Kahdesta Faasin III tutkimuksesta toisessa ilmoitettiin kolmella potilaalla 767:stä (0,4 %) ennen Eurartesimin kolmatta annosta olevan QTcF-aika > 500 ms kun taas vertailuryhmässä sitä ei ollut.

Eurartesimin mahdollista QTc-aikaa pidentävää vaikutusta tutkittiin terveistä koehenkilöistä koostuvissa rinnakkaisryhmissä, jotka ottivat kaikki lääkeannokset runsasrasvaisen/-kalorisen aterian (~ 1000 kilokaloria) kanssa, niukkarasvaisen/-kalorisen aterian (~ 400 kilokaloria) kanssa tai paasto-olosuhteissa. Plaseboon verrattuna suurimmat keskimääräiset QTcF-ajan pidentymiset Eurartesim-hoidon 3. päivänä vastaavissa lääkeannosolosuhteissa olivat 45,2, 35,5 ja 21,0 millisekuntia. Paasto-olosuhteissa todettu QTcF-ajan pidentyminen (21,0 msec) kesti 4–11 tuntia viimeisen, 3. päivänä annetun annoksen jälkeen, minkä jälkeen se laski lumeeseen verrattuna 11,8 millisekuntiin 24 tunnin kohdalla ja 7,5 millisekuntiin 48 tunnin kohdalla. Kellään terveistä vapaaehtoisista, jotka saivat lääkettä paasto-olosuhteissa, ei todettu pidempää QTcF-aikaa kuin 480 millisekuntia, tai yli 60 millisekunnin pidentymistä lähtötasoon verrattuna. Vähärasvaisen aterian kanssa annokset ottaneista (64 henkilöä) 3:lla oli pidempi QTcF-aika kuin 480 millisekuntia. Runsasrasvaisen aterian kanssa annokset ottaneista (64 henkilöä) 10 ylitti tämän rajan. Tutkimuspotilaista kenelläkään QTcF-arvo ei ylittänyt 500 millisekuntia missään annosteluryhmässä.

EKG-koe tulee tehdä mahdollisimman aikaisin Eurartesim-hoidon aikana ja EKG:n seuranta tulee käyttää potilailla, joilla voi olla suurempi riski saada rytmihäiriöitä QTc-ajan pidentymisen yhteydessä (ks. tämän kohdan loppuosa).

Kun se on kliinisesti asianmukaista, EKG-koetta tulee harkita kaikille potilaille ennen viimeistä kolmesta päivittäisestä annoksesta sekä noin 4-6 tunnin kuluttua viimeisestä annoksesta, sillä QTc-ajan pidentymisen riski voi olla suurimmillaan tänä aikana (ks. kohta 5.2). Yli 500 millisekunnin QTc-ajat on yhdistetty mahdollisesti hengenvaarallisten kammiotakykardioiden korostuneeseen riskiin. Näin suurta pidentymistä osoittavilla potilailla tulee sen vuoksi EKG:tä tarkkailla sitä seuraavien 24-48 tunnin aikana. Näille potilaille ei saa antaa lisää Eurartesim-annoksia, vaan heille on annettava jotakin vaihtoehtoista malariahoitoa.

Naispuolisilla ja iäkkäillä potilailla on aikuisia miespotilaita pidempi QTc-aika. Näin ollen he voivat olla herkempiä QTc-aikaa pidentävien lääkkeiden kuten Eurartesimin vaikutuksille, mikä edellyttää erityistä varovaisuutta.

Viiveellä ilmaantuva hemolyyttinen anemia

Viiveellä ilmaantuvaa hemolyyttistä anemiaa on todettu enintään yhden kuukauden kuluttua laskimonsisäistä artesunaattia ja suun kautta annettavaa artemisiinia sisältävästä yhdistelmähoidosta, myös Eurartesim-valmistetta käytettäessä. Riskitekijöitä saattavat olla nuori ikä (alle 5-vuotiaat lapset) ja aikaisempi hoito laskimonsisäisellä artesunaatilla.

Potilaita ja hoitajia tulee kehottaa tarkkaavaisuuteen hoidon jälkeisen hemolyysin merkkien ja oireiden, kuten kalpeuden, keltaisuuden, virtsan tumman värin, kuumeen, väsymyksen, hengenahdistuksen, huimauksen ja sekavuuden varalta.

Pediatriset potilaat

Erityisiä varotoimia suositellaan pienillä lapsilla oksentelun yhteydessä, sillä elektrolyyttihäiriöiden ilmaantuminen on heillä todennäköistä. Häiriöt saattavat lisätä Eurartesimin QTc-aikaa pidentävää vaikutusta (ks. kohta 4.3).

Maksan ja munuaisten vajaatoiminta

Eurartesimia ei ole arvioitu kohtalaista tai vaikeaa munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohta 4.2). Piperakiinin suurten plasmapitoisuuksien mahdollisuuden vuoksi suositellaan varovaisuutta sekä EKG:n ja veren kaliumtasojen seurantaa, jos Eurartesimia annetaan potilaille, joilla on keltatauti ja/tai kohtalainen tai vaikea munuaisten tai maksan vajaatoiminta.

Lääkeresistenssi maantieteellisen alueen mukaan

P. falciparum -loisen resistenssi lääkille saattaa vaihdella maantieteellisesti. *P. falciparum* -loisen resistenssin artemisiniineille ja/tai piperakiinille on raportoitu yleistyneen, pääasiassa Kaakkois-Aasiassa. Mikäli artemisiini- ja piperakiinihoidon jälkeinen malariainfektion uusiutuminen vahvistetaan tai sitä epäillään, potilaalle on annettava hoitoa jollakin toisella malarialääkkeellä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Eurartesim on vasta-aiheinen potilailla, jotka jo käyttävät muita lääkevalmisteita, joiden tiedetään pidentävän QTc-aikaa, sillä farmakodynaamisen, QTc-aikaan pidentävästi vaikuttavan yhteisvaikutuksen riski on olemassa (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Eurartesimilla on tehty rajoitettu määrä lääkkeiden välisiä farmakokineettisiä yhteisvaikutustutkimuksia aikuisille terveille koehenkilöille. Sen vuoksi arvio mahdollisten lääkkeiden välisten yhteisvaikutusten esiintymisestä perustuu joko *in vivo* tai *in vitro* -tutkimuksiin.

Eurartesimin vaikutus samanaikaisesti annettuihin lääkevalmisteisiin

Piperakiini metaboloituu CYP3A4-entsyymin vaikutuksesta, ja se on tämän entsyymin estäjä. Eurartesimin samanaikainen annostelu suun kautta otettavan midatsolaamin 7,5 mg:n, CYP3A4-koetinsubstraatin, kanssa aiheutti midatsolaamille ja sen metaboliiteille altistumisen lievää (\leq 2-kertaista) lisääntymistä terveille aikuisille koehenkilöille. Tämä estovaikutus ei enää ollut

ilmeistä yksi viikko Eurartesimin viimeisen annostelun jälkeen. Sen vuoksi erityistä huomiota tulee kiinnittää silloin, kun kapean terapeutin indeksin lääkevalmisteita (esim. retroviruslääkevalmisteita ja syklosporiinia) annetaan samanaikaisesti Eurartesimin kanssa.

In vitro -tutkimuksista saatujen tietojen mukaan piperakiini metaboloituu vähäisessä määrin CYP2C19-entsyymien vaikutuksesta, ja se on myös tämän entsyymien estäjä. On siis mahdollista, että piperakiini hidastaa muiden CYP2C19-substraattien, kuten omepratsolin, metaboliaa, jolloin niiden plasmapitoisuus suurenee ja toksisuus lisääntyy.

Piperakiini saattaa nopeuttaa CYP2E1-substraattien metaboliaa, jolloin substraattien kuten parasetamolien tai teofylliinin sekä enfluraani-, halotaani- ja isofluraani-anestesiakaasujen plasmapitoisuus pienenee. Pääseuraus tästä yhteisvaikutuksesta voi olla samanaikaisesti annettujen lääkevalmisteiden tehon heikkeneminen.

Artenimolin antaminen voi johtaa CYP1A2-toiminnan lievään heikentymiseen. Varovaisuutta suositellaan siksi, kun Eurartesimia annetaan samanaikaisesti CYP1A2-entsyymien metaboloimien kapean terapeutin indeksin lääkevalmisteiden, kuten teofylliinin, kanssa. On epätodennäköistä, että mahdolliset vaikutukset kestävät yli 24 tuntia viimeisestä artenimoliannoksesta.

Samanaikaisesti annettujen lääkevalmisteiden vaikutus Eurartesimiin

Piperakiini metaboloituu CYP3A4-entsyymien vaikutuksesta *in vitro*. Suun kautta otettavan klaritromysiinin (voimakas CYP3A4-estäjän koetin) kerta-annoksen samanaikainen annostelu Eurartesimin kerta-annoksen kanssa aiheutti piperakiinille altistumisen lievää (≤ 2 -kertaista) lisääntymistä terveillä koehenkilöillä. Tämä lisääntynyt altistuminen malarialääkkeiden yhdistelmälle saattaa pahentaa QTc-aikaan kohdistuvaa vaikutusta (ks. kohta 4.4). Sen vuoksi on noudatettava erityistä varovaisuutta, kun Eurartesimia annetaan potilaille, jotka jo käyttävät voimakkaita CYP3A4-estäjiä (esim. jotkut HIV-proteasiinien estäjät [atatsanaviiri, darunaviiri, indinaviiri, lopinaviiri, ritonaviiri] tai verapamiili) ja EKG-seurantaa on harkittava piperakiinin suurempien plasmapitoisuuksien riskin vuoksi (ks. kohta 4.4).

Entsyymejä indusoivat lääkevalmisteet kuten rifampisiini, karbamatsipiini, fenytoiini, fenobarbitaali ja mäkikuisma (*Hypericum perforatum*) alentavat todennäköisesti piperakiinin plasmapitoisuuksia. Myös artenimolin pitoisuudet voivat laskea.

Kun piperakiinia annettiin samanaikaisesti efavirentsin kanssa, piperakiinin pitoisuus plasmassa laski 43 %. Plasman piperakiini- ja/tai artenimolipitoisuuden alentuminen saattaa johtaa hoidon epäonnistumiseen. Siksi samanaikaista hoitoa tällaisilla lääkevalmisteilla ei suositella.

Pediatriset potilaat

Lääkkeiden yhteisvaikutustutkimuksia on tehty vain aikuisille. Yhteisvaikutusten laajuutta pediatrisilla potilailla ei tunneta. Yllä mainitut aikuisilla esiintyneet yhteisvaikutukset ja kohdassa 4.4 mainitut varoitukset on otettava huomioon pediatrisilla potilailla.

Suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet

Annosteltaessa terveille naisille Eurartesimilla oli vain minimaalinen vaikutus suun kautta otettavan ehkäisyhoidon estrogeeni/progestiini-yhdistelmään: se lisäsi etinyyliestradiolin imeytymisnopeutta (geometrisenä C_{max} :in keskiarvona ilmaistuna) noin 28 %, mutta se ei merkittävästi muuttanut etinyyliestradiolille ja levonorgestrelille altistumista, eikä se vaikuttanut ehkäisyaktiiviteettiin, mikä todettiin follikkelia stimuloivan hormonin (FSH), luteinisoivan hormonin (LH) ja progesteronin samansuuruisien plasmapitoisuuksien perusteella suun kautta annettavan ehkäisyhoidon jälkeen joko samanaikaisen Eurartesim-annostelun kanssa tai ilman Eurartesimia.

Yhteisvaikutukset ruoan kanssa

Piperakiinin imeytyminen lisääntyy rasvaisen ruoan käytön yhteydessä (ks. kohdat 4.4 ja 5.2), mikä voi vahvistaa aineen vaikutusta QTc-aikaan. Eurartesim tulee siksi ottaa ainoastaan veden kanssa kohdassa 4.2 kuvatulla tavalla. Eurartesimia ei tule ottaa greippimehun kanssa, sillä se suurentaa todennäköisesti piperakiinin pitoisuutta plasmassa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Artenimolin/piperakiinin käytöstä ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana on niukasti tietoa (n = 3).

Eläinkokeiden perusteella Eurartesimin epäillään aiheuttavan vakavia syntymävikoja, kun sitä annetaan ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana (ks. kohdat 4.4 ja 5.3). Artemisiniinin johdoksilla tehdyissä lisääntymistutkimuksissa on havaittu teratogeenisiä vaikutuksia. Vaikutusten riski oli suurempi raskauden alkuvaiheessa (ks. kohta 5.3). Piperakiini ei ollut teratogeeninen rotilla ja kaneilla.

Tämän vuoksi Eurartesimia ei pidä käyttää ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana, jos muita sopivia ja tehokkaita malarialääkkeitä on saatavilla (ks. kohta 4.4).

Laajat tiedot (yli 3 000 altistetusta raskaudesta) artemimolin/piperakiinin käytöstä toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana eivät viittaa fetaaliseen toksisuuteen. Perinataalisissa ja postnataalisissa tutkimuksissa rotilla piperakiini yhdistettiin synnytyskomplikaatioihin. Neonataalisessa kehityksessä ei kuitenkaan ilmennyt viiveitä kohdussa altistuksen tai maidon kautta altistuksen jälkeen (ks. kohta 5.3).

Näin ollen Eurartesimia voidaan käyttää toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana, jos Eurartesim sopii raskaana olevalle naiselle paremmin kuin muut artemisiinia sisältävät yhdistelmähoidot, joiden käytöstä on enemmän kokemusta (tai sulfadoksiini-pyrimetamiini).

Imetys

Tiedot eläinkokeista viittaavat siihen, että piperakiinia erittyy rintamaitoon, mutta ihmisiä koskevia tietoja ei ole. Eurartesimia ottavien naisten ei tule imettää hoidon aikana.

Hedelmällisyys

Erityisiä tietoja piperakiinin vaikutuksesta hedelmällisyyteen ei ole. Haittavaikutuksia ei kuitenkaan ole raportoitu kliinisestä käytöstä huolimatta. Lisäksi eläintutkimusten tulokset osoittavat, ettei artemimoli vaikuta niin naaraiden kuin urostenkaan hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Kliinisissä tutkimuksissa kerätyt haittavaikutustiedot viittaavat siihen, ettei Eurartesimilla ole haitallista vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn sen jälkeen, kun potilas on toipunut akuutista infektiosta.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Eurartesimin turvallisuutta on arvioitu kahdessa avoimessa vaiheen III tutkimuksessa, joihin osallistui 1 239 enintään 18-vuotiasta pediatria potilasta ja 566 yli 18-vuotiasta aikuista potilasta, joista kaikki saivat Eurartesim-hoitoa.

Satunnaistetussa tutkimuksessa, jossa 767 komplisoitumatonta *P. falciparum* -malariaa sairastavaa aikuista ja lasta altistettiin Eurartesimille, 25 %:lla koehenkilöistä katsottiin olleen haittavaikutus. Minkään yksittäisen lääkkeestä johtuvan haittavaikutuksen esiintyvyys ei ollut ≥ 5 %. Yleisimmät haittavaikutukset, joiden esiintyvyys oli $\geq 1,0$ %, olivat: päänsärky (3,9 %), pidentynyt QTc-aika EKG:ssä (3,4 %), *P. falciparum* -infektio (3,0 %), anemia (2,8 %), eosinofilia (1,7 %), alentunut

hemoglobiini (1,7 %), sinustakykardia (1,7 %), astenia (1,6 %), [alentunut] hematokriitti (1,6 %), kuume (1,5%), alentunut punasolumäärä (1,4 %). Yhteensä 6 (0,8 %) koehenkilöistä sai vakavia haittavaikutuksia tutkimuksessa.

Toisessa satunnaistetussa tutkimuksessa Eurartesimille altistettiin 1 038 iältään 0,5–5-vuotiasta lasta, ja 71 %:n heistä arvioitiin saaneen haittavaikutuksen. Seuraavien haittavaikutusten havaittu esiintyvyys oli $\geq 5,0$ %: yskä (32 %), kuume (22,4 %), influenssa (16,0 %), *P. falciparum* -infektio (14,1 %), ripuli (9,4 %), oksentelu (5,5 %) ja ruokahaluttomuus (5,2 %). Yhteensä 15 (1,5 %) koehenkilöistä sai vakavia haittavaikutuksia tutkimuksessa.

Taulukkomuotoinen luettelo haittavaikutuksista

Alla olevissa taulukoissa haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmän ja esiintyvyyden mukaan. Haittavaikutukset on kussakin esiintyvyydsluokassa lueteltu vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Esiintyvyydsluokat ovat: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Tämän kohdan taulukko koskee ainoastaan aikuisia potilaita. Vastaava pediatria potilaita koskeva taulukko on esitetty omissa kohdassaan jäljempänä.

Haittavaikutusten esiintyvyys Eurartesimilla tehtyihin klinisiin tutkimuksiin osallistuneilla aikuisilla potilailla:

| Elinjärjestelmäluokka | Hyvin yleiset | Yleiset | Melko harvinaiset |
|---|----------------------|-----------------------------------|---|
| Infektiot | | <i>P. falciparum</i> -infektio | Hengitystieinfektio Influenssa |
| Veri ja imukudos | | Anemia | |
| Aineenvaihdunta ja ravitsemus | | | Ruokahaluttomuus |
| Hermosto | | Päänsärky | Kouristukset Huimaus |
| Sydän | | Pidentynyt QTc-aika Takykardia | Sydämen johtumishäiriöt Sinusarytmia Bradykardia |
| Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina | | | Yskä |
| Ruoansulatuselimistö | | | Oksentelu Ripuli Pahoinvointi Vatsakipu |
| Maksa ja sappi | | | Hepatiitti Hepatomegalia Suurentuneet maksa-arvot |
| Iho ja ihonalainen kudos | | | Kutina |
| Luusto, lihakset ja sidekudos | | | Artralgia Myalgia |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | | Astenia Kuume | |

Valittujen haittavaikutusten kuvaus

Eurartesimin todetut haittavaikutukset olivat enimmäkseen lieviä ja suurin osa niistä oli vaarattomia. Vaikutukset kuten yskä, kuume, päänsärky *P. falciparum* -infektio, anemia, astenia, ruokahaluttomuus ja havaitut verisoluparametrien muutokset ovat yhdenmukaisia niiden vaikutusten kanssa, joita akuuttia malariaa sairastavilla potilailla odotetaan ilmenevän. Vaikutus QTc-ajan pidentymiseen todettiin 2. päivänä, ja se oli hävinnyt 7. päivään mennessä (jolloin seuraava EKG otettiin).

Pediatriiset potilaat

Haittavaikutusten esiintyvyys pediatriisilla potilailla on esitetty alla olevassa taulukossa. Suurin osa pediatriisista kokemuksista on saatu 0,5–5 vuoden ikäisiltä afrikkalaisilta lapsilta.

Haittavaikutusten esiintyvyys Eurartesimilla tehtyihin klinisiin tutkimuksiin osallistuneilla pediatriisilla potilailla:

| Elinjärjestelmäluokka | Hyvin yleiset | Yleiset | Melko harvinaiset |
|---|---|--|--|
| Infektiot | Influenssa <i>P. falciparum</i> -infektio | Hengitystieinfektio Korvainfektio | |
| Veri ja imukudos | | Trombosytopenia Leukopenia/neutro- penia Leukosytoosi, muualla luokittelematon Anemia | Trombosytomia Splenomegalia Lymfadenopatia Hypokromia |
| Aineenvaihdunta ja ravitsemus | | Ruokahaluttomuus | |
| Hermosto | | | Kouristukset Päänsärky |
| Silmät | | Konjunktiviitti | |
| Sydän | | Pidentynyt QT/QTc- aika Epäsäännöllinen sydämensyke | Sydämen johtumishäiriöt Sydämen sivuäänet |
| Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina | Yskä | | Nuha Nenäverenvuoto |
| Ruoansulatuselimistö | | Oksentelu Ripuli Vatsakipu | Suutulehdus Pahoinvointi |
| Maksa ja sappi | | | Hepatiitti Hepatomegalia Suurentuneet maksa- arvot Ikterus |
| Iho ja ihonalainen kudos | | Dermatiitti Ihottuma | Akantoosi Kutina |
| Luusto, lihakset ja sidekudos | | | Artralgia |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | Kuume | Astenia | |

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Kliinisissä tutkimuksissa yhdeksän potilasta sai tarkoitetun kumulatiivisen Eurartesim-annoksen kaksinkertaisena. Näiden potilaiden turvallisuusprofiili ei eronnut suositellun annoksen saaneiden potilaiden profiilista eikä kenelläkään potilaista ilmoitettu olleen mitään vakavia haittavaikutuksia.

Epäillyissä yliannostustapauksissa potilaalle tulee antaa oireenmukaista ja tukevaa hoitoa tarpeen mukaan. Potilaan EKG:tä tulee seurata mahdollisen QTc-ajan pidentymisen vuoksi (ks. kohta 4.4).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: alkueläinlääkkeet, malarialääkkeet, artemisiniini ja sen johdokset, yhdistelmät,
ATC-koodi: P01BF05.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Artenimoli kykenee saavuttamaan korkean pitoisuuden loisia sisältävissä punasoluissa. Aineen endoperoksidisillan uskotaan olevan olennainen sen malariaa parantavan vaikutuksen kannalta. Sen uskotaan aikaansaavan vapaiden radikaalien aiheuttamia vaurioita loisen membraanijärjestelmissä seuraavilla tavoilla:

- estämällä *falciparum*-loisen sarkoplasmisen/endoplasmisen retikulumin kalsium-ATPaasia
- häiritsemällä mitokondriaalisten elektronien kuljetusta
- häiritsemällä loisen kuljetusproteiineja
- estämällä loisen mitokondrioiden toimintaa.

Piperakiinin tarkkaa toimintamekanismia ei tunneta, mutta todennäköisesti se vastaa rakenteeltaan hyvin samankaltaisen klorokiinin toimintamekanisimia. Klorokiini sitoutuu (potilaan hemoglobiinista johdettuun) toksiseen hemiin malarialoisen sisällä ja estää sen detoksifikaation polymerisaatiovaiheen kautta.

Piperakiini kuuluu biskinioliineihin, joiden on todettu tehoavan hyvin klorokiinille resistentteihin *Plasmodium*-kantoihin *in vitro*. Biskinioliinin kookas rakenne saattaa olla tärkeä niiden klorokiiniresistenttien kantojen vastaisen toiminnan kannalta, ja sen vaikutus saattaa perustua seuraaviin mekanismeihin:

- klorokiinia loisen ravintovakuolista vievien kuljettajaproteiinien esto
- hemin hajotusprosessin esto loisen ravintovakuolissa.

Resistenssiä piperakiinille (monoterapiana käytettynä) on raportoitu.

Eurartesimin tehoa ja turvallisuutta on arvioitu kahdessa suuressa satunnaistetussa avoimessa kliinisessä tutkimuksessa:

Tutkimus DM040010 tehtiin aasialaisilla aikuisilla ja pediatriisilla potilailla, joilla oli komplisoitumaton *P. falciparum* -malaria. Eurartesim-hoitoa verrattiin artesunaatin ja meflokiinin yhdistelmään (AS + MK). Ensisijainen päätetapahtuma oli 63. päivänä määritetty PCR-korjattu paranemisprosentti.

Tutkimus DM040011 tehtiin afrikkalaisilla pediatriisilla potilailla, joilla oli komplisoitumaton *P. falciparum* -malaria. Eurartesim-hoitoa verrattiin arteemetterin ja lumefantriinin yhdistelmään (A + L). Ensisijainen päätetapahtuma oli 28. päivänä määritetty PCR-korjattu paranemisprosentti.

Ensisijaisen päätetapahtuman tulokset mITT*-populaatioiden osalta olivat seuraavat (*modified intent to treat; mITT-populaatioiksi määriteltiin kaikki satunnaistetut potilaat, jotka saivat vähintään yhden annoksen tutkimuslääkettä, lukuun ottamatta potilaita, jotka lopettivat tutkimukseen osallistumisen tuntemattomasta syystä):

| Tutkimus | PCR-korjattu paranemisprosentti (mITT) | | | |
|---------------------|--|---------|--------|--|
| | Eurartesim | AS + MK | A + L | 95 %:n kaksipuolinen luottamusväli hoitovälille (Eurartesim - vertailulääke); p-arvo |
| 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 |

Kummankin tutkimuksen tulokset osoittivat, ettei Eurartesim ollut vertailulääkettä huonompi. Todellinen hoidon epäonnistumisprosentti alitti kummassakin tutkimuksessa WHO:n asettaman 5 %:n tehokynnyksen.

Aasialaisen ja afrikkalaisen tutkimuksen ikäryhmäkohtaiset PCR-korjatut paranemisprosentit mITT-populaatioissa olivat seuraavat:

| Tutkimus | PCR-korjattu paranemisprosentti (mITT) | | | |
|-------------------------------|--|---------|--------|--|
| | Eurartesim | AS + MK | A + L | 95 %:n kaksipuolinen luottamusväli hoitovälille (Eurartesim - vertailulääke); p-arvo |
| DM040010 (n = 1087) | | | | |
| ≤ 5 vuotta | 100,0 % | 100,0 % | - | - |
| > 5 - ≤ 12 vuotta | 98,2 % | 96,5 % | - | (-3,67, 7,09) %; 0,605 |
| > 12 - ≤ 18 vuotta | 97,3 % | 100,0 % | - | (-6,40, 0,99) %; 1,000 |
| > 18 - ≤ 64 vuotta | 96,6 % | 94,4 % | - | (-0,98, 5,30) %; 0,146 |
| DM040011 (n = 1524) | | | | |
| ≤ 1 vuotta | 91,5 % | - | 98,5 % | (-12,66, -1,32) % ⁽¹⁾ ; 0,064 |
| > 1 - ≤ 2 vuotta | 92,6 % | - | 94,6 % | (-6,76, 2,63) %; 0,413 |
| > 2 - ≤ 5 vuotta | 93,0 % | - | 94,0 % | (-4,41, 2,47) %; 0,590 |

⁽¹⁾ Tämä luottamusväli on asymptoottinen, koska tarkkaa luottamusväliä ei voitu laskea.

Eurooppalaisessa turvallisuusrekisterissä $25 \geq 100$ kg:n painoista potilasta (vaihteluväli 100–121 kg) sai neljä 320/420 mg:n PKP/artenimoli-tablettia kolmen päivän ajan. Näistä potilaista 22

todettiin vapaaksi loisista viimeisessä verinäytteen mikroskooppianalyysissa. Kolme potilasta ei päättänyt veren loisanalyysia. Kaikki potilaat paranivat kliinisesti.

5.2 Farmakokinetiikka

Artenimolin ja piperakiinin farmakokineettisiä profiileja on tutkittu eläinmalleilla ja eri ihmisryhmillä (terveillä koehenkilöillä sekä aikuisilla ja pediatriisilla potilailla).

Imeytyminen

Artenimoli imeytyy erittäin nopeasti. T_{max} -arvo kerta-annoksen ja toistettujen annosten jälkeen on noin 1–2 h. Potilailla artenimolin keskimääräinen C_{max} (CV %) ja AUC_{INF} olivat 752 (47%) ng/ml sekä 2 002 (45 %) ng/ml*h (arvot mitattiin ensimmäisen Eurartesim-annoksen jälkeen).

Artenimolin biologinen hyötyosuus on todennäköisesti suurempi malariapotilailla kuin terveillä koehenkilöillä, mahdollisesti koska malaria itsessään vaikuttaa artenimolin dispoositioon. Tämä saattaa johtua malariaan liittyvästä maksan toiminnan heikkenemisestä, joka suurentaa artenimolin biologista hyötyosuutta (ensimmäisen maksavaikutuksen heikkeneminen) vaikuttamatta artenimolin ilmeiseen eliminaation puoliintumisaikaan, joka on imeytymisnopeuden rajoittama. Terveillä miespuolisilla koehenkilöillä paasto-olosuhteissa artenimolin keskimääräinen C_{max} ja AUC_{INF} vaihtelivat väleillä 180–252 ng/ml sekä 516–684 ng/ml*h.

Systeeminen altistus artenimolille oli hieman pienempi viimeisen Eurartesim-annoksen jälkeen verrattuna ensimmäiseen annokseen (enintään 15 % pienempi). Artenimolin farmakokineettisten parametrien todettiin olevan samankaltaisia aasialaisilla ja valkoihoisilla terveillä koehenkilöillä. Artenimolille altistus viimeisenä hoitopäivänä oli suurempi naispuolisilla kuin miespuolisilla koehenkilöillä; ero oli suurimmillaan 30 %.

Artenimolille altistus suureni 43 % terveillä koehenkilöillä, kun annos annettiin runsasrasvaisen/-kalorisen aterian yhteydessä.

Piperakiini, joka on voimakkaasti lipofiilinen yhdiste, imeytyy hitaasti. Piperakiinin T_{max} -arvo ihmisillä on noin 5 h kerta-annoksen ja toistettujen annosten jälkeen. Potilailla keskimääräinen C_{max} (CV %) ja AUC_{0-24} olivat 179 (62 %) ng/ml sekä 1 679 (47 %) ng/ml*h (arvot mitattiin ensimmäisen Eurartesim-annoksen jälkeen). Hitaan eliminaation vuoksi piperakiinin plasmapitoisuus kumuloituu noin kolminkertaiseksi toistettujen annosten jälkeen. Piperakiinin farmakokineettisten parametrien todettiin olevan samankaltaisia aasialaisilla ja valkoihoisilla terveillä koehenkilöillä. Piperakiinin huippupitoisuus plasmassa Eurartesim-hoidon viimeisenä päivänä oli kuitenkin suurempi naispuolisilla koehenkilöillä; ero miespuolisiin koehenkilöihin oli 30–50 %.

Piperakiinille altistus noin kolminkertaistuu terveillä koehenkilöillä, kun annos annetaan runsasrasvaisen/-kalorisen aterian yhteydessä. Tähän farmakokineettiseen vaikutukseen liittyy lisääntynyt QT-aikaa pidentävä vaikutus. Tästä syystä Eurartesim tulee antaa veden kanssa aikaisintaan 3 tunnin kuluttua viimeisen ruokailun jälkeen eikä mitään ruokaa saa syödä 3 tuntiin kunkin annoksen jälkeen (ks. kohta 4.2).

Jakautuminen

Sekä piperakiini että artenimoli sitoutuvat suuressa määrin ihmisen plasman proteiineihin. *In vitro*-tutkimuksissa saadut sitoutumisprosentit olivat 44–93 % artenimolille ja > 99 % piperakiinille. *In vitro*- ja *in vivo*-eläintutkimusten perusteella piperakiinilla ja artenimolilla on myös taipumus kumuloitua punasoluihin.

Artenimolin jakautumistilavuus ihmisillä oli pieni (0,8 l/kg; CV 35,5 %). Piperakiinin farmakokineettiset parametrit ihmisillä viittaavat suureen jakautumistilavuuteen (730 l/kg; CV 37,5 %).

Biotransformaatio

Artenimoli muuttuu pääasiassa α -artenimoli- β -glukuronidiksi (α -artenimoli-G). Ihmisen maksan mikrosomeilla tehdyt tutkimukset osoittivat artemimolin metaboloituvan UDP-glukuronosyyli transferaasin (UGT1A9 ja UGT2B7) vaikutuksesta α -artenimoli-G:ksi ilman sytokromi P450 -välitteistä metaboliaa. Lääkkeiden väliset *in vitro* -yhteisvaikutustutkimukset osoittivat artemimolin estävän CYP1A2-entsyymiä, joten on mahdollista, että artemimoli suurentaa CYP1A2-substraattien plasmapitoisuutta (ks. kohta 4.5).

In vitro -metaboliatutkimukset osoittivat ihmisen maksasolujen metaboloivan piperakiinia (kahden tunnin inkubaation jälkeen 37 °C:ssa piperakiinista oli jäljellä noin 85 %). Piperakiinia metaboloiti pääasiassa CYP3A4 sekä vähäisemmässä määrin CYP2C9 ja CYP2C19. Piperakiinin havaittiin olevan CYP3A4:n estäjä (myös aikariippuvaisella tavalla) ja vähemmässä määrin myös CYP2C19:n estäjä. Se myös stimuloi CYP2E1:n toimintaa.

Piperakiinin metaboliittiprofiilissa ei havaittu muutoksia ihmisen maksasoluissa, kun piperakiinia inkuboitin niissä yhdessä artemimolin kanssa. Piperakiinin päämetaboliitit olivat karboksyylihapo-pilkkoutumistuote ja mono-N-oksidoitu tuote.

Ihmisille tehdyissä tutkimuksissa piperakiinin osoitettiin olevan lievä CYP3A4-entsyymien estäjä kun taas CYP3A4:n aktiiviteetin voimakkaat estäjät estivät lievästi piperakiinin metabolian aktiiviteettia (ks. kohta 4.5).

Eliminaatio

Artemimolin eliminaation puoliintumisaika on noin 1 h. Keskimääräinen oraalisen annoksen puhdistuma aikuisilla malariapotilailla oli 1,34 l/h/kg. Pediatriassa potilailla tämä puhdistuma oli hieman suurempi, mutta ero aikuisiin ei ollut merkittävä (< 20 %). Artemimoli eliminoituu metabolian (pääasiassa glukurokonjugaation) kautta. Sen puhdistuma oli hieman pienempi naispuolisilla kuin miespuolisilla terveillä koehenkilöillä. Tietoja artemimolin erittymisestä ihmisellä on vähän. Kirjallisuudessa on kuitenkin raportoitu muuttumattomien artemisiniinin johdosten erittyvän ihmisen virtsaan ja ulosteeseen merkityksettöminä määrinä.

Piperakiinin eliminaation puoliintumisaika on noin 22 vrk aikuisilla potilailla ja noin 20 vrk pediatriassa potilailla. Keskimääräinen oraalisen annoksen puhdistuma oli aikuisilla malariapotilailla 2,09 l/h/kg ja pediatriassa potilailla 2,43 l/h/kg. Pitkän eliminaation puoliintumisajan vuoksi piperakiini kumuloituu toistettujen annosten jälkeen.

Eläintutkimuksissa radioaktiivisesti merkitty piperakiini poistui sapen kautta; erittyminen virtsaan oli hyvin vähäistä.

Farmakokinetiikka erityispopulaatioissa

Erityisiä farmakokineettisiä tutkimuksia maksan tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla tai iäkkäillä potilailla ei ole tehty.

Pediatriassa farmakokineettisessä tutkimuksessa hyvin rajoittuneen otoksen perusteella artemimolin farmakokinetiikassa havaittiin vähäisiä eroja pediatrien ja aikuisryhmien välillä. Keskimääräinen puhdistuma oli hieman nopeampi pediatriassa potilailla (1,45 l/h/kg) verrattuna aikuispotilaisiin (1,34 l/h/kg), kun taas keskimääräinen jakautumistilavuus oli pienempi pediatriassa potilailla (0,705 l/kg) verrattuna aikuispotilaisiin (0,801 l/kg).

Sama vertailu osoitti, että piperakiinin imeytymisvakio ja terminaalinen puoliintumisaika olivat lapsilla pääosin samat kuin aikuisilla. Ilmeinen puhdistuma oli kuitenkin nopeampi pediatriassa

ryhmässä (1,30 l/h/kg; aikuisilla 1,14 l/k/kg), ja ilmeinen kokonaisjakautumistilavuus pienempi (623 l/kg; aikuisilla 730 l/kg).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Yleinen toksisuus

Kirjallisuudessa olevat tiedot piperakiinin kroonisesta toksisuudesta koirilla ja apinoilla viittaavat kohtalaiseen hepatotoksisuuteen ja lievään, korjautuvaan kokonaisleukosyytti- ja kokonaisneutrofiililukujen pienentymiseen.

Tärkeimmät ei-kliiniset turvallisuuteen liittyvät löydökset toistuvan annostelun jälkeen olivat intrasytoplasmisen basofiilisen granulaarisen aineksen tunkeutuminen makrofageihin, mikä on yhdenmukaista fosfolipidoosin kanssa, sekä degeneratiiviset leesiot useissa elimissä ja kudoksissa. Näitä haittavaikutuksia todettiin koe-eläimillä, jotka saivat hoitoannoksia vastaavia määriä lääkettä. Siksi haitoilla voi olla kliinistä merkitystä. Ei tiedetä, ovatko nämä toksiset vaikutukset korjautuvia.

Artenimoli ja piperakiini eivät olleet genotoksisia/klastogeenisiä *in vitro*- ja *in vivo* -kokeissa.

Karsinogeenisuustutkimuksia ei ole tehty.

Artenimoli aiheuttaa alkiokuolleisuutta ja epämuodostumia rotilla ja kaneilla.

Piperakiini ei aiheuttanut epämuodostumia rotilla ja kaneilla. Perinataalista ja postnataalista kehitystä koskeneessa tutkimuksessa (segmentti III), jossa naarasrottia hoidettiin 80 mg/kg:n annoksilla, joidenkin eläinten synnytys viivästy, mikä johti vastasyntyneiden kuolemaan. Normaalisti synnyttäneiden naaraiden eloon jääneiden jälkeläisten kehitys, käytös ja kasvu olivat normaaleja kohdussa altistuksen tai maidon kautta altistuksen jälkeen.

Lisääntymistoksisuustutkimuksia ei ole tehty artemimolin ja piperakiinin yhdistelmällä.

Keskushermostoon kohdistuva toksisuus

Artemisiniinin johdokset saattavat olla neurotoksisia ihmisille ja eläimille. Mahdollinen neurotoksisuus riippuu voimakkaasti artemimoliaihiolääkkeiden annoksesta, antoreitistä ja koostumuksesta. Ihmisillä suun kautta annetun artemimolin neurotoksisuutta voidaan pitää hyvin epätodennäköisenä ottaen huomioon artemimolin nopea puhdistuma sekä lyhyt altistus artemimolille (3 päivän hoito malariapotilailla). Artemimolin aiheuttamista leesioista ei ollut viitteitä spesifisissä tumakkeissa rotilla ja koirilla, edes tappavilla annoksilla.

Kardiovaskulaarinen toksisuus

Vaikutuksia verenpaineeseen sekä PR- ja QRS-aikoihin ilmeni suurilla piperakiiniannoksilla. Tärkein mahdollinen sydänvaikutus liittyi sydämen johtoratajärjestelmään.

HERG-kokeessa piperakiinin IC₅₀-arvo oli 0,15 µmol ja artemimolin 7,7 µmol. Artemimoli ja piperakiini yhdessä eivät estä hERG:tä voimakkaammin kuin yhdisteet erikseen.

Fototoksisuus

Artemimoli ei ole fototoksinen, sillä se ei absorboi alueella 290–700 nm.

Piperakiinin absorptiomaksimi on 352 nm. Koska piperakiinia on ihossa (noin 9 % pigmentoitumattomilla rotilla ja vain 3 % pigmentoituneilla rotilla), lieviä fototoksisia reaktioita (turvotusta ja punoitusta) havaittiin UV-säteilylle altistetuilla hiirillä 24 tuntia oraalisen annoksen jälkeen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Ydin

Esigelatinisoitu tärkkelys
Dekstriini
Hypromelloosi (E 464)
Kroskarmelloosinatrium
Magnesiumstearaatti (E 572)

Kalvopäällyste

Hypromelloosi (E 464)
Titaanidioksidi (E 171)
Makrogoli 400

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle ja kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Eurartesim-tabletit on pakattu PVC/PVDC/alumiini-läpipainopakkauksiin, jotka sisältävät 3, 6, 9, 12, 270 tai 300 tablettia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

Puh: +39 051 6489602
Faksi: +39 051 388689
Sähköposti: antonietta.pazardjiklian@alfasigma.com

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/716/001
EU/1/11/716/002
EU/1/11/716/003
EU/1/11/716/004
EU/1/11/716/006
EU/1/11/716/007

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 27. lokakuuta 2011
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 09 syyskuu 2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu/>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta veloitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

Jos määräaikaisen turvallisuuskatsauksen toimittaminen ja riskinhallintasuunnitelman päivitys osuvat samaan aikaan, ne voidaan toimittaa samanaikaisesti.

- **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Myyntiluvan haltijan tulee varmistaa, että kaikille niille lääkäreille, joiden odotetaan määräävän Eurartesimia, toimitetaan terveydenhuollon ammattilaisille tarkoitettu koulutuspaketti, joka sisältää seuraavat:

- Valmisteyhtenveto
- Pakkausseloste
- Lääkärin tiedote, joka sisältää *Käytön vasta-aiheet ja luettelo lääkkeistä, joiden käyttö samanaikaisesti on vasta-aiheista*

Lääkärin tiedotteen tulee sisältää seuraavat avaintiedot:

- Eurartesim voi pitkittää QTc-aikaa, mikä saattaa aiheuttaa mahdollisesti kuolemaan johtavan rytmihäiriön.
- Piperakiinin imeytyminen lisääntyy ruoan yhteydessä, ja sen vuoksi QTc-ajan pitkittymisen riskin vähentämiseksi potilaita tulee kehottaa ottamaan tabletit veden kanssa ilman ruokaa vähintään kolmen tunnin kuluttua viimeisestä ruokailusta. Mitään ruokaa ei saa syödä 3 tunnin kuluessa kunkin annoksen ottamisen jälkeen.
- Eurartesim on vasta-aiheinen potilaille, joilla on vakava malaria maailman terveysjärjestön (WHO) määräyksen mukaisesti, sekä potilaille, joiden anemneesissa on kliinisiä sairauksia, jotka saattavat aiheuttaa QTc-ajan pitkittymistä, samoin potilaille, jotka ottavat tunnetusti QTc-aikaa pidentäviä lääkkeitä.
- EKG-seurannan suositukset.
- *'Käytön vasta-aiheet ja luettelo lääkkeitä, joiden käyttö samanaikaisesti on vasta-aiheista'* -julkaisun tarkoitus ja käyttö.
- Teratogeenisuuden riski on olemassa, ja siksi Eurartesimia ei saa käyttää ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana tilanteissa, joissa muita asianmukaisia ja tehokkaita malarialääkkeitä on saatavissa.
- Potilaiden informoimisen välttämättömyys Eurartesim-hoitoon liittyvistä tärkeistä riskeistä ja lääkkeen käyttöön liittyvistä asianmukaisista varotoimenpiteistä.
- Potilaita tulee kehottaa ottamaan yhteyttä lääkäriinsä haittavaikutusten ilmaantuessa ja lääkärin/apteekkihenkilökunnan tulee raportoida Eurartesimin aiheuttamat epäillyt haittavaikutukset sekä erityisesti ne haittavaikutukset, jotka liittyvät QT-ajan pidentymiseen.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Eurartesim 160 mg/20 mg tabletti, kalvopäällysteinen
piperakiinitetrafosfaatti/artenimoli

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 160 mg piperakiinitetrafosfaattia (tetrahydraattina) ja 20 mg artenimolia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti, kalvopäällysteinen
3 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Ota vähintään 3 tuntia ennen tai jälkeen ruokailun.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle ja kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/716/005 3 tabletti, kalvopäällysteinen

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Eurartesim

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunniste

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC: {numero} [tuotekoodi]

SN: {numero} [sarjanumero]

NN: {numero} [lääkkeen kansallinen korvaus- tai muu tunnistenumero]

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Eurartesim 160 mg/20 mg tabletti
piperakiinitetrafosfaatti/artenimoli

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Alfasigma S.p.A

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

4. ERÄNUMERO

Erä

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Eurartesim 320 mg/40 mg tabletti, kalvopäällysteinen
piperakiinitetrafosfaatti/artenimoli

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 320 mg piperakiinitetrafosfaattia (tetrahydraattina) ja 40 mg artenimolia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Tabletti, kalvopäällysteinen 3 tablettia
Tabletti, kalvopäällysteinen 6 tablettia
Tabletti, kalvopäällysteinen 9 tablettia
Tabletti, kalvopäällysteinen 12 tablettia
Tabletti, kalvopäällysteinen 270 tablettia
Tabletti, kalvopäällysteinen 300 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Ota vähintään 3 tuntia ennen tai jälkeen ruokailun.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle ja kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/716/001 3 tabletti, kalvopäällysteinen
EU/1/11/716/002 6 tabletti, kalvopäällysteinen
EU/1/11/716/003 9 tabletti, kalvopäällysteinen
EU/1/11/716/004 12 tabletti, kalvopäällysteinen
EU/1/11/716/006 270 tabletti, kalvopäällysteinen
EU/1/11/716/007 300 tabletti, kalvopäällysteinen

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Eurartesim

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteiden

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC: {numero} [tuotekoodi]

SN: {numero} [sarjanumero]

NN: {numero} [lääkkeen kansallinen korvaus- tai muu tunnistenumero]

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Eurartesim 320 mg/40 mg tabletti
piperakiinitetrafosfaatti/artenimoli

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Alfasigma S.p.A

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

4. ERÄNUMERO

Erä

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Eurartesim 160 mg/20 mg tabletti, kalvopäällysteinen Piperakiinitetrafosfaatti/artenimoli

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Eurartesim on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat tai lapsesi ottaa Eurartesimia
3. Miten Eurartesimia otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Eurartesimin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Eurartesim on ja mihin sitä käytetään

Eurartesimin sisältämät vaikuttavat aineet ovat piperakiinitetrafosfaatti ja artenimoli. Eurartesimia käytetään komplisoitumattoman malarian hoitoon kun suun kautta otettava lääke on asianmukaista.

Malarian aiheuttaa *Plasmodium*-loisen aiheuttama infektio, joka leviää tartunnan saaneen hyttysen pureman välityksellä. *Plasmodium*-loisia on eri tyyppisiä. Eurartesim tappaa *Plasmodium falciparum* -loisen.

Tätä lääkettä voivat ottaa aikuiset, nuoret, lapset ja yli 6 kuukauden ikäiset imeväiset, jotka painavat vähintään 5 kg.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat tai lapsesi ottaa Eurartesimia

Älä ota tai anna lapsellesi Eurartesimia:

- jos olet tai lapsesi on allerginen vaikuttaville aineille, piperakiinitetrafosfaatille tai artenimolille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6);
- jos sinulla tai lapsellasi on vakava malariainfektio, joka on vaikuttanut kehonosiin kuten aivoihin, keuhkoihin tai munuaisiin;
- jos sinulla tai lapsellasi on jokin sydämen toiminnan häiriö, kuten muutoksia sydämen rytmisissä tai lyöntinopeudessa, tai jokin sydänsairaus;
- jos tiedät jonkun suvussasi (vanhempi, isovanhempi tai sisarus) kuolleen äkillisesti sydänsairauden takia tai jos jollain suvussasi on ollut synnynnäinen sydänsairaus;
- jos sinulla tai lapsellasi on muutoksia kehon suolojen tasapainossa (elektrolyyttitasapainon häiriöitä);
- jos otat tai jos lapsesi ottaa muita lääkkeitä, jotka voivat vaikuttaa sydänrytmiin, esim.:
 - kinidiini, disopyramidi, prokainamidi, amiodaroni, dofetilidi, ibutilidi, hydrokinidiini tai sotaloli;

- masennuksen hoitoon käytettävät lääkkeet, esim. amitriptyliini, fluoksetiini tai sertraliini;
- mielenterveysongelmien hoitoon käytettävät lääkkeet, kuten fenotiatsiimit, sertindoli, sultopridi, klooripromatsini, haloperidoli, mesoridatsiini, pimotsidi tai tioridatsiini;
- infektioiden hoitoon käytettävät lääkkeet. Näitä ovat muutamia bakteeri-infektioiden hoitoon käytettävät lääketypit (makrolidit [kuten erytromysiini tai klaritromysiini] ja fluorokinolonit [kuten moksifloksasiini ja sparfloksasiini]) ja sieni-infektioiden hoitoon käytettävät lääketypit (mukaan lukien flukonatsoli ja imidatsoli) sekä pentamidiini (käytetään tiettyntyyppisen keuhkokuumeen hoitoon) ja sakinaviiri (käytetään HIV:n hoitoon);
- allergioiden ja tulehdusten hoitoon käytettävät antihistamiinit, kuten terfenadiini, astemitsoli tai mitsolastiini;
- tietyt vatsavaivojen hoitoon käytettävät lääkkeet, kuten sisapridi, domperidoni ja droperidoli;
- muut lääkkeet, kuten vinka-alkaloidit ja arsenikkitrioksidi (käytetään tiettyjen syöpien hoitoon), bepridili (käytetään rasisurintakivun hoitoon), difemaniili (käytetään mahavaivojen hoitoon), levometadyyli ja metadoni (käytetään huumeriippuvuuden hoitoon) sekä probukoli (käytetään korkeiden kolesteroliarvojen hoitoon).
- jos olet äskettäin ottanut tai jos lapsellesi on äskettäin (esimerkiksi viimeisen kuukauden sisällä) annettu jotakin seuraavista lääkkeistä malarian hoitoon tai ehkäisyyn: meflokiini, halofantriini, lumefantriini, klorokiini tai kiniini.

Jos jokin edellä mainituista koskee lastasi, tai olet epävarma, kerro siitä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle ennen Eurartesimin antamista.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat tai annat tätä lääkettä:

- jos sinulla tai lapsellasi on maksa- tai munuaisvaivoja;
- jos sinulla tai lapsellasi on malaraiinfektio, jonka aiheuttaja on jokin muu loinen kuin *Plasmodium falciparum*;
- jos otat tai olet ottanut tai lapsesi ottaa tai on ottanut muita lääkkeitä malarian hoitoon (muuta kuin yllä mainittuja);
- jos olet ensimmäisellä raskauskolmanneksella tai imetät (ks. alla);
- jos olet tai lapsesi on nainen/tyttö, jos olet iäkäs (yli 65 vuotta) tai jos oksentelet tai lapsesi oksentelee;
- jos otat tai lapsesi ottaa tiettyjä lääkkeitä, jotka voivat aiheuttaa aineenvaihdunnallisia yhteisvaikutuksia. Esimerkkejä näistä lääkkeistä on kohdassa ”Muut lääkevalmisteet ja Eurartesim”;
- jos malaraiinfektio uusiutuu toistuvasti tai ei parane Eurartesim-hoidon jälkeen. Tällöin lääkäri saattaa määrätä toista lääkettä.

Jos olet epävarma minkä tahansa edellä mainitun suhteen, kysy lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta.

Lapset

Tätä lääkettä ei saa antaa alle 6 kuukauden ikäisille eikä alle 5 kg:n painoisille lapsille.

Muut lääkevalmisteet ja Eurartesim

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos sinä tai lapsesi parhaillaan käytätte tai olette äskettäin käyttäneet tai saatatte käyttää muita lääkkeitä. Jotkut lääkkeet voivat muuttaa Eurartesimin vaikutusta ja lääkärisi saattaa päättää, ettei Eurartesim ole sopiva hoito tai että ylimääräisiä tarkastuksia tarvitaan sinä aikana, kun käytät tai lapsesi käyttää lääkkeitä, jotka voivat aikaansaada yhteisvaikutuksia. Tällaisia lääkkeitä ovat esimerkiksi (useiden muiden lisäksi):

- tietyt korkean veren kolesterolin hoitoon käytettävät lääkkeet (esim. atorvastatiini, lovastatiini, simvastatiini);

- korkean verenpaineen ja sydänvaivojen hoitoon käytettävät lääkkeet (esim. diltiatseemi, nifedipiini, nitrendipiini, verapamiili, felodipiini, amlodipiini);
- tietyt HIV:n hoitoon käytettävät lääkkeet (antiretroviraaliset lääkkeet): HIV-proteaasin estäjät (esim. atatsanaviiri, darunaviiri, indinaviiri, lopinaviiri, ritonaviiri), non-nukleosidikäänteiskopioijaentsyymien estäjät (esim. efavirensi, nevirapiini);
- tietyt mikrobi-infektioiden hoitoon käytettävät lääkkeet (esim. telitromysiini, rifampisiini, dapsoni);
- unilääkkeet: bentsodiatsepiinit (esim. midatsolami, triatsolami, diatsepami, alpratsolami, tsaleploni, tsolpidemi);
- epileptisten kohtausten ehkäisyyn/hoitoon käytettävät lääkkeet: barbituraatit (esim. fenobarbitaali, karbamatsepiini ja fenytoiini);
- elinsiirtojen jälkeen sekä autoimmuunisairauksissa käytettävät lääkkeet (esim. syklosporiini, takrolimuusi);
- sukupuolihormonit, myös hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden sisältämät (esim. gestodeeni, progesteroni, estradioli, testosteroni);
- glukokortikoidit (hydrokortisoni, deksametasoni);
- omepratsoli (käytetään mahan liikkaisuuteen liittyvien sairauksien hoitoon);
- parasetamoli (käytetään kivun ja kuumeen hoitoon);
- teofylliini (käytetään keuhkoputkien ilmanvirtauksen parantamiseen);
- nefatsodoni (käytetään masennuksen hoitoon);
- aprepitantti (käytetään pahoinvoinnin hoitoon);
- tietyt nukutusaineena käytettävät kaasut (kuten enfluraani, halotaani ja isofluraani)

Eurartesim ruuan ja juoman kanssa

Eurartesim-tabletteja tulee ottaa pelkän veden kanssa.

Eurartesimia ei tule ottaa greippimehun kanssa mahdollisten yhteisvaikutusten takia.

Raskaus ja imetys

Kerro lääkärille, jos olet ensimmäisellä raskauskolmanneksella, epäilet olevasi raskaana tai tulevasi raskaaksi tai jos imetät. Eläinkokeiden perusteella Eurartesimin epäillään vahingoittavan syntymätöntä lasta, kun sitä käytetään kolmen ensimmäisen raskauskuukauden aikana. Siksi Eurartesimia ei pidä käyttää ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana, jos lääkäri voi määrätä sinulle vaihtoehtoista lääkettä. Jos saat tietää olevasi raskaana yhden kuukauden sisällä siitä, kun olet aloittanut Eurartesimin ottamisen, kerro asiasta lääkärille. Raskaana olevien naisten altistuminen toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana ei aiheuttanut haittaa syntymättömille lapsille. Jos Eurartesim sopii raskaana olevalle naiselle paremmin kuin muut artemisiinia sisältävät yhdistelmähoidot, joiden käytöstä on enemmän kokemusta (tai sulfadoksiini-pyrimetamiini), Eurartesimia voidaan käyttää toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana.

Sinun ei tule imettää sinä aikana, kun saat tätä lääkettä, sillä lääkettä voi kulkeutua rintamaidon kautta lapseen.

Jos otat folaattilisää sikiön hermostoputken sulkeutumishäiriön ehkäisyyn, voit jatkaa lisän ottamista Eurartesim-hoidon aikana.

Kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä raskauden tai imetyksen aikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Voit ajaa ja käyttää koneita Eurartesimin ottamisen jälkeen sen jälkeen, kun sairautesi on parantunut.

3. Miten Eurartesimia otetaan

Ota Eurartesimia juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Tämä lääke tulee ottaa tyhjiin mahaan. Jokainen annos tulee ottaa aikaisintaan 3 tunnin kuluttua syömisestä, eikä Eurartesim-annoksen jälkeen saa syödä mitään 3 tuntiin. Vettä saa juoda milloin tahansa.

Jos tabletit ovat vaikeita niellä, voit murskata ne ja sekoittaa veteen. Juo veteen sekoitettu lääke heti.

Eurartesim-kuuri kestää kolme peräkkäistä päivää. Ota kunakin päivänä yksi annos. Annos tulee ottaa suurin piirtein samaan aikaan jokaisena kolmena päivänä.

Päiväannos riippuu **potilaan kehonpainosta**. Lääkäri on määrännyt sinun tai lapsesi painon mukaan sopivan annoksen seuraavasti:

| Kehonpaino (kg) | Päiväannos (mg) | Tablettien lukumäärä yhteensä |
|------------------------|--|--------------------------------------|
| 5 - alle 7 | Puoli 160 mg/20 mg -tablettia päivässä | 1,5 tablettia |
| 7 - alle 13 | Yksi 160 mg/20 mg -tabletti päivässä | 3 tablettia |
| 13 - alle 24 | Yksi 320 mg/40 mg -tabletti päivässä | 3 tablettia |
| 24 - alle 36 | Kaksi 320 mg/40 mg -tablettia päivässä | 6 tablettia |
| 36 - alle 75 | Kolme 320 mg/40 mg -tablettia päivässä | 9 tablettia |
| Yli 75 | Neljä 320 mg/40 mg -tablettia päivässä | 12 tablettia |

Oksentaminen lääkkeen oton jälkeen

Jos oksentaminen tapahtuu:

- 30 minuutin sisällä Eurartesimin ottamisesta, koko annos on otettava uudelleen.
- 31–60 minuutin sisällä Eurartesimin ottamisesta, puolet annoksesta on otettava uudelleen.

Jos oksennat tai lapsesi oksentaa myös toisen annoksen, älä ota tai anna lapsellesi enää uutta annosta. Ota kiireellisesti yhteys lääkäriin malarian hoitamiseksi jollakin muulla lääkkeellä.

Lääkkeen otto malariainfektion uusiutuessa

- Jos saat tai lapsesi saa uuden malariakohtauksen, voit ottaa toisen Eurartesim-hoitokuurin yhden vuoden kuluessa, jos lääkäri katsoo sen olevan asianmukaista. Yhden vuoden aikana ei saa ottaa enempää kuin kaksi hoitokuuria. Käännä infektion uusiutuessa lääkärin puoleen. Toista Eurartesim-kuuria ei tule ottaa 2 kuukauden sisällä ensimmäisestä kuurista.
- Jos saat tai lapsesi saa yli kaksi infektiota vuoden sisällä, lääkäri määrää jotakin vaihtoehtoisia hoitoa.

Jos otat tai lapsesi ottaa enemmän Eurartesim-tabletteja kuin sinun tai hänen pitäisi

Jos otat tai lapsesi ottaa enemmän kuin suositellun annoksen, kerro siitä lääkärille. Lääkäri saattaa suositella lapsesi tai itsesi erityistä tarkkailua, sillä suositusta korkeammilla annoksilla voi olla vakava ei-toivottu vaikutus sydämeen (ks. myös kohta 4).

Jos unohtat tai lapsesi unohtaa ottaa Eurartesimia

Jos Eurartesimin toisen annoksen ottaminen oikeaan aikaan unohtuu, annos tulee ottaa heti muistettaessa. Kolmas (viimeinen) annos otetaan noin 24 tunnin kuluttua toisesta annoksesta. Jos unohtat tai lapsesi unohtaa ottaa kolmannen (viimeisen) annoksen oikeaan aikaan, annos tulee ottaa heti muistettaessa. Enempää kuin yksi annos ei koskaan tule ottaa samana päivänä unohtuneen annoksen korvaamiseksi.

Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Jos lopetat tai lapsesi lopettaa Eurartesimin oton

Jotta lääke toimisi tehokkaasti, sinun tai lapsesi tulee ottaa tabletit ohjeiden mukaan ja 3-päiväistä hoitokuuria tulee jatkaa loppuun asti. Jos sinä et tai lapsesi ei kykene tähän, kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Useimmat haittavaikutukset eivät ole vakavia, ja ne häviävät yleensä muutaman päivän tai viikon kuluessa hoidon jälkeen.

Jos lapsellasi ilmenee ihottumaa tai kasvojen, huulten, kielen tai nielun turvotusta, johon liittyy nielemis- tai hengitysvaikeuksia, kyseessä saattaa olla allerginen reaktio. Ota silloin välittömästi yhteys lääkäriin tai hakeudu välittömästi lähimmän sairaalan ensiapupoliklinikalle. Ota tämä pakkausseloste mukaasi.

QT-ajan pidentymiseksi kutsuttu sydänongelma saattaa ilmaantua Eurartesimia otettaessa ja muutaman päivän kuluessa viimeisen annoksen jälkeen. Se voi aiheuttaa hengenvaarallisen sydänrytmin häiriön.

Lääkäri saattaa mitata sydämen sähkökäyrän (elektrokardiogrammi eli EKG-koe) hoidon aikana ja viimeisen annoksen antamisen jälkeen. Lääkäri ilmoittaa, milloin kokeet tehdään. Jos huomaat mitä tahansa muutoksia sydämensykkeessä tai sinulla tai lapsellasi on oireita (esim. sydämen tykytyksiä tai epäsäännöllinen sydämensyke), sinun pitää ottaa yhteys lääkäriin mahdollisimman nopeasti ja ennen kuin on aika antaa seuraava annos.

Joskus malariahoidon saamisen jälkeen voi ilmetä punasoluihin liittyvä ongelma, jota kutsutaan hemolyyttiseksi anemiaksi. Ota heti yhteys lääkäriin, jos sinulle tai lapsellesi kehittyy yksi tai useampi seuraavista oireista Eurartesim-hoidon jälkeen: ihon kalpeus, yleinen voimattomuus, päänsärky, hengenahdistus ja nopea sydämensyke etenkin liikunnan yhteydessä, sekavuus, huimaus tai virtsan tumma väri.

Haittavaikutukset aikuisilla

Yleiset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä)

Anemia, päänsärky, sydänrytmin häiriöt (EKG-muutokset tai havaittava epätavallisen nopea sydämensyke tai sydämentykytys), kuume, yleinen voimattomuus.

Melko harvinaiset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta)

Influenssa, hengitystieinfektiot, huono ruokahalu tai ruokahaluttomuus, huimaus, kouristukset, epäsäännöllinen tai hidas sydämensyke, yskä, oksentelu, vatsakipu, ripuli, pahoinvointi, maksan tulehtuminen tai suureneminen, suurentuneet maksa-arvot, kutina, lihas- ja nivelkipu.

Haittavaikutukset lapsilla

Hyvin yleiset (saattaa esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä 10:stä)

Influenssa, yskä, kuume.

Yleiset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä)

Hengitysinfektio, korvatulehdus, anemia, tiettyjen verisolutyypin (veren valkosolujen ja verihiutaleiden) poikkeavuudet, huono ruokahalu tai ruokahaluttomuus, silmäinfektio, sydämensykkeen häiriöt (muutos kuten aikuisilla, EKG-muutokset), vatsakipu, oksentelu, ripuli, ihotulehdukset, ihottuma, yleinen voimattomuus.

Melko harvinaiset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta)

Veren punasolujen poikkeavuudet, verihiutaleiden liiallinen määrä, tiettyjen elinten (kuten maksan tai pernan) suureneminen, imusolmukkeiden turvotus, kouristukset (kohtaukset), päänsärky, poikkeavat sydänäänet (lääkärin kuulemana stetoskoopilla), nenäverenvuoto, nuha, pahoinvointi, suutulehdus, maksatulehdus tai maksan laajentuma, keltaisuus, suurentuneet maksa-arvot verikokeissa, ihon kutina ja tulehtuminen, nivelkipu.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta](#). Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Eurartesimin säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen (”Käyt. viim.”). Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle ja kosteudelle.

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat läpipainopakkauksen olevan auki.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Eurartesim sisältää

Vaikuttavat aineet ovat piperakiinitetrafosfaatti ja artenimoli.

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 160 mg piperakiinitetrafosfaattia (tetrahydraattina) ja 20 mg artenimolia.

Muut aineet ovat:

Tabletin ydin: esigelatinisoitu tärkkelys, dekstriini, hypromelloosi (E 464), kroskarmelloosinatrium, magnesiumstearaatti (E 572).

Kalvopäällyste: hypromelloosi, titaanidioksidi (E 171), makrogoli 400.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Eurartesim-tabletit ovat valkoisia kalvopäällysteisiä kohokuvioituja tabletteja, joissa on jakouurre.

160 mg/20 mg -tablettien toisella puolella on kirjaimet 'S' ja 'T'. Tabletit on pakattu läpipainopakkausiksi, jotka sisältävät 3 tablettia.

Myyntiluvan haltija

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

Puh: +39 051 6489602
Faksi: +39 051 388689
Sähköposti: antonietta.pazardjiklian@alfasigma.com

Valmistaja

Alfasigma S.p.A.
Via Pontina km. 30,400
00071 Pomezia (Rooma)
Italia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

Luxembourg/Luxemburg

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

Nederland

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

Deutschland

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

España

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

Portugal

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

France

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

Ελλάδα

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

Italy

Alfasigma S.p.A.

Tel: +39 051 6489602

antonietta.pazardjikian@alfasigma.com

Κύπρος

ISANGEN PHARMA CYPRUS LTD

Τηλ: +357 24-638833

info@isangenpharma.com.cy

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

Alfasigma S.p.A.

Италия, Olaszország, Itálie, Italja, Italien, Italia, Itaalia, Włochy, Italija, Ítalía, taliansko, Itālija

Тел/Tel/Tlf/Sími/Puh: +39 051 6489602

alfasigmaspa@legalmail.it

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi kuukausi VVVV

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla

<http://www.ema.europa.eu/>.

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Eurartesim 320 mg/40 mg tabletti, kalvopäällysteinen Piperakiinitetrafosfaatti/artenimoli

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Eurartesim on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat tai lapsesi ottaa Eurartesimia
3. Miten Eurartesimia otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Eurartesimin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Eurartesim on ja mihin sitä käytetään

Eurartesimin sisältämät vaikuttavat aineet ovat piperakiinitetrafosfaatti ja artenimoli. Eurartesimia käytetään komplisoitumattoman malarian hoitoon kun suun kautta otettava lääke on asianmukaista.

Malarian aiheuttaa *Plasmodium*-loisen aiheuttama infektio, joka leviää tartunnan saaneen hyttysen pureman välityksellä. *Plasmodium*-loisia on eri tyyppisiä. Eurartesim tappaa *Plasmodium falciparum* -loisen.

Tätä lääkettä voivat ottaa aikuiset, nuoret, lapset ja yli 6 kuukauden ikäiset imeväiset, jotka painavat vähintään 5 kg.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat tai lapsesi ottaa Eurartesimia

Älä ota tai anna lapsellesi Eurartesimia:

- jos olet tai lapsesi on allerginen vaikuttaville aineille, piperakiinitetrafosfaatille tai artenimolille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6);
- jos sinulla tai lapsellasi on vakava malariainfektio, joka on vaikuttanut kehonosiin kuten aivoihin, keuhkoihin tai munuaisiin;
- jos sinulla tai lapsellasi on jokin sydämen toiminnan häiriö, kuten muutoksia sydämen rytmissä tai lyöntinopeudessa, tai jokin sydänsairaus;
- jos tiedät jonkun suvussasi (vanhempi, isovanhempi tai sisarus) kuolleen äkillisesti sydänsairauden takia tai jos jollain suvussasi on ollut synnynnäinen sydänsairaus;
- jos sinulla tai lapsellasi on muutoksia kehon suolojen tasapainossa (elektrolyyttitasapainon häiriötä);
- jos otat tai jos lapsesi ottaa muita lääkkeitä, jotka voivat vaikuttaa sydänrytmiin, esim.:
 - kinidiini, disopyramidi, prokainamidi, amiodaroni, dofetilidi, ibutilidi, hydrokinidiini tai sotaloli;

- masennuksen hoitoon käytettävät lääkkeet, esim. amitriptyliini, fluoksetiini tai sertraliini;
- mielenterveysongelmien hoitoon käytettävät lääkkeet, kuten fenotiatsiimit, sertindoli, sultopridi, klooripromatsini, haloperidoli, mesoridatsiini, pimotsidi tai tioridatsiini;
- infektioiden hoitoon käytettävät lääkkeet. Näitä ovat muutamia bakteeri-infektioiden hoitoon käytettävät lääketypit (makrolidit [kuten erytromysiini tai klaritromysiini] ja fluorokinolonit [kuten moksifloksasiini ja sparfloksasiini]) ja sieni-infektioiden hoitoon käytettävät lääketypit (mukaan lukien flukonatsoli ja imidatsoli) sekä pentamidiini (käytetään tietyntyyppisen keuhkokuumeen hoitoon) ja sakinaviiri (käytetään HIV:n hoitoon);
- allergioiden ja tulehdusten hoitoon käytettävät antihistamiinit, kuten terfenadiini, astemitsoli tai mitsolastiini;
- tietyt vatsavaivojen hoitoon käytettävät lääkkeet, kuten sisapridi, domperidoni ja droperidoli;
- muut lääkkeet, kuten vinka-alkaloidit ja arsenikkitrioksidi (käytetään tiettyjen syöpien hoitoon), bepridili (käytetään rasisurintakivun hoitoon), difemaniili (käytetään mahavaivojen hoitoon), levometadyyli ja metadoni (käytetään huumeriippuvuuden hoitoon) sekä probukoli (käytetään korkeiden kolesteriarvojen hoitoon).
- jos olet äskettäin ottanut tai jos lapsellesi on äskettäin (esimerkiksi viimeisen kuukauden sisällä) annettu jotakin seuraavista lääkkeistä malarian hoitoon tai ehkäisyyn: meflokiini, halofantriini, lumefantriini, klorokiini tai kiniini.

Jos jokin edellä mainituista koskee lastasi, tai olet epävarma, kerro siitä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle ennen Eurartesimin antamista.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat tai annat tätä lääkettä:

- jos sinulla tai lapsellasi on maksa- tai munuaisvaivoja;
- jos sinulla tai lapsellasi on malaraiinfektio, jonka aiheuttaja on jokin muu loinen kuin *Plasmodium falciparum*;
- jos otat tai olet ottanut tai lapsesi ottaa tai on ottanut muita lääkkeitä malarian hoitoon (muuta kuin yllä mainittuja);
- jos olet ensimmäisellä raskauskolmanneksella tai imetät (ks. alla);
- jos olet tai lapsesi on nainen/tyttö, jos olet iäkäs (yli 65 vuotta) tai jos oksentelet tai lapsesi oksentelee;
- jos otat tai lapsesi ottaa tiettyjä lääkkeitä, jotka voivat aiheuttaa aineenvaihdunnallisia yhteisvaikutuksia. Esimerkkejä näistä lääkkeistä on kohdassa ”Muut lääkevalmisteet ja Eurartesim”;
- jos malaraiinfektio uusiutuu toistuvasti tai ei parane Eurartesim-hoidon jälkeen. Tällöin lääkäri saattaa määrätä toista lääkettä.

Jos olet epävarma minkä tahansa edellä mainitun suhteen, kysy lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta.

Lapset

Tätä lääkettä ei saa antaa alle 6 kuukauden ikäisille eikä alle 5 kg:n painoisille lapsille.

Muut lääkevalmisteet ja Eurartesim

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos sinä tai lapsesi parhaillaan käytätte tai olette äskettäin käyttäneet tai saatatte käyttää muita lääkkeitä. Jotkut lääkkeet voivat muuttaa Eurartesimin vaikutusta ja lääkärisi saattaa päättää, ettei Eurartesim ole sopiva hoito tai että ylimääräisiä tarkastuksia tarvitaan sinä aikana, kun käytät tai lapsesi käyttää lääkkeitä, jotka voivat aikaansaada yhteisvaikutuksia. Tällaisia lääkkeitä ovat esimerkiksi (useiden muiden lisäksi):

- tietyt korkean veren kolesterolin hoitoon käytettävät lääkkeet (esim. atorvastatiini, lovastatiini, simvastatiini);

- korkean verenpaineen ja sydänvaivojen hoitoon käytettävät lääkkeet (esim. diltiatseemi, nifedipiini, nitrendipiini, verapamiili, felodipiini, amlodipiini);
- tietyt HIV:n hoitoon käytettävät lääkkeet (antiretroviraaliset lääkkeet): HIV-proteaasin estäjät (esim. atatsanaviiri, darunaviiri, indinaviiri, lopinaviiri, ritonaviiri), non-nukleosidikäänteiskopioijaentsyymien estäjät (esim. efavirensi, nevirapiini);
- tietyt mikrobi-infektioiden hoitoon käytettävät lääkkeet (esim. telitromysiini, rifampisiini, dapsoni);
- unilääkkeet: bentsodiatsepiinit (esim. midatsolami, triatsolami, diatsepami, alpratsolami, tsaleploni, tsolpidemi);
- epileptisten kohtausten ehkäisyyn/hoitoon käytettävät lääkkeet: barbituraatit (esim. fenobarbitaali, karbamatsepiini ja fenytoiini);
- elinsiirtojen jälkeen sekä autoimmuunisairauksissa käytettävät lääkkeet (esim. syklosporiini, takrolimuusi);
- sukupuolihormonit, myös hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden sisältämät (esim. gestodeeni, progesteroni, estradioli, testosteroni);
- glukokortikoidit (hydrokortisoni, deksametasoni);
- omepratsoli (käytetään mahan liikkavuuteen liittyvien sairauksien hoitoon);
- parasetamoli (käytetään kivun ja kuumeen hoitoon);
- teofylliini (käytetään keuhkoputkien ilmanvirtauksen parantamiseen);
- nefatsodoni (käytetään masennuksen hoitoon);
- aprepitantti (käytetään pahoinvoinnin hoitoon);
- tietyt nukutusaineena käytettävät kaasut (kuten enfluraani, halotaani ja isofluraani)

Eurartesim ruuan ja juoman kanssa

Eurartesim-tabletteja tulee ottaa pelkän veden kanssa.

Eurartesimia ei tule ottaa greippimehun kanssa mahdollisten yhteisvaikutusten takia.

Raskaus ja imetys

Kerro lääkärille, jos olet ensimmäisellä raskauskolmanneksella, epäilet olevasi raskaana tai tulevasi raskaaksi tai jos imetät. Eläinkokeiden perusteella Eurartesimin epäillään vahingoittavan syntymätöntä lasta, kun sitä käytetään kolmen ensimmäisen raskauskuukauden aikana. Siksi Eurartesimia ei pidä käyttää ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana, jos lääkäri voi määrätä sinulle vaihtoehtoista lääkettä. Jos saat tietää olevasi raskaana yhden kuukauden sisällä siitä, kun olet aloittanut Eurartesimin ottamisen, kerro asiasta lääkärille. Raskaana olevien naisten altistuminen toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana ei aiheuttanut haittaa syntymättömille lapsille. Jos Eurartesim sopii raskaana olevalle naiselle paremmin kuin muut artemisiinia sisältävät yhdistelmähoidot, joiden käytöstä on enemmän kokemusta (tai sulfadoksiini-pyrimetamiini), Eurartesimia voidaan käyttää toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana.

Sinun ei tule imettää sinä aikana, kun saat tätä lääkettä, sillä lääkettä voi kulkeutua rintamaidon kautta lapseen.

Jos otat folaattilisää sikiön hermostoputken sulkeutumishäiriön ehkäisyyn, voit jatkaa lisän ottamista Eurartesim-hoidon aikana.

Kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä raskauden tai imetyksen aikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Voit ajaa ja käyttää koneita Eurartesimin ottamisen jälkeen sen jälkeen, kun sairautesi on parantunut.

3. Miten Eurartesimia otetaan

Ota Eurartesimia juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Tämä lääke tulee ottaa tyhjiin mahaan. Jokainen annos tulee ottaa aikaisintaan 3 tunnin kuluttua syömisestä, eikä Eurartesim-annoksen jälkeen saa syödä mitään 3 tuntiin. Vettä saa juoda milloin tahansa.

Jos tabletit ovat vaikeita niellä, voit murskata ne ja sekoittaa veteen. Juo veteen sekoitettu lääke heti.

Eurartesim-kuuri kestää kolme peräkkäistä päivää. Ota kunakin päivänä yksi annos. Annos tulee ottaa suurin piirtein samaan aikaan jokaisena kolmena päivänä.

Päiväannos riippuu **potilaan kehonpainosta**. Lääkäri on määrännyt sinun tai lapsesi painon mukaan sopivan annoksen seuraavasti:

| Kehonpaino (kg) | Päiväannos (mg) | Tablettien lukumäärä yhteensä |
|------------------------|--|--------------------------------------|
| 5 - alle 7 | Puoli 160 mg/20 mg -tablettia päivässä | 1,5 tablettia |
| 7 - alle 13 | Yksi 160 mg/20 mg -tabletti päivässä | 3 tablettia |
| 13 - alle 24 | Yksi 320 mg/40 mg -tabletti päivässä | 3 tablettia |
| 24 - alle 36 | Kaksi 320 mg/40 mg -tablettia päivässä | 6 tablettia |
| 36 - alle 75 | Kolme 320 mg/40 mg -tablettia päivässä | 9 tablettia |
| Yli 75 | Neljä 320 mg/40 mg -tablettia päivässä | 12 tablettia |

Oksentaminen lääkkeen oton jälkeen

Jos oksentaminen tapahtuu:

- 30 minuutin sisällä Eurartesimin ottamisesta, koko annos on otettava uudelleen.
- 31–60 minuutin sisällä Eurartesimin ottamisesta, puolet annoksesta on otettava uudelleen.

Jos oksennat tai lapsesi oksentaa myös toisen annoksen, älä ota tai anna lapsellesi enää uutta annosta. Ota kiireellisesti yhteyttä lääkäriin malarian hoitamiseksi jollakin muulla lääkkeellä.

Lääkkeen otto malariainfektion uusiutuessa

- Jos saat tai lapsesi saa uuden malariakohtauksen, voit ottaa toisen Eurartesim-hoitokuurin yhden vuoden kuluessa, jos lääkäri katsoo sen olevan asianmukaista. Yhden vuoden aikana ei saa ottaa enempää kuin kaksi hoitokuuria. Käänny infektion uusiutuessa lääkärin puoleen. Toista Eurartesim-kuuria ei tule ottaa 2 kuukauden sisällä ensimmäisestä kuurista.
- Jos saat tai lapsesi saa yli kaksi infektiota vuoden sisällä, lääkäri määrää jotakin vaihtoehtoista hoitoa.

Jos otat tai lapsesi ottaa enemmän Eurartesim-tabletteja kuin sinun tai hänen pitäisi

Jos otat tai lapsesi ottaa enemmän kuin suositellun annoksen, kerro siitä lääkärille. Lääkäri saattaa suositella lapsesi tai itsesi erityistä tarkkailua, sillä suositusta korkeammilla annoksilla voi olla vakava ei-toivottu vaikutus sydämeen (ks. myös kohta 4).

Jos unohtat tai lapsesi unohtaa ottaa Eurartesimia

Jos Eurartesimin toisen annoksen ottaminen oikeaan aikaan unohtuu, annos tulee ottaa heti muistettaessa. Kolmas (viimeinen) annos otetaan noin 24 tunnin kuluttua toisesta annoksesta. Jos unohtat tai lapsesi unohtaa ottaa kolmannen (viimeisen) annoksen oikeaan aikaan, annos tulee ottaa heti muistettaessa. Enempää kuin yksi annos ei koskaan tule ottaa samana päivänä unohtuneen annoksen korvaamiseksi.

Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Jos lopetat tai lapsesi lopettaa Eurartesimin oton

Jotta lääke toimisi tehokkaasti, sinun tai lapsesi tulee ottaa tabletit ohjeiden mukaan ja 3-päiväistä hoitokuuria tulee jatkaa loppuun asti. Jos sinä et tai lapsesi ei kykene tähän, kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Useimmat haittavaikutukset eivät ole vakavia, ja ne häviävät yleensä muutaman päivän tai viikon kuluessa hoidon jälkeen.

Jos lapsellasi ilmenee ihottumaa tai kasvojen, huulten, kielen tai nielun turvotusta, johon liittyy nielemis- tai hengitysvaikeuksia, kyseessä saattaa olla allerginen reaktio. Ota silloin välittömästi yhteys lääkäriin tai hakeudu välittömästi lähimmän sairaalan ensiapupoliklinikalle. Ota tämä pakkausseloste mukaasi.

QT-ajan pidentymiseksi kutsuttu sydänongelma saattaa ilmaantua Eurartesimia otettaessa ja muutaman päivän kuluessa viimeisen annoksen jälkeen. Se voi aiheuttaa hengenvaarallisen sydänrytmin häiriön.

Lääkäri saattaa mitata sydämen sähkökäyrän (elektrokardiogrammi eli EKG-koe) hoidon aikana ja viimeisen annoksen antamisen jälkeen. Lääkäri ilmoittaa, milloin kokeet tehdään. Jos huomaat mitä tahansa muutoksia sydämensykkeessä tai sinulla tai lapsellasi on oireita (esim. sydämen tykytyksiä tai epäsäännöllinen sydämensyke), sinun pitää ottaa yhteys lääkäriin mahdollisimman nopeasti ja ennen kuin on aika antaa seuraava annos.

Joskus malariahoidon saamisen jälkeen voi ilmetä punasoluihin liittyvä ongelma, jota kutsutaan hemolyyttiseksi anemiaksi. Ota heti yhteys lääkäriin, jos sinulle tai lapsellesi kehittyy yksi tai useampi seuraavista oireista Eurartesim-hoidon jälkeen: ihon kalpeus, yleinen voimattomuus, päänsärky, hengenahdistus ja nopea sydämensyke etenkin liikunnan yhteydessä, sekavuus, huimaus tai virtsan tumma väri.

Haittavaikutukset aikuisilla

Yleiset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä)

Anemia, päänsärky, sydänrytmin häiriöt (EKG-muutokset tai havaittava epätavallisen nopea sydämensyke tai sydämentykytys), kuume, yleinen voimattomuus.

Melko harvinaiset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta)

Influenssa, hengitystieinfektiot, huono ruokahalu tai ruokahaluttomuus, huimaus, kouristukset, epäsäännöllinen tai hidas sydämensyke, yskä, oksentelu, vatsakipu, ripuli, pahoinvointi, maksan tulehtuminen tai suureneminen, suurentuneet maksa-arvot, kutina, lihas- ja nivelkipu.

Haittavaikutukset lapsilla

Hyvin yleiset (saattaa esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä 10:stä)

Influenssa, yskä, kuume.

Yleiset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä)

Hengitysinfektio, korvatulehdus, anemia, tiettyjen verisolutyypin (veren valkosolujen ja verihiutaleiden) poikkeavuudet, huono ruokahalu tai ruokahaluttomuus, silmäinfektio, sydämensykkeen häiriöt (muutos kuten aikuisilla, EKG-muutokset), vatsakipu, oksentelu, ripuli, ihotulehdukset, ihottuma, yleinen voimattomuus.

Melko harvinaiset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta)

Veren punasolujen poikkeavuudet, verihiutaleiden liiallinen määrä, tiettyjen elinten (kuten maksan tai pernan) suureneminen, imusolmukkeiden turvotus, kouristukset (kohtaukset), päänsärky, poikkeavat sydänäänet (lääkärin kuulemana stetoskoopilla), nenäverenvuoto, nuha, pahoinvointi, suutulehdus, maksatulehdus tai maksan laajentuma, keltaisuus, suurentuneet maksa-arvot verikokeissa, ihon kutina ja tulehtuminen, nivelkipu.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Eurartesimin säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen (”Käyt. viim.”). Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle ja kosteudelle.

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat läpipainopakkauksen olevan auki.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Eurartesim sisältää

Vaikuttavat aineet ovat piperakiinitetrafosfaatti ja artenimoli.

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 320 mg piperakiinitetrafosfaattia (tetrahydraattina) ja 40 mg artenimolia.

Muut aineet ovat:

Tabletin ydin: esigelatinisoitu tärkkelys, dekstriini, hypromelloosi (E 464), kroskarmelloosinatrium, magnesiumstearaatti (E 572).

Kalvopäällyste: hypromelloosi, titaanidioksidi (E 171), makrogoli 400.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Eurartesim-tabletit ovat valkoisia kalvopäällysteisiä kohokuvioituja tabletteja, joissa on jakouurre.

320 mg/40 mg -tableteissa on kaksi 'σ'-kirjainta toisella puolella. Tabletit on pakattu läpipainopakkauksiin, jotka sisältävät 3, 6, 9, 12, 270 tai 300 tablettia.

Myyntiluvan haltija

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

Puh: +39 051 6489602
Faksi: +39 051 388689
Sähköposti: antonietta.pazardjiklian@alfasigma.com

Valmistaja

Alfasigma S.p.A.
Via Pontina km. 30,400
00071 Pomezia (Rooma)
Italia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

Luxembourg/Luxemburg

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

Nederland

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

Deutschland

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

España

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

Portugal

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

France

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

Ελλάδα

A VIPharma International A.E.

Τηλ: +30 210-6194170

info@avipharma.gr

Italy

Alfasigma S.p.A.

Tel: +39 051 6489602

antonietta.pazardjikian@alfasigma.com

Κύπρος

ISANGEN PHARMA CYPRUS LTD

Τηλ: +357 24-638833

info@isangenpharma.com.cy

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

Alfasigma S.p.A.

Италия, Olaszország, Itàlie, Italja, Italien, Italia, Itaalia, Włochy, Italija, Ítália, taliansko, Itālija

Тел/Тel/Тlf/ Sími/Puh: +39 051 6489602

alfasigmaspa@legalmail.it

Tämä pakkauseloste on tarkistettu viimeksi kuukausi VVVV

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla

<http://www.ema.europa.eu/>.