

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Eurartesim 160 mg/20 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 160 mg piperakintetrafosfata (u obliku tetrahidrata; PQP) i 20 mg artemimola.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

Bijela, duguljasta, bikonveksna filmom obložena tableta (dimenzija 11,5 x 5,5 mm / debljine 4,4 mm) s razdjelnom crtom i označena s jedne strane slovima "S" i "T".

Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Eurartesim je indiciran za liječenje nekomplikirane malarije uzrokovane *Plasmodium falciparum* u odraslih, adolescenata, djece i dojenčadi u dobi od 6 ili više mjeseci i tjelesne težine 5 ili više kilograma.

Potrebno je uzeti u obzir službene smjernice za odgovarajuću primjenu antimalarika.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Eurartesim treba primijeniti tijekom tri uzastopna dana u ukupno tri doze koje se uzimaju svakog dana u isto vrijeme.

Doziranje treba temeljiti na tjelesnoj težini kako je prikazano u sljedećoj tablici:

Tjelesna težina (kg)	Dnevna doza (mg)		Jačina tablete i broj tableta po dozi
	PQP	Artenimol	
5 do <7	80	10	½ x 160 mg / 20 mg tableta
7 do <13	160	20	1 x 160 mg / 20 mg tableta
13 do <24	320	40	1 x 320 mg / 40 mg tableta
24 do <36	640	80	2 x 320 mg / 40 mg tablete
36 do <75	960	120	3 x 320 mg / 40 mg tablete
75 do 100	1280	160	4 x 320 mg / 40 mg tablete
>100	Nema podataka na temelju kojih bi se mogla preporučiti doza za bolesnike tjelesne težine >100 kg.		

Ako bolesnik povrati unutar 30 minuta nakon uzimanja Eurartesima, potrebno je ponovno primijeniti cijelu dozu; ako bolesnik povrati unutar 30-60 minuta, potrebno je ponovno primijeniti polovicu doze. Ponovna primjena doze Eurartesima ne smije se pokušati više od jedanput. Ako i druga doza bude povraćena, potrebno je uvesti terapiju drugim antimalarikom.

Ako se propusti doza, potrebno ju je uzeti čim se to primijeti, a zatim nastaviti s preporučenim režimom sve dok se ne završi cijela kura liječenja.

Nema podataka o drugoj kuri liječenja.

U razdoblju od 12 mjeseci ne smije se dati više od dvije kure Eurartesima (vidjeti dijelove 4.4 i 5.3). Druga kura Eurartesima ne smije se dati unutar 2 mjeseca nakon prve kure zbog dugog poluvijeka eliminacije piperakina (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Posebne populacije

Starije osobe

Klinička ispitivanja Eurartesima nisu uključila bolesnike u dobi od 65 ili više godina, pa se stoga ne može dati preporuka za doziranje. S obzirom na mogućnost smanjene funkcije jetre i bubrega povezane s dobi, kao i na mogućnost srčanih poremećaja (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4), potreban je oprez kad se ovaj lijek primjenjuje u starijih bolesnika.

Oštećenje funkcije jetre i bubrega

Eurartesim nije procijenjen u ispitanika s umjerenom ili teškom insuficijencijom bubrega ili jetre. Stoga se savjetuje oprez kad se Eurartesim primjenjuje u ovih bolesnika (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost Eurartesima u dojenčadi u dobi manjoj od 6 mjeseci i djece tjelesne težine manje od 5 kg nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka za ove pedijatrijske podskupine.

Način primjene

Eurartesim treba uzimati peroralno s vodom i bez hrane. Svaku dozu treba uzeti najmanje 3 sata nakon zadnjeg uzimanja hrane. Hrana se ne smije uzimati 3 sata nakon doze.

Za bolesnike koji ne mogu progutati tablete, kao što su dojenčad i mala djeca, Eurartesim se može zdrobiti i pomiješati s vodom. Mješavina se mora primijeniti odmah nakon pripreme.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Teška malarija prema definiciji Svjetske zdravstvene organizacije (SZO).
- Iznenađna smrt u obiteljskoj anamnezi ili urođeno produljenje QTc intervala.
- Poznato urođeno produljenje QTc-intervalu ili bilo koje kliničko stanje za koje se zna da produljuje QTc interval.
- Simptomatske srčane aritmije u anamnezi ili s klinički značajnom bradikardijom.
- Sklonost aritmiji zbog bilo kojeg srčanog stanja, kao što su teška hipertenzija, hipertrofija lijeve srčane klijetke (uključujući hipertrofičnu kardiomiopatiju) ili kongestivno zatajenje srca praćeno smanjenom ejskijskom frakcijom lijeve srčane klijetke.
- Poremećaj elektrolita, osobito hipokalijemija, hipokalcijemija ili hipomagnezijemija.
- Uzimanje lijekova za koje se zna da produljuju QTc interval. Tu pripadaju (ali popis nije ograničen samo na njih):
 - antiaritmici (npr. amiodaron, dizopiramid, dofetilid, ibutilid, prokainamid, kinidin, hidrokinidin, sotalol)
 - neuroleptici (npr. fenotiazini, sertindol, sultoprid, klorpromazin, haloperidol, mesoridazin, pimozid ili tioridazin), antidepresivi
 - određeni antimikrobni lijekovi, uključujući lijekove iz sljedećih skupina:
 - makrolidi (npr. eritromicin, klaritromicin)
 - fluorokinoloni (npr. moksifloksacin, sparfloksacin)
 - imidazolni i triazolni antimikotici
 - te također pentamidin i sakvinavir
 - određeni antihistaminici bez sedativnog djelovanja (npr. terfenadin, astemizol, mizolastin)
 - cisaprid, droperidol, domperidon, bepridil, difemanil, probukol, levometadil, metadon, vinka alkaloidi, arsenov trioksid.
- Nedavno liječenje lijekovima za koje se zna da produljuju QTc interval i koji još uvijek mogu biti prisutni u krvotoku u vrijeme kad se započne s Eurartesimom (npr. meflokin, halofantrin, lumefantrin, klorokin, kinin i drugi antimalarici) s obzirom na njihov poluvijek eliminacije.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Eurartesim se ne smije primjenjivati za liječenje teške malarije uzrokovane *Plasmodium falciparum* (vidjeti dio 4.3) te se, zbog nedostatnih podataka, ne smije primjenjivati za liječenje malarije uzrokovane *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae* ili *Plasmodium ovale*.

Potrebno je imati na umu dugi poluvijek piperakina (oko 22 dana) u slučaju da se, zbog neuspješnog liječenja ili nove malarične infekcije, započne drugi antimalarik (vidjeti u nastavku, kao i dijelove 4.3 i 4.5).

Piperakin je blagi inhibitor CYP3A4. Preporučuje se oprez kad se Eurartesim primjenjuje istovremeno s lijekovima koji pokazuju različite obrasce inhibicije, indukcije ili kompeticije za CYP3A4, jer terapijski i/ili toksični učinci nekih istovremeno primijenjenih lijekova mogu biti promijenjeni.

Piperakin je također supstrat za CYP3A4. Umjereno povećanje koncentracija piperakina u plazmi (<2 puta) opaženo je kada se primjenjivao istovremeno s jakim inhibitorima CYP3A4, što je rezultiralo mogućim pogoršanjem učinka na produljenje QTc intervala (vidjeti dio 4.5).

Izloženost piperakinu može se također povećati kada se primjenjuje istovremeno s blagim ili umjerenim inhibitorima CYP3A4 (npr. oralnim kontraceptivima). Stoga je potreban oprez kada se Eurartesim primjenjuje istovremeno s bilo kojim inhibitorom CYP3A4 te je potrebno razmotriti praćenje EKG-a.

Zbog nedostatka farmakokinetičkih podataka o primjeni višestrukih doza piperakina, ne savjetuje se primjena bilo kojeg jakog inhibitora CYP3A4 nakon uvođenja (tj. prve doze) Eurartesima (vidjeti dijelove 4.5 i 5.2).

Eurartesim se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće u situacijama kad su dostupni drugi pogodni i učinkoviti antimalarici (vidjeti dio 4.6).

U odsutnosti podataka ispitivanja kancerogenosti, a zbog nedostatka kliničkog iskustva s ponavljanjem kura liječenja u ljudi, ne smije se dati više od dvije kure Eurartesima u razdoblju od 12 mjeseci (vidjeti dijelove 4.2 i 5.3).

Učinci na repolarizaciju srca

U kliničkim ispitivanjima Eurartesima učinjeni su EKG-i tijekom liječenja. Pokazano je da se produljenje QTc intervala javljalo češće i u većoj mjeri s terapijom Eurartesimom nego s usporednom terapijom (vidjeti dio 5.1 za podatke o usporednoj terapiji). Analiza srčanih nuspojava u kliničkim ispitivanjima pokazala je da su češće bile zabilježene kod bolesnika liječenih Eurartesimom nego u onih koji su primali usporedni antimalarik (vidjeti dio 4.8). Prije treće doze Eurartesima, u jednom od dva ispitivanja faze III, zabilježeno je da je 3/767 bolesnika (0,4%) imalo vrijednost QTcF >500 ms naspram nijednog bolesnika u usporednoj skupini.

Mogućnost da Eurartesim produlji QTc interval bila je ispitana na usporednim skupinama zdravih dobrovoljaca koji su svaku dozu uzimali s visokomasnim visokokaloričnim (~1000 Kcal) ili niskomasnim niskokaloričnim (~400 Kcal) obrocima ili natašte. U usporedbi s placebom, najveće prosječno povećanje QTcF 3. dana doziranja Eurartesima iznosilo je 45,2, 35,5 odnosno 21,0 ms u navedenim uvjetima doziranja. Produljenje QTcF intervala opaženo natašte trajalo je između 4 i 11 sati nakon primjene zadnje doze 3. dana. Prosječno produljenje QTcF intervala u usporedbi s placebom smanjilo se na 11,8 ms nakon 24 sata i na 7,5 ms nakon 48 sati. Ni u jednog zdravog ispitanika koji je primio dozu natašte nije se pokazao QTcF dulji od 480 ms ili povećanje u odnosu na početnu vrijednost veće od 60 ms. Tri od 64 ispitanika imalo je QTcF dulji od 480 ms nakon uzimanja doze s niskomasnim obrocima, dok je 10 od 64 imalo vrijednosti QTcF veće od ovog praga nakon uzimanja doze s visokomasnim obrocima. Niti jedan ispitanik nije imao vrijednost QTcF veću od 500 ms niti kod jednog načina doziranja.

EKG je potrebno napraviti što ranije tijekom liječenja Eurartesimom, a praćenje EKG-om potrebno je provoditi u svih bolesnika koji mogu imati povišen rizik od razvoja aritmije povezane s produljenjem QTc intervala (vidjeti u nastavku).

Kad je to klinički primjereno, potrebno je razmotriti pregled EKG-om u svih bolesnika prije uzimanja zadnje od tri dnevne doze i približno 4-6 sati nakon zadnje doze, budući da rizik od produljenja QTc intervala može biti najveći upravo tijekom tog razdoblja (vidjeti dio 5.2). QTc intervali dulji od 500 ms povezani su s izrazitim rizikom od mogućih životno opasnih ventrikularnih tahiaritmija. Stoga je potreban EKG nadzor tijekom sljedećih 24-48 sati kod svih bolesnika u kojih se pronađe ovako veliko produljenje. Ovi bolesnici ne smiju primiti drugu dozu Eurartesima i potrebno je uvesti terapiju drugim antimalarikom.

U usporedbi s odraslim muškarcima, žene i stariji bolesnici imaju dulje QTc intervale. Stoga mogu biti osjetljiviji na učinke lijekova koji produljuju QTc, kao što je Eurartesim, pa je potreban poseban oprez.

Pedijatrijska populacija

Savjetuje se poseban oprez u mlade djece kad povraćaju, jer će vjerojatno razviti poremećaj elektrolita. To može pojačati učinak Eurartesima na produljenje QTc intervala (vidjeti dio 4.3).

Oštećenje funkcije jetre i bubrega

Eurartesim nije procijenjen u bolesnika s umjerenom do teškom insuficijencijom bubrega ili jetre (vidjeti dio 4.2). Zbog mogućnosti povišenja koncentracija piperakina u plazmi, savjetuje se oprez ako se Eurartesim primjenjuje bolesnicima sa žuticom i/ili umjerenom ili teškom insuficijencijom bubrega ili jetre te se savjetuje EKG nadzor i praćenje kalija u krvi.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Eurartesim je kontraindiciran u bolesnika koji već uzimaju druge lijekove za koje se zna da produljuju QTc interval zbog rizika od farmakodinamičke interakcije koja dovodi do aditivnog učinka na QTc interval (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Proveden je ograničeni broj ispitivanja farmakokinetičkih interakcija lijekova s Eurartesimom u zdravih odraslih ispitanika. Stoga se procjena mogućnosti pojave interakcija lijekova temelji na ili *in vivo* ili *in vitro* ispitivanjima.

Učinak Eurartesima na istovremeno primijenjene lijekove

Piperakin je inhibitor CYP3A4, koji ga i metabolizira. Istovremena primjena oralnog Eurartesima sa 7,5 mg oralnog midazolama, probnog supstrata CYP3A4, dovela je u zdravih odraslih ispitanika do malog povećanja izloženosti (≤ 2 puta) midazolamu i njegovim metabolitima. Taj inhibicijski učinak više nije bio vidljiv tjedan dana nakon posljednje primjene Eurartesima. Stoga je potreban osobit oprez kad se istovremeno s Eurartesimom primjenjuju lijekovi s uskim terapijskim indeksom (npr. antiretrovirusni lijekovi i ciklosporin).

Prema podacima dobivenim *in vitro*, piperakin se u maloj mjeri metabolizira putem CYP2C19 i također inhibira taj enzim. Postoji mogućnost smanjenja brzine metabolizma drugih supstrata ovog enzima, kao što je omeprazol, s posljedičnim povećanjem njihovih koncentracija u plazmi, a time i njihove toksičnosti.

Piperakin može povećati brzinu metabolizma supstrata CYP2E1, što dovodi do smanjenja koncentracije u plazmi tih supstrata, kao što su paracetamol ili teofilin i anestetički plinovi enfluran, halotan i izofluran. Glavna posljedica ove interakcije mogla bi biti smanjenje djelotvornosti istovremeno primijenjenih lijekova.

Primjena artenimola može dovesti do blagog smanjenja aktivnosti CYP1A2. Stoga se savjetuje oprez kad se Eurartesim primjenjuje istovremeno s lijekovima koje taj enzim metabolizira, a koji imaju uzak terapijski indeks, kao što je teofilin. Dvadeset četiri sata nakon zadnjeg uzimanja artenimola najvjerojatnije više neće biti nikakvih učinaka.

Učinak istovremeno primijenjenih lijekova na Eurartesim

CYP3A4 metabolizira piperakin *in vitro*. Istovremena primjena jedne peroralne doze klaritromicina (jakog probnog inhibitora CYP3A4) i jedne peroralne doze Eurartesima dovela je u zdravih odraslih ispitanika do malog povećanja (≤ 2 puta) izloženosti piperakinu. To povećanje izloženosti kombinaciji koja djeluje protiv malarije može rezultirati pogoršanim učinkom na QTc (vidjeti dio 4.4). Stoga je potreban poseban oprez ako se Eurartesim primjenjuje bolesnicima koji uzimaju jake inhibitore CYP3A4 (npr. neki inhibitori proteaze [amprenavir, atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir], nefazodon ili verapamil) i potrebno je razmotriti EKG nadzor zbog rizika od povišenih koncentracija piperakina u plazmi (vidjeti dio 4.4).

Lijekovi koji induciraju enzime, kao što su rifampicin, karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, gospina trava (*Hypericum perforatum*), vjerojatno će dovesti do sniženja koncentracije piperakina u plazmi. Koncentracija artemimola također može biti snižena. Ne preporučuje se istovremeno liječenje takvim lijekovima.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija lijekova provedena su samo u odraslih. Opseg interakcija u pedijatrijskoj populaciji nije poznat. Prethodno spomenute interakcije u odraslih te upozorenja u dijelu 4.4 treba uzeti u obzir i za pedijatrijsku populaciju.

Oralni kontraceptivi

Kada se istovremeno primjenjivao u zdravih žena, Eurartesim je imao samo minimalni učinak na kombinaciju oralnih kontraceptiva estrogen/progestin s tim da je povećao brzinu apsorpcije etinilestradiola (izraženo kao geometrijska sredina C_{max}) za oko 28%. Međutim, Eurartesim nije značajno promijenio izloženost etinilestradiolu i levonorgestrelu i nije utjecao na kontracepcijsko djelovanje, što su pokazale slične koncentracije u plazmi folikul-stimulirajućeg hormona (FSH), luteinizirajućeg hormona (LH) i progesterona opažene nakon uzimanja oralnih kontraceptiva uz istovremenu primjenu Eurartesima te bez njega.

Interakcije s hranom

Apsorpcija piperakina povećana je u prisutnosti masnih kiselina (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2), što može pojačati njegov učinak na QTc interval. Stoga Eurartesim treba uzimati samo s vodom kako je opisano u dijelu 4.2. Eurartesim se ne smije uzimati sa sokom od grejpa, jer će to najvjerojatnije povećati koncentracije piperakina u plazmi.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema dovoljno podataka o primjeni artemimola i piperakina u trudnica. Na temelju podataka prikupljenih na životinjama, sumnja se da Eurartesim uzrokuje ozbiljne urođene mane kad se primjenjuje tijekom prvog tromjesečja trudnoće (vidjeti dijelove 4.4 i 5.3). Ispitivanja učinka derivata artemizina na reprodukciju pokazala su teratogeni potencijal, uz povećani rizik tijekom rane gestacije (vidjeti dio 5.3). Piperakin nije bio teratogen u štakora i kunića. U perinatalnim i postnatalnim ispitivanjima u štakora piperakin je bio povezan s komplikacijama tijekom koćenja. Međutim, nije bilo zastoja u neonatalnom razvoju nakon izlaganja *in utero* ili putem mlijeka.

Eurartesim se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće u situacijama kad su dostupni drugi pogodni i učinkoviti antimalarici (vidjeti dio 4.4).

Dojenje

Podaci u životinja pokazuju da se piperakin izlučuje u mlijeko, ali nema dostupnih podataka za ljude. Žene koje uzimaju Eurartesim ne smiju doiti za vrijeme liječenja.

Plodnost

Nema posebnih podataka koji se odnose na učinke piperakina na plodnost; međutim, do danas nisu zabilježeni štetni događaji tijekom kliničke primjene. Nadalje, podaci dobiveni ispitivanjima na životinjama pokazuju da artemimol ne utječe na plodnost niti ženki niti mužjaka.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Podaci o štetnim događajima prikupljeni u kliničkim ispitivanjima pokazuju da Eurartesim ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima nakon što se bolesnik oporavi od akutne infekcije.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnost primjene Eurartesima procijenjena je u dva otvorena ispitivanja faze III koja su uključila 1239 pedijatrijskih bolesnika u dobi do 18 godina i 566 odraslih bolesnika u dobi od >18 godina liječenih Eurartesimom.

U randomiziranom kliničkom ispitivanju u kojem je 767 odraslih i djece s nekomplikiranom malarijom uzrokovanom *P. falciparum* primalo Eurartesim, procijenjeno je da je 25% ispitanika imalo nuspojavu. Ni za jedan tip nuspojava incidencija nije bila $\geq 5\%$. Najčešće opažene nuspojave s incidencijom od $\geq 1,0\%$ bile su: glavobolja (3,9%), produljeni QTc na elektrokardiogramu (3,4%), infekcija *P. falciparum* (3,0%), anemija (2,8%), eozinofilija (1,7%), sniženi hemoglobin (1,7%), sinusna tahikardija (1,7%), astenija (1,6%), hematokrit [sniženi] (1,6%), pireksija (1,5%), smanjeni broj crvenih krvnih stanica (1,4%). Ukupno je 6 (0,8%) ispitanika u ovom ispitivanju imalo ozbiljne nuspojave.

U drugom randomiziranom kliničkom ispitivanju, 1038 djece u dobi između 6 mjeseci i 5 godina primalo je Eurartesim i procijenjeno je da je 71% imalo neku nuspojavu. Sljedeće opažene nuspojave imale su incidenciju od $\geq 5,0\%$: kašalj (32%), pireksija (22,4%), influenza (16,0%), infekcija *P. falciparum* (14,1%), proljev (9,4%), povraćanje (5,5%) i anoreksija (5,2%). Ukupno je 15 (1,5%) ispitanika u ovom ispitivanju imalo ozbiljne nuspojave.

Tablični popis nuspojava

U tablici u nastavku nuspojave su navedene prema klasifikaciji organskih sustava i kategorizirane prema učestalosti. Unutar svake skupine po učestalosti nuspojave su navedene slijedom prema sve manjoj ozbiljnosti, prema sljedećem dogovoru: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Tablica u ovom dijelu odnosi se samo na odrasle bolesnike. Odgovarajuća tablica za pedijatrijske bolesnike prikazana je niže u posebnom dijelu.

Učestalost nuspojava u odraslih bolesnika koji su sudjelovali u kliničkim ispitivanjima Eurartesima:

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često
Infekcije i infestacije		infekcija <i>P. falciparum</i>	infekcija dišnih puteva influenca
Poremećaji krvi i limfnog sustava		anemija	
Poremećaji metabolizma i prehrane			anoreksija
Poremećaji živčanog sustava		glavobolja	konvulzije omaglica
Srčani poremećaji		produljeni QTc tahikardija	poremećaji srčane provodljivosti sinusne aritmije bradikardija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja			kašalj
Poremećaji probavnog sustava			povraćanje proljev mučnina bol u abdomenu
Poremećaji jetre i žuči			hepatitis hepatomegalija poremećene vrijednosti testova jetrene funkcije

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			pruritis
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva			artralgija mialgija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		astenija pireksija	

Opis odabranih nuspojava

Nuspojave zabilježene za Eurartesim bile su uglavnom blage po težini, a većina ih nije bila ozbiljna. Reakcije kao što su kašalj, pireksija, glavobolja, infekcija *P. falciparum*, anemija, astenija, anoreksija i opažene promjene parametara krvnih stanica sukladne su onima koje se očekuju u bolesnika s akutnom malarijom. Učinak na produljenje QTc intervala bio je opažen 2. dana i povukao se 7. dana (sljedeća vremenska točka u kojoj je učinjen EKG).

Pedijatrijska populacija

Tablični popis učestalosti nuspojava u pedijatrijskih bolesnika prikazan je u nastavku. Pedijatrijsko iskustvo većinom je stečeno kod afričke djece u dobi od 6 mjeseci do 5 godina.

Učestalost nuspojava u pedijatrijskih bolesnika koji su sudjelovali u kliničkim ispitivanjima Eurartesima:

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često
Infekcije i infestacije	influenca infekcija <i>P. falciparum</i>	infekcija dišnih puteva infekcija uha	
Poremećaji krvi i limfnog sustava		trombocitopenija leukopenije/neutropenija leukocitoze koje nije moguće svrstati drugdje anemija	trombocitemija splenomegalija limfadenopatija hipokromija
Poremećaji metabolizma i prehrane		anoreksija	
Poremećaji živčanog sustava			konvulzija glavobolja
Poremećaji oka		konjunktivitis	
Srčani poremećaji		produljen QT/QTc nepravilan rad srca	poremećaji srčane provodljivosti srčani šum
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	kašalj		rinoreja, epistaksa
Poremećaji probavnog sustava		povraćanje proljevanje bol u abdomenu	stomatitis mučnina
Poremećaji jetre i žuči			hepatitis hepatomegalija poremećene vrijednosti testova jetrene funkcije žutica
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		dermatitis osip	akantoza pruritis

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva			artralgija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	pireksija	astenija	

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

U kliničkim ispitivanjima, 9 je bolesnika primilo dvostruko veću dozu od kumulativne planirane doze Eurartesima. Sigurnosni profil ovih bolesnika nije se razlikovao od profila bolesnika koji su primili preporučenu dozu, s time da nijedan bolesnik nije prijavio ozbiljnu nuspojavu.

U slučajevima sumnje na predoziranje, potrebno je primijeniti odgovarajuću simptomatsku i potpurnu terapiju, uključujući EKG nadzor zbog mogućnosti produljenja QTc intervala (vidjeti dio 4.4).

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antiprotozoici, antimalarici, artemizinin i derivati, kombinacije, ATK oznaka: P01BF05

Farmakodinamički učinci

Artenimol može postići visoke koncentracije unutar eritrocita u kojima se nalaze paraziti. Njegov endoperoksidni most smatra se ključnim za njegovo antimalarijsko djelovanje, uzrokujući oštećenje slobodnim radikalima membranskih sustava parazita uključujući:

- inhibiciju kalcij APT-aze sarkoplazmatsko-endoplazmatskog retikuluma *P. falciparum*-a
- ometanje prijenosa elektrona u mitohondrijima
- ometanje prijenosnih proteina parazita
- poremećaj mitohondrijske funkcije parazita.

Točan mehanizam djelovanja piperakina nije poznat, ali vjerojatno je sličan mehanizmu djelovanja klorokina, bliskom strukturnom analogu. Klorokin se veže za toksični hem (koji potječe iz hemoglobina bolesnika) unutar parazita malarije, sprječavajući njegovu detoksifikaciju putem polimerizacije.

Piperakin je biskinolin, a ta je skupina pokazala dobro antimalarijsko djelovanje protiv sojeva *Plasmodium* rezistentnih na klorokin *in vitro*. Pozamašna struktura biskinolina može biti važna za djelovanje protiv sojeva rezistentnih na klorokin, a može djelovati putem sljedećih mehanizama:

- inhibicija prijenosnika koji izbacuju klorokin iz prehrabene vakuole parazita
- inhibicija puta probave hema u prehrabenoj vakuoli parazita.

Zabilježena je rezistencija na piperakin (kad se primjenjuje kao monoterapija).

Djelotvornost i sigurnost Eurartesima procijenjene su u dva velika, randomizirana, otvorena klinička ispitivanja.

Ispitivanje DM040010 bilo je provedeno u azijskih odraslih i pedijatrijskih bolesnika s nekomplikiranom malarijom uzrokovanom *P. falciparum*. Liječenje Eurartesimom bilo je uspoređeno s artesunatom + meflokin (AS + MQ). Primarni ishod bila je PCR-korigirana stopa izlječenja 63. dana.

Ispitivanje DM040011 bilo je provedeno u afričkih pedijatrijskih bolesnika s nekomplikiranom malarijom uzrokovanom *P. falciparum*. Liječenje Eurartesimom bilo je uspoređeno s artemeterom + lumefantrinom (A + L). Primarni ishod bila je PCR-korigirana stopa izlječenja 28. dana.

Rezultati za primarni ishod u modificiranim populacijama s namjerom liječenja (engl. *modified intent to treat*, m-ITT) (definiranima kao svi randomizirani bolesnici koji su primili najmanje jednu dozu ispitivane terapije, uz isključenje onih bolesnika koji su izgubljeni iz praćenja zbog nepoznatih razloga) bili su sljedeći:

Ispitivanje	PCR-korigirana stopa izlječenja (m-ITT)			
	Eurartesim	AS + MQ	A + L	95% dvostrani CI za razliku liječenja (Eurartesim – usporedni lijek); p-vrijednost
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

U svakom su slučaju rezultati potvrdili da Eurartesim nije bio inferioran usporednom lijeku. U oba ispitivanja, stvarna stopa neuspješnog liječenja bila je ispod 5% praga djelotvornosti koji je odredio SZO.

Dobno specifične PCR-korigirane stope izlječenja u modificiranim populacijama s namjerom liječenja (m-ITT) u azijskom i afričkom ispitivanju prikazane su u sljedećim tablicama:

Ispitivanje	PCR-korigirana stopa izlječenja (m-ITT)			
	Eurartesim	AS + MQ	A + L	95% dvostrani CI za razliku liječenja (Eurartesim – usporedni lijek); p-vrijednost
DM04010 (n=1087)				
≤5 godina	100,0%	100,0%	-	-
>5 do ≤12 godina	98,2%	96,5%	-	(-3,67; 7,09)%; 0,605
>12 do ≤18 godina	97,3%	100,0%	-	(-6,40; 0,99)%; 1,000
>18 do ≤64 godina	96,6%	94,4%	-	(-0,98; 5,30)%; 0,146
DM04011 (n=1524)				
≤1 godine	91,5%	-	98,5%	(-12,66; -1,32)% ⁽¹⁾ ; 0,064
>1 do ≤2 godine	92,6%	-	94,6%	(-6,76; 2,63)%; 0,413
>2 do ≤5 godina	93,0%	-	94,0%	(-4,41; 2,47)%; 0,590

⁽¹⁾ Ovaj interval pouzdanosti (CI) je asimptotski zato što se točan CI nije mogao izračunati.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetički profili artemimola i piperakina ispitani su na životinjskim modelima i u različitim populacijama ljudi (zdravi dobrovoljci, odrasli bolesnici i pedijatrijski bolesnici).

Apsorpcija

Artemimol se vrlo brzo apsorbira, a T_{max} postiže približno 1-2 sata nakon jednokratnog i višekratnog doziranja. U bolesnika je prosječni C_{max} (CV%) artemimola iznosio 752 (47%) ng/ml, a prosječni AUC_{INF} 2,002 (45%) ng/ml*h (opaženi nakon prve doze Eurartesima).

Bioraspoloživost artemimola čini se viša u bolesnika s malarijom nego u zdravih dobrovoljaca, možda zato što malarija sama po sebi utječe na raspoloživost artemimola. To može biti odraz oštećenja funkcije jetre povezanog s malarijom, koje uzrokuje povećanu bioraspoloživost artemimola (smanjenje učinka prvog prolaska kroz jetru) bez utjecaja na njegov prividni poluvijek eliminacije, koji je ograničen brzinom apsorpcije. U zdravih muških dobrovoljaca koji su bili natašte, raspon prosječnog C_{max} artemimola iznosio je 180-252 ng/ml, a AUC_{INF} 516-684 ng/ml*h.

Sistemska izloženost artemimolu bila je nešto niža nakon zadnje doze Eurartesima (niža do 15% nego nakon prve doze). Otkriveno je da su farmakokinetički parametri artemimola slični u zdravih dobrovoljaca azijskog i bjelačkog porijekla. Sistemska izloženost artemimolu zadnjeg dana liječenja bila je viša u žena nego u muškaraca, uz razliku unutar 30%.

U zdravih je dobrovoljaca izloženost artemimolu bila povećana za 43% kad se primjenjivao uz visokomasni/visokokalorični obrok.

Piperakin, koji je izrazito lipofilni spoj, sporo se apsorbira. Piperakin u ljudi ima T_{max} od približno 5 sati nakon jednokratne i ponovljenih doza. U bolesnika je prosječni (CV%) C_{max} iznosio 179 (62%) ng/ml, a AUC_{0-24} 1679 (47%) ng/ml*h (opaženi nakon prve doze Eurartesima). Zbog spore eliminacije, piperakin se nakuplja u plazmi nakon višekratnih doza uz faktor nakupljanja od približno 3. Otkriveno je da su farmakokinetički parametri piperakina slični u zdravih dobrovoljaca azijskog i bjelačkog porijekla. S druge strane, zadnjeg dana liječenja Eurtartesimom, najviša koncentracija piperakina u plazmi bila je viša u ženskih nego u muških zdravih dobrovoljaca, uz razliku reda veličine od 30 do 50%.

U zdravih dobrovoljaca, izloženost piperakinu povećana je približno trostruko kad se primjenjuje uz visokomasni/visokokalorični obrok. Ovaj farmakokinetički učinak popraćen je pojačanim učinkom na produljenje QT intervala. Sukladno tome, Eurartesim treba primjenjivati s vodom najmanje 3 sata nakon zadnjeg uzimanja hrane i hrana se ne smije uzimati tijekom 3 sata nakon svake doze (vidjeti dio 4.2).

Distribucija

I piperakin i artemimol u visokom su postotku vezani za proteine ljudske plazme: vezanje za proteine opaženo u ispitivanjima *in vitro* iznosilo je 44-93% za artemimol i >99% za piperakin. Nadalje, podaci prikupljeni *in vitro* i *in vivo* na životinjama pokazuju da se piperakin i artemimol nakupljaju u eritrocitima.

Opazeno je da artemimol ima mali volumen distribucije u ljudi (0,8 l/kg; CV 35,5%).

Farmakokinetički parametri opaženi za piperakin u ljudi pokazuju da ova djelatna tvar ima veliki volumen distribucije (730 l/kg; CV 37,5%).

Biotransformacija

Artemimol se prvenstveno konvertira u α -artemimol- β -glukuronid (α -artemimol-G). Ispitivanja na mikrosomima ljudske jetre pokazala su da se artemimol metabolizira pomoću UDP-glukuronoziltransferaze (UGT1A9 i UGT2B7) u α -artemimol-G bez metabolizma posredovanog citokromom P450. Ispitivanja interakcija lijekova *in vitro* pokazala su da je artemimol inhibitor CYP1A2; stoga postoji mogućnost da artemimol poveća koncentracije u plazmi CYP1A2 supstrata (vidjeti dio 4.5).

Ispitivanja metabolizma *in vitro* pokazala su da piperakin metaboliziraju ljudski hepatociti (približno 85% piperakina ostalo je nakon 2 sata inkubacije na 37°C). Piperakin je uglavnom metabolizirao CYP3A4 i u manjem opsegu CYP2C9 i CYP2C19. Otkriveno je da piperakin inhibira CYP3A4 (također na način ovisan o vremenu) i u manjem opsegu CYP2C19, dok stimulira aktivnost CYP2E1.

Nije opažen učinak na profil metabolita piperakina u ljudskim hepatocitima kad se piperakin inkubirao zajedno s artemimolom. Glavni metaboliti piperakina bili su produkt cijepanja karboksilatne kiseline i mono-N-oksidirani produkt.

U ispitivanjima na ljudima, ustanovljeno je da je piperakin blagi inhibitor enzima CYP3A4, a jaki inhibitori aktivnosti CYP3A4 prouzročili su blagu inhibiciju metabolizma piperakina (vidjeti dio 4.5).

Eliminacija

Poluvijek eliminacije artemimola iznosi približno 1 sat. Prosječni oralni klirens za odrasle bolesnike s malarijom bio je 1,34 l/h/kg. Prosječni oralni klirens bio je nešto viši za pedijatrijske bolesnike, međutim, razlike su bile manjeg reda veličine (<20%). Artemimol se eliminira metabolizmom (uglavnom glukurokonjugacijom). Otkriveno je da je njegov klirens nešto niži u ženskih nego u muških zdravih dobrovoljaca. Podaci koji se odnose na izlučivanje artemimola u ljudi su šturi. Međutim, u literaturi je zabilježeno da je za derivate artemizininina izlučivanje neizmijenjene djelatne tvari u ljudskom urinu i fecesu zanemarivo.

Poluvijek eliminacije piperakina iznosi oko 22 dana kod odraslih bolesnika i oko 20 dana kod pedijatrijskih bolesnika. Prosječni oralni klirens u odraslih bolesnika s malarijom bio je 2,09 l/h/kg, dok je u pedijatrijskih bolesnika iznosio 2,43 l/h/kg. Zbog svog dugog poluvijeka eliminacije, piperakin se nakuplja nakon višekratnog doziranja.

Ispitivanja na životinjama pokazala su da se izotopom označeni piperakin izlučuje putem žuči, dok je izlučivanje urinom zanemarivo.

Farmakokinetika u posebnih populacija bolesnika

Nisu provedena posebna farmakokinetička ispitivanja u bolesnika s insuficijencijom jetre ili bubrega ili u starijih osoba.

U pedijatrijskom farmakokinetičkom ispitivanju, a na temelju vrlo malog uzorka, opažene su manje razlike u farmakokinetici artemimola između pedijatrijske i odrasle populacije. Prosječni klirens (1,45 l/h/kg) bio je nešto brži u pedijatrijskih bolesnika nego u odraslih bolesnika (1,34 l/h/kg), dok je prosječni volumen distribucije u pedijatrijskih bolesnika (0,705 l/kg) bio niži nego u odraslih (0,801 l/kg).

Ista je usporedba pokazala da su konstanta brzine apsorpcije i terminalni poluvijek piperakina u djece pretežno bili slični onima opaženima u odraslih. Međutim, prividni klirens bio je brži (1,30 naspram 1,14 l/h/kg) i prividni ukupni volumen distribucije bio je niži u pedijatrijske populacije (623 naspram 730 l/kg).

5.3 Ne klinički podaci o sigurnosti primjene

Opća toksičnost

Podaci u literaturi koji se odnose na kroničnu toksičnost piperakina u pasa i majmuna ukazuju na određenu hepatotoksičnost i blago reverzibilno smanjenje ukupnog broja bijelih krvnih stanica i neutrofila.

Najvažniji ne klinički nalazi o sigurnosti primjene ponovljenih doza bili su infiltracija makrofaga intracitoplazmatskim bazofilnim granularnim materijalom sukladno fosfolipidozi i degenerativne lezije u brojnim organima i tkivima. Ove nuspojave bile su zapažene u životinja pri razinama izloženosti sličnima razinama izloženosti u ljudi i s mogućom važnošću za kliničku primjenu. Nije poznato jesu li ovi toksični učinci reverzibilni.

Artemimol i piperakin nisu bili genotoksični/klastogeni na temelju *in vitro* i *in vivo* ispitivanja.

Nisu provedena ispitivanja kancerogenosti.

Artemimol je embriocidan i teratogen u štakora i kunića.

Piperakin nije izazvao malformacije u štakora i kunića. U ispitivanju perinatalnog i postnatalnog razvoja (segment III) u ženki štakora liječenih s 80 mg/kg, neke su se životinje kasnije okotile što je izazvalo mortalitet novorođenog potomstva. U ženki koje su imale normalan okot, razvoj, ponašanje i rast preživjelog potomstva bili su normalni nakon izloženosti *in utero* ili putem mlijeka.

Nisu provedena ispitivanja reproduktivne toksičnosti kombinacije artemimola i piperakina.

Toksičnost za središnji živčani sustav (SZS)

Derivati artemizininina u čovjeka i životinja mogu biti neurotoksični, što je jako povezano s dozom, putem primjene i formulacijama različitih predlijekova artemimola. U ljudi se moguća neurotoksičnost peroralno primijenjenog artemimola može smatrati krajnje nevjerojatnom s obzirom na brzi klirens artemimola i kratkotrajnu izloženost (3 dana liječenja za bolesnike s malarijom). Nije bilo dokaza da artemimol izaziva lezije u određenim nukleusima u štakora ili pasa, čak niti u letalnoj dozi.

Kardiovaskularna toksičnost

Kod visokih doza piperakina opaženi su učinci na krvni tlak i trajanje PR i QRS. Najvažniji mogući učinak na srce odnosi se na provođenje impulsa kroz srce.

Na hERG testu, IC₅₀ piperakina iznosio je 0,15 μmol, a artemimola 7,7 μmol. Povezanost artemimola i piperakina ne dovodi do inhibicije hERG koja je veća od one koju izaziva svaki spoj posebno.

Fototoksičnost

Nema razloga za zabrinutost zbog fototoksičnosti artemimola, jer se ne apsorbira u rasponu od 290-700 nm.

Maksimum apsorpcije piperakina je na 352 nm. Budući da je piperakin prisutan u koži (oko 9% u nepigmentiranog štakora i samo 3% u pigmentiranog štakora), u miševa izloženih UV zračenju bile su opažene blage fototoksične reakcije (oticanje i eritem) 24 sata nakon peroralnog liječenja.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

škrob, prethodno geliran
dekstrin
hipromeloza (E464)
karmelozanatrij, umrežena
magnezijev stearat (E572)

Film ovojnica

hipromeloza (E464)
titanijev dioksid (E171)
makrogol 400

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Eurartesim tablete su pakirane u PVC/PVDC/aluminij blisterima koji sadrže 3 tablete.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

Tel: +39 06 91394414
Faks: +39 06 91394032
Email: mirella.franci@alfasigma.com

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/716/005

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 27. listopada 2011.
Datum posljednje obnove odobrenja: 09. rujan 2016

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Eurartesim 320 mg/40 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 320 mg piperakintetrafosfata (u obliku tetrahidrata; PQP) i 40 mg artemimola.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

Bijela, duguljasta, bikonveksna filmom obložena tableta (dimenzija 16 x 8 mm / debljine 5,5 mm) s razdjelnom crtom i označena s jedne strane s dva slova "σ".

Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Eurartesim je indiciran za liječenje nekomplikirane malarije uzrokovane *Plasmodium falciparum* u odraslih, adolescenata, djece i dojenčadi u dobi od 6 ili više mjeseci i tjelesne težine 5 ili više kilograma.

Potrebno je uzeti u obzir službene smjernice za odgovarajuću primjenu antimalarika.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Eurartesim treba primijeniti tijekom tri uzastopna dana u ukupno tri doze koje se uzimaju svakog dana u isto vrijeme.

Doziranje treba temeljiti na tjelesnoj težini kako je prikazano u sljedećoj tablici:

Tjelesna težina (kg)	Dnevna doza (mg)		Jačina tablete i broj tableta po dozi
	PQP	Artenimol	
5 do <7	80	10	½ x 160 mg / 20 mg tableta
7 do <13	160	20	1 x 160 mg / 20 mg tableta
13 do <24	320	40	1 x 320 mg / 40 mg tableta
24 do <36	640	80	2 x 320 mg / 40 mg tablete
36 do <75	960	120	3 x 320 mg / 40 mg tablete
75 do 100	1280	160	4 x 320 mg / 40 mg tablete
>100	Nema podataka na temelju kojih bi se mogla preporučiti doza za bolesnike tjelesne težine >100 kg.		

Ako bolesnik povrati unutar 30 minuta nakon uzimanja Eurartesima, potrebno je ponovno primijeniti cijelu dozu; ako bolesnik povrati unutar 30-60 minuta, potrebno je ponovno primijeniti polovicu doze. Ponovna primjena doze Eurartesima ne smije se pokušati više od jedanput. Ako i druga doza bude povraćena, potrebno je uvesti terapiju drugim antimalarikom.

Ako se propusti doza, potrebno ju je uzeti čim se to primijeti, a zatim nastaviti s preporučenim režimom sve dok se ne završi cijela kura liječenja.

Nema podataka o drugoj kura liječenja.

U razdoblju od 12 mjeseci ne smije se dati više od dvije kure Eurartesima (vidjeti dijelove 4.4 i 5.3). Druga kura Eurartesima ne smije se dati unutar 2 mjeseca nakon prve kure zbog dugog poluvijeka eliminacije piperakina (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Posebne populacije

Starije osobe

Klinička ispitivanja Eurartesima nisu uključila bolesnike u dobi od 65 ili više godina, pa se stoga ne može dati preporuka za doziranje. S obzirom na mogućnost smanjene funkcije jetre i bubrega povezane s dobi, kao i na mogućnost srčanih poremećaja (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4), potreban je oprez kad se ovaj lijek primjenjuje u starijih bolesnika.

Oštećenje funkcije jetre i bubrega

Eurartesim nije procijenjen u ispitanika s umjerenom ili teškom insuficijencijom bubrega ili jetre. Stoga se savjetuje oprez kad se Eurartesim primjenjuje u ovih bolesnika (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost Eurartesima u dojenčadi u dobi manjoj od 6 mjeseci i djece tjelesne težine manje od 5 kg nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka za ove pedijatrijske podskupine.

Način primjene

Eurartesim treba uzimati peroralno s vodom i bez hrane. Svaku dozu treba uzeti najmanje 3 sata nakon zadnjeg uzimanja hrane. Hrana se ne smije uzimati 3 sata nakon doze.

Za bolesnike koji ne mogu progutati tablete, kao što su dojenčad i mala djeca, Eurartesim se može zdrobiti i pomiješati s vodom. Mješavina se mora primijeniti odmah nakon pripreme.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Teška malarija prema definiciji Svjetske zdravstvene organizacije (SZO).
- Iznenađna smrt u obiteljskoj anamnezi ili urođeno produljenje QTc intervala.
- Poznato urođeno produljenje QTc-intervalu ili bilo koje kliničko stanje za koje se zna da produljuje QTc interval.
- Simptomatske srčane aritmije u anamnezi ili s klinički značajnom bradikardijom.
- Sklonost aritmiji zbog bilo kojeg srčanog stanja, kao što su teška hipertenzija, hipertrofija lijeve srčane klijetke (uključujući hipertrofičnu kardiomiopatiju) ili kongestivno zatajenje srca praćeno smanjenom ejskijskom frakcijom lijeve srčane klijetke.
- Poremećaj elektrolita, osobito hipokalijemija, hipokalcijemija ili hipomagnezijemija.
- Uzimanje lijekova za koje se zna da produljuju QTc interval. Tu pripadaju (ali popis nije ograničen samo na njih):
 - antiaritmici (npr. amiodaron, dizopiramid, dofetilid, ibutilid, prokainamid, kinidin, hidrokinidin, sotalol)
 - neuroleptici (npr. fenotiazini, sertindol, sultoprid, klorpromazin, haloperidol, mesoridazin, pimozid ili tioridazin), antidepresivi
 - određeni antimikrobni lijekovi, uključujući lijekove iz sljedećih skupina:
 - makrolidi (npr. eritromicin, klaritromicin),
 - fluorokinoloni (npr. moksifloksacin, sparfloksacin),
 - imidazolni i triazolni antimikotici,
 - te također pentamidin i sakvinavir
 - određeni antihistaminici bez sedativnog djelovanja (npr. terfenadin, astemizol, mizolastin).
 - cisaprid, droperidol, domperidon, bepridil, difemanil, probukol, levometadil, metadon, vinka alkaloidi, arsen trioksid
- Nedavno liječenje lijekovima za koje se zna da produljuju QTc interval i koji još uvijek mogu biti prisutni u krvotoku u vrijeme kad se započne s Eurartesimom (npr. meflokin, halofantrin, lumefantrin, klorokin, kinin i drugi antimalarici) s obzirom na njihov poluvijek eliminacije.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Eurartesim se ne smije primjenjivati za liječenje teške malarije uzrokovane *Plasmodium falciparum* (vidjeti dio 4.3) te se, zbog nedostatnih podataka, ne smije primjenjivati za liječenje malarije uzrokovane *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae* ili *Plasmodium ovale*.

Potrebno je imati na umu dugi poluvijek piperakina (oko 22 dana) u slučaju da se, zbog neuspješnog liječenja ili nove malarične infekcije, započne drugi antimalarik (vidjeti u nastavku, kao i dijelove 4.3 i 4.5).

Piperakin je blagi inhibitor CYP3A4. Preporučuje se oprez kad se Eurartesim primjenjuje istovremeno s lijekovima koji pokazuju različite obrasce inhibicije, indukcije ili kompeticije za CYP3A4, jer terapijski i/ili toksični učinci nekih istovremeno primijenjenih lijekova mogu biti promijenjeni.

Piperakin je također supstrat za CYP3A4. Umjereno povećanje koncentracija piperakina u plazmi (<2 puta) opaženo je kada se primjenjivao istovremeno s jakim inhibitorima CYP3A4, što je rezultiralo mogućim pogoršanjem učinka na produljenje QTc intervala (vidjeti dio 4.5).

Izloženost piperakinu može se također povećati kada se primjenjuje istovremeno s blagim ili umjerenim inhibitorima CYP3A4 (npr. oralnim kontraceptivima). Stoga je potreban oprez kada se Eurartesim primjenjuje istovremeno s bilo kojim inhibitorom CYP3A4 te je potrebno razmotriti praćenje EKG-a.

Zbog nedostatka farmakokinetičkih podataka o primjeni višestrukih doza piperakina, ne savjetuje se primjena bilo kojeg jakog inhibitora CYP3A4 nakon uvođenja (tj. prve doze) Eurartesima (vidjeti dijelove 4.5 i 5.2).

Eurartesim se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće u situacijama kad su dostupni drugi pogodni i učinkoviti antimalarici (vidjeti dio 4.6).

U odsutnosti podataka ispitivanja kancerogenosti, a zbog nedostatka kliničkog iskustva s ponavljanjem kura liječenja u ljudi, ne smije se dati više od dvije kure Eurartesima u razdoblju od 12 mjeseci (vidjeti dijelove 4.2 i 5.3).

Učinci na repolarizaciju srca

U kliničkim ispitivanjima Eurartesima učinjeni su EKG-i tijekom liječenja. Pokazano je da se produljenje QTc intervala javljalo češće i u većoj mjeri s terapijom Eurartesimom nego s usporednom terapijom (vidjeti dio 5.1 za podatke o usporednoj terapiji). Analiza srčanih nuspojava u kliničkim ispitivanjima pokazala je da su češće bile zabilježene kod bolesnika liječenih Eurartesimom nego u onih koji su primali usporedni antimalarik (vidjeti dio 4.8). Prije treće doze Eurartesima, u jednom od dva ispitivanja faze III, zabilježeno je da je 3/767 bolesnika (0,4%) imalo vrijednost QTcF >500 ms naspram nijednog bolesnika u usporednoj skupini.

Mogućnost da Eurartesim produlji QTc interval bila je ispitana na usporednim skupinama zdravih dobrovoljaca koji su svaku dozu uzimali s visokomasnim visokokaloričnim (~1000 Kcal) ili niskomasnim niskokaloričnim (~400 Kcal) obrocima ili natašte. U usporedbi s placebom, najveće prosječno povećanje QTcF 3. dana doziranja Eurartesima iznosilo je 45,2, 35,5 odnosno 21,0 ms u navedenim uvjetima doziranja. Produljenje QTcF intervala opaženo natašte trajalo je između 4 i 11 sati nakon primjene zadnje doze 3. dana. Prosječno produljenje QTcF intervala u usporedbi s placebom smanjilo se na 11,8 ms nakon 24 sata i na 7,5 ms nakon 48 sati. Ni u jednog zdravog ispitanika koji je primio dozu natašte nije se pokazao QTcF dulji od 480 ms ili povećanje u odnosu na početnu vrijednost veće od 60 ms. Tri od 64 ispitanika imalo je QTcF dulji od 480 ms nakon uzimanja doze s niskomasnim obrocima, dok je 10 od 64 imalo vrijednosti QTcF veće od ovog praga nakon uzimanja doze s visokomasnim obrocima. Niti jedan ispitanik nije imao vrijednost QTcF veću od 500 ms niti kod jednog načina doziranja.

EKG je potrebno napraviti što ranije tijekom liječenja Eurartesimom, a praćenje EKG-om potrebno je provoditi u svih bolesnika koji mogu imati povišen rizik od razvoja aritmije povezane s produljenjem QTc intervala (vidjeti u nastavku).

Kad je to klinički primjereno, potrebno je razmotriti pregled EKG-om u svih bolesnika prije uzimanja zadnje od tri dnevne doze i približno 4-6 sati nakon zadnje doze, budući da rizik od produljenja QTc intervala može biti najveći upravo tijekom tog razdoblja (vidjeti dio 5.2). QTc intervali dulji od 500 ms povezani su s izrazitim rizikom od mogućih životno opasnih ventrikularnih tahiaritmija. Stoga je potreban EKG nadzor tijekom sljedećih 24-48 sati kod svih bolesnika u kojih se pronađe ovako veliko produljenje. Ovi bolesnici ne smiju primiti drugu dozu Eurartesima i potrebno je uvesti terapiju drugim antimalarikom.

U usporedbi s odraslim muškarcima, žene i stariji bolesnici imaju dulje QTc intervale. Stoga mogu biti osjetljiviji na učinke lijekova koji produljuju QTc, kao što je Eurartesim, pa je potreban poseban oprez.

Pedijatrijska populacija

Savjetuje se poseban oprez u mlade djece kad povraćaju, jer će vjerojatno razviti poremećaj elektrolita. To može pojačati učinak Eurartesima na produljenje QTc intervala (vidjeti dio 4.3).

Oštećenje funkcije jetre i bubrega

Eurartesim nije procijenjen u bolesnika s umjerenom do teškom insuficijencijom bubrega ili jetre (vidjeti dio 4.2). Zbog mogućnosti povišenja koncentracija piperakina u plazmi, savjetuje se oprez ako se Eurartesim primjenjuje bolesnicima sa žuticom i/ili umjerenom ili teškom insuficijencijom bubrega ili jetre te se savjetuje EKG nadzor i praćenje kalija u krvi.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Eurartesim je kontraindiciran u bolesnika koji već uzimaju druge lijekove za koje se zna da produljuju QTc interval zbog rizika od farmakodinamičke interakcije koja dovodi do aditivnog učinka na QTc interval (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Proveden je ograničeni broj ispitivanja farmakokinetičkih interakcija lijekova s Eurartesimom u zdravih odraslih ispitanika. Stoga se procjena mogućnosti pojave interakcija lijekova temelji na ili *in vivo* ili *in vitro* ispitivanjima.

Učinak Eurartesima na istovremeno primijenjene lijekove

Piperakin je inhibitor CYP3A4, koji ga i metabolizira. Istovremena primjena oralnog Eurartesima sa 7,5 mg oralnog midazolama, probnog supstrata CYP3A4, dovela je u zdravih odraslih ispitanika do malog povećanja izloženosti (≤ 2 puta) midazolamu i njegovim metabolitima. Taj inhibicijski učinak više nije bio vidljiv tjedan dana nakon posljednje primjene Eurartesima. Stoga je potreban osobit oprez kad se istovremeno s Eurartesimom primjenjuju lijekovi s uskim terapijskim indeksom (npr. antiretrovirusni lijekovi i ciklosporin).

Prema podacima dobivenim *in vitro*, piperakin se u maloj mjeri metabolizira putem CYP2C19 i također inhibira taj enzim. Postoji mogućnost smanjenja brzine metabolizma drugih supstrata ovog enzima, kao što je omeprazol, s posljedičnim povećanjem njihovih koncentracija u plazmi, a time i njihove toksičnosti.

Piperakin može povećati brzinu metabolizma supstrata CYP2E1, što dovodi do smanjenja koncentracije u plazmi tih supstrata, kao što su paracetamol ili teofilin i anestetički plinovi enfluran, halotan i izofluran. Glavna posljedica ove interakcije mogla bi biti smanjenje djelotvornosti istovremeno primijenjenih lijekova.

Primjena artenimola može dovesti do blagog smanjenja aktivnosti CYP1A2. Stoga se savjetuje oprez kad se Eurartesim primjenjuje istovremeno s lijekovima koje taj enzim metabolizira, a koji imaju uzak terapijski indeks, kao što je teofilin. Dvadeset četiri sata nakon zadnjeg uzimanja artenimola najvjerojatnije više neće biti nikakvih učinaka.

Učinak istovremeno primijenjenih lijekova na Eurartesim

CYP3A4 metabolizira piperakin *in vitro*. Istovremena primjena jedne peroralne doze klaritromicina (jakog probnog inhibitora CYP3A4) i jedne peroralne doze Eurartesima dovela je u zdravih odraslih ispitanika do malog povećanja (≤ 2 puta) izloženosti piperakinu. To povećanje izloženosti kombinaciji koja djeluje protiv malarije može rezultirati pogoršanim učinkom na QTc (vidjeti dio 4.4). Stoga je potreban poseban oprez ako se Eurartesim primjenjuje bolesnicima koji uzimaju jake inhibitore CYP3A4 (npr. neki inhibitori proteaze [amprenavir, atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir], nefazodon ili verapamil) i potrebno je razmotriti EKG nadzor zbog rizika od povišenih koncentracija piperakina u plazmi (vidjeti dio 4.4).

Lijekovi koji induciraju enzime, kao što su rifampicin, karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, gospina trava (*Hypericum perforatum*), vjerojatno će dovesti do sniženja koncentracije piperakina u plazmi. Koncentracija artemimola također može biti snižena. Ne preporučuje se istovremeno liječenje takvim lijekovima.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija lijekova provedena su samo u odraslih. Opseg interakcija u pedijatrijskoj populaciji nije poznat. Prethodno spomenute interakcije u odraslih te upozorenja u dijelu 4.4 treba uzeti u obzir i za pedijatrijsku populaciju.

Oralni kontraceptivi

Kada se istovremeno primjenjivao u zdravih žena, Eurartesim je imao samo minimalni učinak na kombinaciju oralnih kontraceptiva estrogen/progestin s tim da je povećao brzinu apsorpcije etinilestradiola (izraženo kao geometrijska sredina C_{max}) za oko 28%. Međutim, Eurartesim nije značajno promijenio izloženost etinilestradiolu i levonorgestrelu i nije utjecao na kontracepcijsko djelovanje, što su pokazale slične koncentracije u plazmi folikul-stimulirajućeg hormona (FSH), luteinizirajućeg hormona (LH) i progesterona opažene nakon uzimanja oralnih kontraceptiva uz istovremenu primjenu Eurartesima te bez njega.

Interakcije s hranom

Apsorpcija piperakina povećana je u prisutnosti masnih kiselina (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2), što može pojačati njegov učinak na QTc interval. Stoga Eurartesim treba uzimati samo s vodom kako je opisano u dijelu 4.2. Eurartesim se ne smije uzimati sa sokom od grejpa, jer će to najvjerojatnije povećati koncentracije piperakina u plazmi.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema dovoljno podataka o primjeni artemimola i piperakin u trudnica. Na temelju podataka prikupljenih na životinjama, sumnja se da Eurartesim uzrokuje ozbiljne urođene mane kad se primjenjuje tijekom prvog tromjesečja trudnoće (vidjeti dijelove 4.4 i 5.3). Ispitivanja učinka derivata artemizina na reprodukciju pokazala su teratogeni potencijal, uz povećani rizik tijekom rane gestacije (vidjeti dio 5.3). Piperakin nije bio teratogen u štakora i kunića. U perinatalnim i postnatalnim ispitivanjima u štakora piperakin je bio povezan s komplikacijama tijekom koćenja. Međutim, nije bilo zastoja u neonatalnom razvoju nakon izlaganja *in utero* ili putem mlijeka.

Eurartesim se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće u situacijama kad su dostupni drugi pogodni i učinkoviti antimalarici (vidjeti dio 4.4).

Dojenje

Podaci u životinja pokazuju da se piperakin izlučuje u mlijeko, ali nema dostupnih podataka za ljude. Žene koje uzimaju Eurartesim ne smiju doiti za vrijeme liječenja.

Plodnost

Nema posebnih podataka koji se odnose na učinke piperakina na plodnost; međutim, do danas nisu zabilježeni štetni događaji tijekom kliničke primjene. Nadalje, podaci dobiveni ispitivanjima na životinjama pokazuju da artemimol ne utječe na plodnost niti ženki niti mužjaka.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Podaci o štetnim događajima prikupljeni u kliničkim ispitivanjima pokazuju da Eurartesim ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima nakon što se bolesnik oporavi od akutne infekcije.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnost primjene Eurartesima procijenjena je u dva otvorena ispitivanja faze III koja su uključila 1239 pedijatrijskih bolesnika u dobi do 18 godina i 566 odraslih bolesnika u dobi od >18 godina liječenih Eurartesimom.

U randomiziranom kliničkom ispitivanju u kojem je 767 odraslih i djece s nekomplikiranom malarijom uzrokovanom *P. falciparum* primalo Eurartesim, procijenjeno je da je 25% ispitanika imalo nuspojavu. Ni za jedan tip nuspojava incidencija nije bila $\geq 5\%$. Najčešće opažene nuspojave s incidencijom od $\geq 1,0\%$ bile su: glavobolja (3,9%), produljeni QTc na elektrokardiogramu (3,4%), infekcija *P. falciparum* (3,0%), anemija (2,8%), eozinofilija (1,7%), sniženi hemoglobin (1,7%), sinusna tahikardija (1,7%), astenija (1,6%), hematokrit [sniženi] (1,6%), pireksija (1,5%), smanjeni broj crvenih krvnih stanica (1,4%). Ukupno je 6 (0,8%) ispitanika u ovom ispitivanju imalo ozbiljnu nuspojavu.

U drugom randomiziranom kliničkom ispitivanju, 1038 djece u dobi između 6 mjeseci i 5 godina primalo je Eurartesim i procijenjeno je da je 71% imalo neku nuspojavu. Sljedeće opažene nuspojave imale su incidenciju od $\geq 5,0\%$: kašalj (32%), pireksija (22,4%), influenza (16,0%), infekcija *P. falciparum* (14,1%), proljev (9,4%), povraćanje (5,5%) i anoreksija (5,2%). Ukupno je 15 (1,5%) ispitanika u ovom ispitivanju imalo ozbiljne nuspojave.

Tablični popis nuspojava

U tablici u nastavku nuspojave su navedene prema klasifikaciji organskih sustava i kategorizirane prema učestalosti. Unutar svake skupine po učestalosti nuspojave su navedene slijedom prema sve manjoj ozbiljnosti, prema sljedećem dogovoru: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Tablica u ovom dijelu odnosi se samo na odrasle bolesnike. Odgovarajuća tablica za pedijatrijske bolesnike prikazana je u nastavku u posebnom dijelu.

Učestalost nuspojava u odraslih bolesnika koji su sudjelovali u kliničkim ispitivanjima Eurartesima:

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često
Infekcije i infestacije		infekcija <i>P. falciparum</i>	infekcija dišnih puteva influenca
Poremećaji krvi i limfnog sustava		anemija	
Poremećaji metabolizma i prehrane			anoreksija
Poremećaji živčanog sustava		glavobolja	konvulzije omaglica
Srčani poremećaji		produljeni QTc tahikardija	poremećaji srčane provodljivosti sinusne aritmije bradikardija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja			kašalj

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često
Poremećaji probavnog sustava			povraćanje proljev mučnina bol u abdomenu
Poremećaji jetre i žuči			hepatitis hepatomegalija poremećene vrijednosti testova jetrene funkcije
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			pruritis
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva			artralgija mialgija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		astenija pireksija	

Opis odabranih nuspojava

Nuspojave zabilježene za Eurartesim bile su uglavnom blage po težini, a većina ih nije bila ozbiljna. Reakcije kao što su kašalj, pireksija, glavobolja, infekcija *P. falciparum*, anemija, astenija, anoreksija i opažene promjene parametara krvnih stanica sukladne su onima koje se očekuju u bolesnika s akutnom malarijom. Učinak na produljenje QTc intervala bio je opažen 2. dana i povukao se 7. dana (sljedeća vremenska točka u kojoj je učinjen EKG).

Pedijatrijska populacija

Tablični popis učestalosti nuspojava u pedijatrijskih bolesnika prikazan je u nastavku. Pedijatrijsko iskustvo većinom je stečeno kod afričke djece u dobi od 6 mjeseci do 5 godina.

Učestalost nuspojava u pedijatrijskih bolesnika koji su sudjelovali u kliničkim ispitivanjima Eurartesima:

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često
Infekcije i infestacije	influenca infekcija <i>P. falciparum</i>	infekcija dišnih puteva infekcija uha	
Poremećaji krvi i limfnog sustava		trombocitopenija leukopenije/neutropenija leukocitoze koje nije moguće svrstati drugdje anemija	trombocitemija splenomegalija limfadenopatija hipokromija
Poremećaji metabolizma i prehrane		anoreksija	
Poremećaji živčanog sustava			konvulzija glavobolja
Poremećaji oka		konjunktivitis	
Srčani poremećaji		produljen QT/QTc nepravilan rad srca	poremećaji srčane provodljivosti srčani šum
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta	kašalj		rinoreja, epistaksa

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često
Poremećaji probavnog sustava		povraćanje proljev bol u abdomenu	stomatitis mučnina
Poremećaji jetre i žuči			hepatitis hepatomegalija poremećene vrijednosti testova jetrene funkcije žutica
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		dermatitis osip	akantoza pruritis
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva			artralgija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	pireksija	astenija	

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

U kliničkim ispitivanjima, 9 je bolesnika primilo dvostruko veću dozu od kumulativne planirane doze Eurartesima. Sigurnosni profil ovih bolesnika nije se razlikovao od profila bolesnika koji su primili preporučenu dozu, s time da niti jedan bolesnik nije prijavio ozbiljnu nuspojavu.

U slučajevima sumnje na predoziranje, potrebno je primijeniti odgovarajuću simptomatsku i potpurnu terapiju, uključujući EKG nadzor zbog mogućnosti produljenja QTc intervala (vidjeti dio 4.4).

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antiprotozoici, antimalarici, artemizinin i derivati, kombinacije, ATK oznaka: P01BF05

Farmakodinamički učinci

Artemimol može postići visoke koncentracije unutar eritrocita u kojima se nalaze paraziti. Njegov endoperoksidni most smatra se ključnim za njegovo antimalarijsko djelovanje, uzrokujući oštećenje slobodnim radikalima membranskih sustava parazita uključujući:

- inhibiciju kalcij APT-aze sarkoplazmatsko-endoplazmatskog retikuluma *P. falciparum*-a,
- ometanje prijenosa elektrona u mitohondrijima
- ometanje prijenosnih proteina parazita
- poremećaj mitohondrijske funkcije parazita.

Točan mehanizam djelovanja piperakina nije poznat, ali vjerojatno je sličan mehanizmu djelovanja klorokina, bliskom strukturnom analogu. Klorokin se veže za toksični hem (koji potječe iz hemoglobina bolesnika) unutar parazita malarije, sprječavajući njegovu detoksifikaciju putem polimerizacije.

Piperakin je biskinolin, a ta je skupina pokazala dobro antimalarijsko djelovanje protiv sojeva *Plasmodium* rezistentnih na klorokin *in vitro*. Pozamašna struktura biskinolona može biti važna za djelovanje protiv sojeva rezistentnih na klorokin, a može djelovati putem sljedećih mehanizama:

- inhibicija prijenosnika koji izbacuju klorokin iz prehrambene vakuole parazita
- inhibicija puta probave hema u prehrambenoj vakuoli parazita.

Zabilježena je rezistencija na piperakin (kad se primjenjuje kao monoterapija).

Djelotvornost i sigurnost Eurartesima procijenjene su u dva velika, randomizirana, otvorena klinička ispitivanja.

Ispitivanje DM040010 bilo je provedeno u azijskih odraslih i pedijatrijskih bolesnika s nekomplikiranom malarijom uzrokovanom *P. falciparum*. Liječenje Eurartesimom bilo je uspoređeno s artesunatom + meflokin (AS + MQ). Primarni ishod bila je PCR-korigirana stopa izlječenja 63. dana.

Ispitivanje DM040011 bilo je provedeno u afričkih pedijatrijskih bolesnika s nekomplikiranom malarijom uzrokovanom *P. falciparum*. Liječenje Eurartesimom bilo je uspoređeno s artemeterom + lumefantrin (A + L). Primarni ishod bila je PCR-korigirana stopa izlječenja 28. dana.

Rezultati za primarni ishod u modificiranim populacijama s namjerom liječenja (engl. *modified intent to treat*, m-ITT) (definiranima kao svi randomizirani bolesnici koji su primili najmanje jednu dozu ispitivane terapije, uz isključenje onih bolesnika koji su izgubljeni iz praćenja zbog nepoznatih razloga) bili su sljedeći:

Ispitivanje	PCR-korigirana stopa izlječenja (m-ITT)			95% dvostrani CI za razliku liječenja (Eurartesim – usporedni lijek); p-vrijednost
	Eurartesim	AS + MQ	A + L	
DM040010 (n=1087)	97,0%	95,3%	-	(-0,84; 4,19)%; p=0,161
DM040011 (n=1524)	92,7%	-	94,8%	(-4,59; 0,45)%; p=0,128

U svakom su slučaju rezultati potvrdili da Eurartesim nije bio inferioran usporednom lijeku. U oba ispitivanja, stvarna stopa neuspješnog liječenja bila je ispod 5% praga djelotvornosti koji je odredio SZO.

Dobno specifične PCR-korigirane stope izlječenja u modificiranim populacijama s namjerom liječenja (m-ITT) u azijskom i afričkom ispitivanju prikazane su u sljedećim tablicama:

Ispitivanje	PCR-korigirana stopa izlječenja (m-ITT)			95% dvostrani CI za razliku liječenja (Eurartesim – usporedni lijek); p-vrijednost
	Eurartesim	AS + MQ	A + L	
DM04010 (n=1087)				
≤5 godina	100,0%	100,0%	-	-
>5 do ≤12 godina	98,2%	96,5%	-	(-3,67; 7,09)%; 0,605
>12 do ≤18 godina	97,3%	100,0%	-	(-6,40; 0,99)%; 1,000
>18 do ≤64 godina	96,6%	94,4%	-	(-0,98; 5,30)%; 0,146
DM04011 (n=1524)				
≤1 godine	91,5%	-	98,5%	(-12,66; -1,32)% ⁽¹⁾ ; 0,064
>1 do ≤2 godine	92,6%	-	94,6%	(-6,76; 2,63)%; 0,413
>2 do ≤5 godina	93,0%	-	94,0%	(-4,41; 2,47)%; 0,590

⁽¹⁾ Ovaj interval pouzdanosti (CI) je asimptotski zato što se točan CI nije mogao izračunati.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetički profili artemimola i piperakina ispitani su na životinjskim modelima i u različitim populacijama ljudi (zdravi dobrovoljci, odrasli bolesnici i pedijatrijski bolesnici).

Apsorpcija

Arteminol se vrlo brzo apsorbira, a T_{max} postiže približno 1-2 sata nakon jednokratnog i višekratnog doziranja. U bolesnika je prosječni C_{max} (CV%) artemimola iznosio 752 (47%) ng/ml, a prosječni AUC_{INF} 2,002 (45%) ng/ml*h (opaženi nakon prve doze Eurartesima).

Bioraspoloživost artemimola čini se viša u bolesnika s malarijom nego u zdravih dobrovoljaca, možda zato što malarija sama po sebi utječe na raspoloživost artemimola. To može biti odraz oštećenja funkcije jetre povezanog s malarijom, koje uzrokuje povećanu bioraspoloživost artemimola (smanjenje učinka prvog prolaska kroz jetru) bez utjecaja na njegov prividni poluvijek eliminacije, koji je ograničen brzinom apsorpcije. U zdravih muških dobrovoljaca koji su bili natašte, raspon prosječnog C_{max} artemimola iznosio je 180-252 ng/ml, a AUC_{INF} 516-684 ng/ml*h.

Sistemska izloženost artemimolu bila je nešto niža nakon zadnje doze Eurartesima (niža do 15% nego nakon prve doze). Otkriveno je da su farmakokinetički parametri artemimola slični u zdravih dobrovoljaca azijskog i bjelačkog porijekla. Sistemska izloženost artemimolu zadnjeg dana liječenja bila je viša u žena nego u muškaraca, uz razliku unutar 30%.

U zdravih je dobrovoljaca izloženost artemimolu bila povećana za 43% kad se primjenjivao uz visokomasni/visokokalorični obrok.

Piperakin, koji je izrazito lipofilni spoj, sporo se apsorbira. Piperakin u ljudi ima T_{max} od približno 5 sati nakon jednokratne i ponovljenih doza. U bolesnika je prosječni (CV%) C_{max} iznosio 179 (62%) ng/ml, a AUC_{0-24} 1679 (47%) ng/ml*h (opaženi nakon prve doze Eurartesima). Zbog spore eliminacije, piperakin se nakuplja u plazmi nakon višekratnih doza uz faktor nakupljanja od približno 3. Otkriveno je da su farmakokinetički parametri piperakina slični u zdravih dobrovoljaca azijskog i bjelačkog porijekla. S druge strane, zadnjeg dana liječenja Eurartesimom, najviša koncentracija piperakina u plazmi bila je viša u ženskih nego u muških zdravih dobrovoljaca, uz razliku reda veličine od 30 do 50%.

U zdravih dobrovoljaca, izloženost piperakinu povećana je približno trostruko kad se primjenjuje uz visokomasni/visokokalorični obrok. Ovaj farmakokinetički učinak popraćen je pojačanim učinkom na produljenje QT intervala. Sukladno tome, Eurartesim treba primjenjivati s vodom najmanje 3 sata nakon zadnjeg uzimanja hrane i hrana se ne smije uzimati tijekom 3 sata nakon svake doze (vidjeti dio 4.2).

Distribucija

I piperakin i arteminol u visokom su postotku vezani za proteine ljudske plazme: vezanje za proteine opaženo u ispitivanjima *in vitro* iznosilo je 44-93% za arteminol i >99% za piperakin. Nadalje, podaci prikupljeni *in vitro* i *in vivo* na životinjama pokazuju da se piperakin i arteminol nakupljaju u eritrocitima.

Opaženo je da arteminol ima mali volumen distribucije u ljudi (0,8 l/kg; CV 35,5%).

Farmakokinetički parametri opaženi za piperakin u ljudi pokazuju da ova djelatna tvar ima veliki volumen distribucije (730 l/kg; CV 37,5%).

Biotransformacija

Arteminol se prvenstveno konvertira u α -arteminol- β -glukuronid (α -arteminol-G). Ispitivanja na mikrosomima ljudske jetre pokazala su da se arteminol metabolizira pomoću UDP-glukuronoziltransferaze (UGT1A9 i UGT2B7) u α -arteminol-G bez metabolizma posredovanog citokromom P450. Ispitivanja interakcija lijekova *in vitro* pokazala su da je arteminol inhibitor

CYP1A2; stoga postoji mogućnost da arteminol poveća koncentracije u plazmi CYP1A2 supstrata (vidjeti dio 4.5).

Ispitivanja metabolizma *in vitro* pokazala su da piperakin metaboliziraju ljudski hepatociti (približno 85% piperakina ostalo je nakon 2 sata inkubacije na 37°C). Piperakin je uglavnom metabolizirao CYP3A4 i u manjem opsegu CYP2C9 i CYP2C19. Otkriveno je da piperakin inhibira CYP3A4 (također na način ovisan o vremenu) i u manjem opsegu CYP2C19, dok stimulira aktivnost CYP2E1.

Nije opažen učinak na profil metabolita piperakina u ljudskim hepatocitima kad se piperakin inkubirao zajedno s arteminolom. Glavni metaboliti piperakina bili su produkt cijepanja karboksilatne kiseline i mono-N-oksidirani produkt.

U ispitivanjima na ljudima, ustanovljeno je da je piperakin blagi inhibitor enzima CYP3A4, a jaki inhibitori aktivnosti CYP3A4 prouzročili su blagu inhibiciju metabolizma piperakina (vidjeti dio 4.5).

Eliminacija

Poluvijek eliminacije arteminola iznosi približno 1 sat. Prosječni oralni klirens za odrasle bolesnike s malarijom bio je 1,34 l/h/kg. Prosječni oralni klirens bio je nešto viši za pedijatrijske bolesnike, međutim, razlike su bile manjeg reda veličine (<20%). Arteminol se eliminira metabolizmom (uglavnom glukurokonjugacijom). Otkriveno je da je njegov klirens nešto niži u ženskih nego u muških zdravih dobrovoljaca. Podaci koji se odnose na izlučivanje arteminola u ljudi su šturi. Međutim, u literaturi je zabilježeno da je za derivate artemizina izlučivanje neizmijenjene djelatne tvari u ljudskom urinu i fecesu zanemarivo.

Poluvijek eliminacije piperakina iznosi oko 22 dana kod odraslih bolesnika i oko 20 dana kod pedijatrijskih bolesnika. Prosječni oralni klirens u odraslih bolesnika s malarijom bio je 2,09 l/h/kg, dok je u pedijatrijskih bolesnika iznosio 2,43 l/h/kg. Zbog svog dugog poluvijeka eliminacije, piperakin se nakuplja nakon višekratnog doziranja.

Ispitivanja na životinjama pokazala su da se izotopom označeni piperakin izlučuje putem žuči, dok je izlučivanje urinom zanemarivo.

Farmakokinetika u posebnih populacija bolesnika

Nisu provedena posebna farmakokinetička ispitivanja u bolesnika s insuficijencijom jetre ili bubrega ili u starijih osoba.

U pedijatrijskom farmakokinetičkom ispitivanju, a na temelju vrlo malog uzorka, opažene su manje razlike u farmakokinetici arteminola između pedijatrijske i odrasle populacije. Prosječni klirens (1,45 l/h/kg) bio je nešto brži u pedijatrijskih bolesnika nego u odraslih bolesnika (1,34 l/h/kg), dok je prosječni volumen distribucije u pedijatrijskih bolesnika (0,705 l/kg) bio niži nego u odraslih (0,801 l/kg).

Ista je usporedba pokazala da su konstanta brzine apsorpcije i terminalni poluvijek piperakina u djece pretežno bili slični onima opaženima u odraslih. Međutim, prividni klirens bio je brži (1,30 naspram 1,14 l/h/kg) i prividni ukupni volumen distribucije bio je niži u pedijatrijske populacije (623 naspram 730 l/kg).

5.3 Ne klinički podaci o sigurnosti primjene

Opća toksičnost

Podaci u literaturi koji se odnose na kroničnu toksičnost piperakina u pasa i majmuna ukazuju na određenu hepatotoksičnost i blago reverzibilno smanjenje ukupnog broja leukocita i neutrofila.

Najvažniji ne klinički nalazi o sigurnosti primjene ponovljenih doza bili su infiltracija makrofaga intracitoplazmatskim bazofilnim granularnim materijalom sukladno fosfolipidozi i degenerativne lezije u brojnim organima i tkivima. Ove nuspojave bile su zapažene u životinja pri razinama izloženosti sličnima razinama izloženosti u ljudi i s mogućom važnošću za kliničku primjenu. Nije poznato jesu li ovi toksični učinci reverzibilni.

Artenimol i piperakin nisu bili genotoksični/klastogeni na temelju *in vitro* i *in vivo* ispitivanja.

Nisu provedena ispitivanja kancerogenosti.

Artenimol je embriocidan i teratogen u štakora i kunića.

Piperakin nije izazvao malformacije u štakora i kunića. U ispitivanju perinatalnog i postnatalnog razvoja (segment III) u ženki štakora liječenih s 80 mg/kg, neke su se životinje kasnije okotile što je izazvalo mortalitet novorođenog potomstva. U ženki koje su imale normalan okot, razvoj, ponašanje i rast preživjelog potomstva bili su normalni nakon izloženosti *in utero* ili putem mlijeka.

Nisu provedena ispitivanja reproduktivne toksičnosti kombinacije artemimola i piperakina.

Toksičnost za središnji živčani sustav (SŽS)

Derivati artemizininina u čovjeka i životinja mogu biti neurotoksični, što je jako povezano s dozom, putem primjene i formulacijama različitih predlijekova artemimola. U ljudi se moguća neurotoksičnost peroralno primijenjenog artemimola može smatrati krajnje nevjerojatnom s obzirom na brzi klirens artemimola i kratkotrajnu izloženost (3 dana liječenja za bolesnike s malarijom). Nije bilo dokaza da artemimol izaziva lezije u određenim nukleusima u štakora ili pasa, čak niti u letalnoj dozi.

Kardiovaskularna toksičnost

Kod visokih doza piperakina opaženi su učinci na krvni tlak i trajanje PR i QRS. Najvažniji mogući učinak na srce odnosi se na provođenje impulsa kroz srce.

Na hERG testu, IC₅₀ piperakina iznosio je 0,15 μmol, a artemimola 7,7 μmol. Povezanost artemimola i piperakina ne dovodi do inhibicije hERG koja je veća od one koju izaziva svaki spoj posebno.

Fototoksičnost

Nema razloga za zabrinutost zbog fototoksičnosti artemimola, jer se ne apsorbira u rasponu od 290-700 nm.

Maksimum apsorpcije piperakina je na 352 nm. Budući da je piperakin prisutan u koži (oko 9% u nepigmentiranog štakora i samo 3% u pigmentiranog štakora), u miševa izloženih UV zračenju bile su opažene blage fototoksične reakcije (oticanje i eritem) 24 sata nakon peroralnog liječenja.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

škrob, prethodno geliran
dekstrin
hipromeloza (E464)
karmelozanatrij, umrežena
magnezijev stearat (E572)

Film ovojnica

hipromeloza (E464)
titanijev dioksid (E171)
makrogol 400

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Eurartesim tablete su pakirane u PVC/PVDC/aluminij blisterima koji sadrže 3, 6, 9 ili 12 tableta.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

Tel: +39 06 91394414
Faks: +39 06 91394032
Email: mirella.franci@alfasigma.com

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 27. listopada 2011.
Datum posljednje obnove odobrenja: 09. rujan 2016

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

Ako se rokovi podnošenja periodičkog izvješća o neškodljivosti (PSUR) podudaraju s ažuriranjem RMP-a, dokumenti mogu biti podneseni istodobno.

• Dodatne mjere minimizacije rizika

Nositelj odobrenja osigurat će da svi liječnici za koje se očekuje da će propisivati ili primjenjivati Eurartesim dobiju edukacijski paket za zdravstvene radnike koji sadrži sljedeće:

- Sažetak opisa svojstava lijeka.
- Uputu o lijeku.
- Uputu za liječnika uključujući stanja kontraindicirane primjene i popis lijekova čija je istovremena primjena kontraindicirana.

Uputa za liječnika treba sadržavati sljedeće ključne poruke:

- Da Eurartesim može produljiti QTc interval što može dovesti do potencijalno smrtonosnih aritmija.
 - Da je apsorpcija piperakina povećana u prisutnosti hrane pa stoga, da se smanji rizik od produljenja QTc intervala, bolesnicima treba savjetovati da uzimaju tablete s vodom, bez hrane, najmanje 3 sata nakon zadnjeg uzimanja hrane. Hrana se ne smije uzimati 3 sata nakon svake doze.
 - Da je Eurartesim kontraindiciran u bolesnika s teškom malarijom prema definiciji SZO-a i u bolesnika koji u anamnezi imaju klinička stanja koja mogu dovesti do produljenja QTc intervala te u bolesnika koji uzimaju lijekove za koje se zna da produljuju QTc interval.
 - Preporuke za EKG nadzor.
 - Stanja kontraindicirane primjene i popis lijekova čija je istovremena primjena kontraindicirana
 - Da postoji mogući rizik od teratogenosti pa se Eurartesim ne smije primjenjivati u situacijama kad su dostupni drugi pogodni i učinkoviti antimalarici.
 - Potreba da se bolesnike obavijesti o važnim rizicima povezanim s terapijom Eurartesimom i odgovarajućim mjerama opreza kad uzimaju lijek.
 - Da se bolesnicima treba savjetovati da se obrate liječniku u slučaju nuspojava i da liječnici/ljekarnici trebaju prijaviti sumnje na nuspojave Eurartesima, posebno one povezane s produljenjem QT intervala.
 - Postojanje registra trudnoća i detalje kako u njega unijeti podatke bolesnika.
 - U zemljama članicama u kojima će biti dostupan EU registar o sigurnosti primjene, edukacijski materijali trebaju uključiti podatke o registru i kako u njega unositi podatke bolesnika.
-
- **Obveza provođenja mjera nakon davanja odobrenja**

Nositelj odobrenja dužan je, unutar navedenog vremenskog roka, provesti niže navedene mjere:

Opis	Do datuma
Da bi se dodatno potkrijepila sigurnost primjene Eurartesima za srce u bolesnika sa znakovima i simptomima nekomplikirane malarije, uključujući učinak primjene Eurartesima na QTc interval, nositelj odobrenja dostavit će rezultate epidemiološkog ispitivanja ovog problema, sukladno planu ispitivanja dogovorenom s CHMP-om.	31. prosinca 2018.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Eurartesim 160 mg/20 mg filmom obložene tablete
piperakintetrafosfat/artenimol

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 160 mg piperakintetrafosfata (u obliku tetrahidrata) i 20 mg artenimola.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta
3 tablete

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Kroz usta.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Uzeti najmanje 3 sata prije ili poslije jela.

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/716/005 3 filmom obložene tablete

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Eurartesim

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC: {broj} [oznaka lijeka]
SN: {broj} [serijalizacijski broj]
NN: {broj} [nacionalni broj s liste lijekova ili drugi nacionalni broj za identifikaciju lijeka]

PODACI KOJE_MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Eurartesim 160 mg/20 mg tablete
piperakintetrafosfat/artenimol

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Alfasigma S.p.A.

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Serijski broj

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Eurartesim 320 mg/40 mg filmom obložene tablete
piperakintetrafosfat/artenimol

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 320 mg piperakintetrafosfata (u obliku tetrahidrata) i 40 mg artenimola.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložene tablete, 3 tablete
Filmom obložene tablete, 6 tableta
Filmom obložene tablete, 9 tableta
Filmom obložene tablete, 12 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Kroz usta.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Uzeti najmanje 3 sata prije ili poslije jela.

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/716/001 3 filmom obložene tablete
EU/1/11/716/002 6 filmom obloženih tableta
EU/1/11/716/003 9 filmom obloženih tableta
EU/1/11/716/004 12 filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Eurartesim

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC: {broj} [oznaka lijeka]
SN: {broj} [serijalizacijski broj]
NN: {broj} [nacionalni broj s liste lijekova ili drugi nacionalni broj za identifikaciju lijeka]

PODACI KOJE_MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Eurartesim 320 mg/40 mg tablete
piperakintetrafosfat/artenimol

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Alfasigma S.p.A.

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Serijski broj

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Eurartesim 160 mg/20 mg filmom obložene tablete piperakintetrafosfat/artenimol

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Eurartesim i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego Vi ili Vaše dijete počnete uzimati Eurartesim
3. Kako uzimati Eurartesim
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Eurartesim
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Eurartesim i za što se koristi

Eurartesim sadrži djelatne tvari piperakintetrafosfat i artenimol. Primjenjuje se za liječenje nekomplicirane malarije kad je primjereno primijeniti lijek koji se daje na usta.

Malariju uzrokuje infekcija parazitom koji se zove *Plasmodium*, a prenosi se ubodom zaraženog komarca. Postoje različite vrste parazita *Plasmodium*. Eurartesim ubija parazit *Plasmodium falciparum*.

Ovaj lijek mogu uzimati odrasli, adolescenti, djeca i dojenčad starija od 6 mjeseci, tjelesne težine 5 ili više kilograma.

2. Što morate znati prije nego Vi ili Vaše dijete počnete uzimati Eurartesim

Nemojte uzimati Eurartesim ako Vi ili Vaše dijete:

- ako ste alergični na djelatne tvari, piperakintetrafosfat ili artenimol, ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6);
- imate teški oblik malarije koja je zahvatila dijelove tijela poput mozga, pluća ili bubrega;
- imate srčani poremećaj, kao što su promjene ritma ili brzine rada srca, ili bolest srca;
- znate da je neki član Vaše obitelji (roditelji, bake, djedovi, braća ili sestre) iznenada umro zbog srčanih poremećaja ili je bio rođen sa srčanim poremećajem;
- imate poremećaj razina soli u tijelu (neravnoteža elektrolita);
- uzimate druge lijekove koji mogu imati učinak na srčani ritam, kao što su:
 - kinidin, dizopiramid, prokainamid, amiodaron, dofetilid, ibutilid, hidrokinidin ili sotalol;
 - lijekovi za liječenje depresije kao što su amitriptilin, fluoksetin ili sertralin;
 - lijekovi za liječenje duševnih bolesti kao što su fenotiazini, sertindol, sultoprid, klorpromazin, haloperidol, mesoridazin, pimozid ili tioridazin;

- lijekovi za liječenje infekcija. To uključuje neke vrste lijekova za liječenje bakterijskih infekcija (makrolide [kao što su eritromicin ili klaritromicin] i fluorokinolone [kao što su moksifloksacin i sparfloksacin]) ili gljivičnih infekcija (uključujući flukonazol i imidazol) kao i pentamidin (primjenjuje se za liječenje posebne vrste upale pluća) i sakvinavir (za liječenje HIV-a);
- antihistaminici za liječenje alergija ili upale, kao što su terfenadin, astemizol ili mizolastin;
- određeni lijekovi za liječenje želučanih tegoba kao što su cisaprid, domperidon ili droperidol;
- drugi lijekovi kao što su vinka alkaloidi i arsenov trioksid (primjenjuju se za liječenje određenih vrsta raka), bepridil (primjenjuje se za liječenje angine), difemanil (primjenjuje se za liječenje želučanih tegoba), levometadil i metadon (primjenjuje se za liječenje ovisnosti o drogama), i probukol (primjenjuje se za liječenje visokih razina kolesterola u krvi).
- ako ste nedavno (na primjer, u prethodnih otprilike mjesec dana) bili liječeni zbog malarije određenim lijekovima ili ste uzimali određene lijekove za sprječavanje malarije. Ti lijekovi uključuju meflokin, halofantrin, lumefantrin, klorokin ili kinin.

Ako se nešto od gore navedenog odnosi na Vas ili Vaše dijete ili niste sigurni, obavijestite svog liječnika ili ljekarnika prije uzimanja ili davanja Eurartesima.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete ovaj lijek ako Vi ili Vaše dijete:

- imate tegobe s jetrom ili bubrežima;
- imate malariju uzrokovanu drugim parazitom, a ne *Plasmodium falciparum*;
- uzimate ili ste uzeli bilo koje druge lijekove za liječenje malarije (pored onih navedenih gore);
- trudni ste ili dojite (vidjeti u nastavku);
- ženskog ste spola, starije dobi (stariji od 65 godina) ili povraćate;
- uzimate određene druge lijekove koji mogu prouzročiti moguće metaboličke interakcije. Primjeri su navedeni u dijelu "Drugi lijekovi i Eurartesim".

Ako niste sigurni u nešto od gore navedenog, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

Djeca

Nemojte davati ovaj lijek dojenčadi mlađoj od 6 mjeseci ili tjelesne težine manje od 5 kg.

Drugi lijekovi i Eurartesim

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako Vi ili Vaše dijete uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Neki lijekovi mogu utjecati na način na koji Eurartesim djeluje i Vaš liječnik može odlučiti da Eurartesim nije pogodan ili da su potrebni dodatni pregledi dok Vi ili Vaše dijete uzimate lijekove koji mogu uzrokovati moguće interakcije. Primjeri su navedeni u nastavku (ali postoji još nekoliko drugih):

- neki lijekovi za liječenje visokog kolesterola u krvi (kao što su atorvastatin, lovastatin, simvastatin);
- lijekovi za liječenje hipertenzije i srčanih tegoba (kao što su diltiazem, nifedipin, nitrendipin, verapamil, felodipin, amlodipin);
- neki lijekovi za liječenje HIV-a (antiretrovirusni lijekovi): inhibitori proteaze (kao što su amprenavir, atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir), nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze (kao što su efavirenz, nevirapin);
- neki lijekovi za liječenje mikrobnih infekcija (kao što su telitromicin, rifampicin, dapson);
- lijekovi koji pomažu zaspati: benzodiazepini (kao što su midazolam, triazolam, diazepam, alprazolam), zaleplon, zolpidem;
- lijekovi za sprječavanje/liječenje epileptičkih napadaja: barbiturati (kao što je fenobarbital), karbamazepin ili fenitoin;
- lijekovi koji se primjenjuju nakon presađivanja organa i kod autoimunih bolesti (kao što su ciklosporin, takrolimus);

- spolni hormoni, uključujući one koje sadrže hormonski kontraceptivi (kao što su gestoden, progesteron, estradiol), testosteron;
- glukokortikoidi (hidrokortizon, deksametazon);
- omeprazol (primjenjuje se za liječenje bolesti povezanih sa stvaranjem želučane kiseline);
- paracetamol (primjenjuje se za liječenje bola i vrućice);
- teofilin (primjenjuje se za poboljšanje protoka zraka kroz bronhe);
- nefazodon (primjenjuje se za liječenje depresije);
- aprepitant (primjenjuje se za liječenje mučnine);
- neki plinovi (kao što su enfluran, halotan i izofluran) koji se primjenjuju kao opći anestetici.

Eurartesim s hranom i pićem

Tablete Eurartesim trebete uzimati samo s vodom.

Ne smijete uzimati Eurartesim sa sokom od grejpa zbog mogućih interakcija.

Trudnoća i dojenje

Obratite se svom liječniku ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili zatrudnjeti, ili ako dojite.

Eurartesim se ne smije uzimati tijekom trudnoće ako Vam liječnik može dati drugi lijek. Ako dobijete Eurartesim dok ste trudni, molimo da imate na umu da postoji registar trudnoća kako bi se pratili ishodi trudnoća.

Ne smijete dojit dok uzimate ovaj lijek jer bi mlijekom mogao prijeći u Vaše dijete.

Ako uzimate nadomjeske folata za sprječavanje mogućih urođenih defekata neuralne cijevi, možete ih nastaviti uzimati u isto vrijeme kad i Eurartesim.

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete bilo koji lijek tijekom trudnoće ili dojenja.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nakon uzimanja Eurartesima možete upravljati vozilima i rukovati strojevima čim se oporavite od bolesti.

3. Kako uzimati Eurartesim

Uvijek uzmite Eurartesim točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Vi ili Vaše dijete trebete ovaj lijek uzimati natašte. Vi ili Vaše dijete svaku dozu trebete uzeti najmanje 3 sata nakon zadnjeg uzimanja hrane, a 3 sata nakon svake doze Eurartesima ne smijete uzimati nikakvu hranu. Vi ili Vaše dijete smijete piti vodu cijelo vrijeme.

Ako je tablete teško progutati, možete ih zdrobiti i pomiješati s vodom; mješavinu popijte odmah.

Liječenje Eurartesimom traje 3 uzastopna dana. Svakog dana uzmite jednu dozu. Nastojte uzeti dozu u približno isto vrijeme svakog dana tijekom ta tri dana.

Dnevna doza ovisi o **tjelesnoj težini** bolesnika. Liječnik Vam je trebao propisati odgovarajuću dozu za Vašu tjelesnu težinu ili tjelesnu težinu Vašeg djeteta na sljedeći način:

Tjelesna težina (kg)	Dnevna doza (mg)	Ukupni broj tableta za liječenje
5 do manje od 7	Polovica tablete od 160 mg/20 mg na dan	1,5 tableta
7 do manje od 13	Jedna tableta od 160 mg/20 mg na dan	3 tablete
13 do manje od 24	Jedna tableta od 320 mg/40 mg na dan	3 tablete
24 do manje od 36	Dvije tablete od 320 mg/40 mg na dan	6 tableta
36 do manje od 75	Tri tablete od 320 mg/40 mg na dan	9 tableta
75 do 100	Četiri tablete od 320 mg/40 mg na dan	12 tableta

Ako imate više od 100 kg, onda se pridržavajte doze koju Vam je propisao liječnik.

Povraćanje nakon uzimanja ovog lijeka

Ako se to dogodi u roku od:

- 30 minuta nakon uzimanja Eurartesima, mora se ponovno uzeti cijela doza.
- 31-60 minuta, mora se ponovno uzeti polovica doze.

Ako Vi ili Vaše dijete povratite i drugu dozu, nemojte uzeti ili djetetu dati drugu dozu. Odmah se obratite svom liječniku kako biste dobili drugo liječenje za malariju.

Uzimanje ovog lijeka ako se malarija vrati

- Ako Vi ili Vaše dijete dobijete drugi napad malarije, možete uzeti drugu kuru Eurartesima unutar godinu dana ako liječnik smatra da je to pogodno liječenje. Vi ili Vaše dijete ne smijete uzeti više od dvije kure u roku od godinu dana. Ako se to dogodi, obratite se svom liječniku. Vi ili Vaše dijete ne smijete uzeti drugu kuru Eurartesima unutar 2 mjeseca od prve kure.
- Ako Vi ili Vaše dijete budete zaraženi više od dvaput u godinu dana, liječnik će propisati drugo liječenje.

Ako Vi ili Vaše dijete uzmete više Eurartesim tableta nego što ste trebali

Ako Vi ili Vaše dijete uzmete više od preporučene doze, obavijestite svog liječnika. Liječnik može predložiti poseban nadzor Vas ili Vašeg djeteta zato što doze više od preporučenih mogu imati neželjeni, teški učinak na Vaše srce (vidjeti također dio 4).

Ako ste Vi ili Vaše dijete zaboravili uzeti Eurartesim

Ako Vi ili Vaše dijete zaboravite uzeti drugu dozu Eurartesima u pravo vrijeme, uzmite je čim se sjetite. Zatim uzmite treću (posljednju) dozu približno 24 sata nakon druge doze.

Ako Vi ili Vaše dijete zaboravite uzeti treću (posljednju) dozu u pravo vrijeme, uzmite je čim se sjetite. Nikad nemojte uzeti više od jedne doze u istom danu kako biste nadoknadili propuštenu dozu. Proverite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Ako Vi ili Vaše dijete prestanete uzimati Eurartesim

Da bi lijek bio učinkovit, Vi ili Vaše dijete trebate uzimati tablete prema uputama i trebate završiti trodnevnu kuru liječenja. Ako Vi ili Vaše dijete ne možete to učiniti, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. **Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Nuspojave većinom nisu teške i obično nestanu u roku od nekoliko dana ili tjedana nakon liječenja.

Ako Vi ili Vaše dijete dobijete osip, otečenost lica, usana, jezika ili grla s otežanim gutanjem ili disanjem, to mogu biti znakovi alergijske reakcije. Odmah obavijestite liječnika ili odmah otidite u hitnu službu najbliže bolnice i pritom ponesite sa sobom ovu Uputu.

Za vrijeme uzimanja Eurartesima i nekoliko dana nakon uzimanja zadnje doze može nastati srčani poremećaj, koji se zove produljenje QT intervala. To može uzrokovati životno opasni poremećaj srčanog ritma.

Vama ili Vašem djetetu liječnik može napraviti električni zapis rada srca (elektrokardiogram [EKG]) dok se liječite i nakon što uzmete zadnju dozu. Liječnik će Vas obavijestiti kad će se napraviti ova pretraga.

Ako kod sebe ili svog djeteta primijetite bilo kakve promjene u srčanom ritmu ili imate simptome (kao što su osjećaj lupanja srca ili nepravilan rad srca), čim prije se obratite liječniku i prije nego što je vrijeme za sljedeću dozu.

Nuspojave u odraslih

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

Anemija, glavobolja, poremećaj srčanog ritma (promjene na EKG-u ili zamjećivanje neobično ubrzanog rada srca ili osjećaj lupanja srca), vrućica, opća slabost.

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

Influenca, infekcije dišnog sustava, smanjeni apetit ili gubitak apetita, omaglica, konvulzije (napadaji), nepravilan ili usporen rad srca, kašalj, povraćanje, bol u truhu, proljev, mučnina, upala ili povećanje jetre, poremećeni nalazi testova funkcije jetre, svrbež, bol u mišićima ili zglobovima.

Nuspojave u djece

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

Influenca, kašalj, vrućica.

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

Infekcije dišnog sustava, infekcija uha, anemija, poremećaji različitih vrsta krvnih stanica (bijelih krvnih stanica i krvnih pločica), smanjeni apetit ili gubitak apetita, infekcija oka, poremećaji srčanog ritma (promjena kao u odraslih, EKG promjene), bol u truhu, povraćanje, proljev, upala kože, osip, opća slabost.

Manje česte (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

Poremećaji crvenih krvnih stanica, preveliki broj krvnih pločica, povećanje nekih organa (kao što su jetra ili slezena), otečenost limfnih žlijezda, konvulzije (napadaji), glavobolja, abnormalni srčani tonovi (koje Vaš liječnik čuje preko stetoskopa), krvarenje iz nosa, curenje iz nosa, mučnina, upala usta, upala ili povećanje jetre, žutica, poremećeni nalazi testova funkcije jetre, svrbež kože i upala, bol u zglobovima.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Eurartesim

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na pakiranju iza oznake 'Rok valjanosti'. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite da je blister otvoren.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Eurartesim sadrži

Djelatne tvari su piperakintertrafosfat i arteminol.

Jedna filmom obložena tableta sadrži 160 mg piperakintetrafosfata (u obliku tetrahidrata) i 20 mg artemimola.

Drugi sastojci su:

Jezgra tablete: prethodno geliran škrob, dekstrin, hipromeloza (E464), umrežena karmelozanatrij, magnezijev stearat (E572).

Film ovojnica: hipromeloza, titanijev dioksid (E171), makrogol 400.

Kako Eurartesim izgleda i sadržaj pakiranja

Eurartesim su bijele filmom obložene tablete, označene i s razdjelnom crtom po sredini.

Tablete od 160 mg/20 mg imaju slova 'S' i 'T' na jednoj strani i isporučuju se u blisterima koji sadrže 3 tablete.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Tel: +39 06 91394414
Faks: +39 06 91394032
Email: mirella.franci@alfasigma.com

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

Luxembourg/Luxemburg

Sigma-Tau Pharma Belgium sprl

Tel: +32 (0)2 420 93 16

eurartesim@sigma-tau.be

Nederland

Sigma-Tau BV

Tel: +31 30 6702020

info@sigma-tau.nl

Deutschland

Sigma-Tau Arzneimittel GmbH

Tel.: +49 (0) 89 55066750

info@sigma-tau.de

España

Alfasigma España, S.L.

Tel: +34 93 415 48 22

info.es@alfasigma.com

Portugal

Alfa Wassermann – Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 217 226 110

geral@alfawassermann.pt

France

Alfasigma France

Tél: +33 1 45 21 0269

regulatory.fr@alfasigma.com

United Kingdom

LogixX Pharma Solutions Ltd

Tel: +44 (0) 1908 363 454

mi@logixxpharma.com

Ireland

LogixX Pharma Solutions Ltd

Tel: +44 (0) 1908 363 454

mi@logixxpharma.com

Ελλάδα

A VIPharma International A.E.

Τηλ: +30 210-6194170

info@avipharma.gr

Italy

Alfasigma S.p.A:

Tel: +39.06.91393702

franco.bettella@alfasigma.com

Κύπρος

ISANGEN PHARMA CYPRUS LTD

Τηλ: +357 24-638833

info@isangenpharma.com.cy

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

Alfasigma S.p.A.

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

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

alfasigmaspa@legalmail.it

Ova uputa je zadnji puta revidirana u mjesec GGGG.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Eurartesim 320 mg/40 mg filmom obložene tablete piperakintetrafosfat/artenimol

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Eurartesim i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego Vi ili Vaše dijete počnete uzimati Eurartesim
3. Kako uzimati Eurartesim
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Eurartesim
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Eurartesim i za što se koristi

Eurartesim sadrži djelatne tvari piperakintetrafosfat i artenimol. Primjenjuje se za liječenje nekomplicirane malarije kad je primjereno primijeniti lijek koji se daje na usta.

Malariju uzrokuje infekcija parazitom koji se zove *Plasmodium*, a prenosi se ubodom zaraženog komarca. Postoje različite vrste parazita *Plasmodium*. Eurartesim ubija parazit *Plasmodium falciparum*.

Ovaj lijek mogu uzimati odrasli, adolescenti, djeca i dojenčad starija od 6 mjeseci tjelesne težine 5 ili više kilograma.

2. Što morate znati prije nego Vi ili Vaše dijete počnete uzimati Eurartesim

Nemojte uzimati Eurartesim ako Vi ili Vaše dijete:

- ako ste alergični na djelatne tvari, piperakintetrafosfat ili artenimol, ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6);
- imate teški oblik malarije koja je zahvatila dijelove tijela poput mozga, pluća ili bubrega;
- imate srčani poremećaj, kao što su promjene ritma ili brzine rada srca, ili bolest srca;
- znate da je neki član Vaše obitelji (roditelji, bake, djedovi, braća ili sestre) iznenada umro zbog srčanih poremećaja ili je bio rođen sa srčanim poremećajem;
- bolujete od promjena u razinama soli u tijelu (neravnoteža elektrolita);
- uzimate druge lijekove koji mogu imati učinak na srčani ritam, kao što su:
 - kinidin, dizopiramid, prokainamid, amiodaron, dofetilid, ibutilid, hidrokinidin ili sotalol;
 - lijekovi za liječenje depresije kao što su amitriptilin, fluoksetin ili sertralin;
 - lijekovi za liječenje duševnih bolesti kao što su fenotiazini, sertindol, sultoprid, klorpromazin, haloperidol, mesoridazin, pimozid ili tioridazin;

- lijekovi za liječenje infekcija. To uključuje neke vrste lijekova za liječenje bakterijskih infekcija (makrolide [kao što su eritromicin ili klaritromicin] i fluorokinolone [kao što je moksifloksacin i sparfloksacin]) ili gljivičnih infekcija (uključujući flukonazol i imidazol) kao i pentamidin (primjenjuje se za liječenje posebne vrste upale pluća) i sakvinavir (za liječenje HIV-a);
- antihistaminici za liječenje alergija ili upale, kao što su terfenadin, astemizol ili mizolastin;
- određeni lijekovi za liječenje želučanih tegoba kao što su cisaprid, domperidon ili droperidol;
- drugi lijekovi kao što su vinka alkaloidi i arsens trioksid (primjenjuju se za liječenje određenih vrsta raka), bepridil (primjenjuje se za liječenje angine), difemanil (primjenjuje se za liječenje želučanih tegoba), levometadil i metadon (primjenjuje se za liječenje ovisnosti o drogama), i probukol (primjenjuje se za liječenje visokih razina kolesterola u krvi).
- ako ste nedavno (na primjer, u prethodnih otprilike mjesec dana) bili liječeni zbog malarije određenim lijekovima ili ste uzimali određene lijekove za sprječavanje malarije. Ti lijekovi uključuju meflokin, halofantrin, lumefantrin, klorokin ili kinin.

Ako se nešto od gore navedenog odnosi na Vas ili Vaše dijete ili niste sigurni, obavijestite svog liječnika ili ljekarnika prije uzimanja ili davanja Eurartesima.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete ovaj lijek ako Vi ili Vaše dijete:

- imate tegobe s jetrom ili bubrežima;
- imate malariju uzrokovanu drugim parazitom a ne *Plasmodium falciparum*;
- uzimate ili ste uzeli bilo koje druge lijekove za liječenje malarije (pored onih navedenih gore);
- trudni ste ili dojite (vidjeti u nastavku);
- ženskog ste spola, starije dobi (stariji od 65 godina) ili povraćate;
- uzimate određene druge lijekove koji mogu prouzročiti moguće metaboličke interakcije. Primjeri su navedeni u dijelu “Drugi lijekovi i Eurartesim”.

Ako niste sigurni u nešto od gore navedenog, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

Djeca

Nemojte davati ovaj lijek dojenčadi mlađoj od 6 mjeseci ili tjelesne težine manje od 5 kg.

Drugi lijekovi i Eurartesim

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako Vi ili Vaše dijete uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Neki lijekovi mogu utjecati na način na koji Eurartesim djeluje i Vaš liječnik može odlučiti da Eurartesim nije pogodan ili da su potrebni dodatni pregledi dok Vi ili Vaše dijete uzimate lijekove koji mogu uzrokovati moguće interakcije. Primjeri su navedeni u nastavku (ali postoji još nekoliko drugih):

- neki lijekovi za liječenje visokog kolesterola u krvi (kao što su atorvastatin, lovastatin, simvastatin);
- lijekovi za liječenje hipertenzije i srčanih tegoba (kao što su diltiazem, nifedipin, nitrendipin, verapamil, felodipin, amlodipin);
- neki lijekovi za liječenje HIV-a (antiretrovirusni lijekovi): inhibitori proteaze (kao što su amprenavir, atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir), nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze (kao što su efavirenz, nevirapin);
- neki lijekovi za liječenje mikrobnih infekcija (kao što su telitromicin, rifampicin, dapson);
- lijekovi koji pomažu zaspati: benzodiazepini (kao što su midazolam, triazolam, diazepam, alprazolam), zaleplon, zolpidem;
- lijekovi za sprječavanje/liječenje epileptičkih napadaja: barbiturati (kao što je fenobarbital), karbamazepin ili fenitoin;
- lijekovi koji se primjenjuju nakon presađivanja organa i kod autoimunih bolesti (kao što su ciklosporin, takrolimus);

- spolni hormoni, uključujući one koje sadrže hormonski kontraceptivi (kao što su gestoden, progesteron, estradiol), testosteron;
- glukokortikoidi (hidrokortizon, deksametazon);
- omeprazol (primjenjuje se za liječenje bolesti povezanih sa stvaranjem želučane kiseline);
- paracetamol (primjenjuje se za liječenje bola i vrućice);
- teofilin (primjenjuje se za poboljšanje protoka zraka kroz bronhe);
- nefazodon (primjenjuje se za liječenje depresije);
- aprepitant (primjenjuje se za liječenje mučnine);
- neki plinovi (kao što su enfluran, halotan i izofluran) koji se primjenjuju kao opći anestetici.

Eurartesim s hranom i pićem

Tablete Eurartesim trebate uzimati samo s vodom.

Ne smijete uzimati Eurartesim sa sokom od grejpa zbog mogućih interakcija.

Trudnoća i dojenje

Obratite se svom liječniku ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili zatrudnjeti, ili ako dojite.

Eurartesim se ne smije uzimati tijekom trudnoće ako Vam liječnik može dati drugi lijek. Ako dobijete Eurartesim dok ste trudni, molimo da imate na umu da postoji registar trudnoća kako bi se pratili ishodi trudnoća.

Ne smijete dojiti dok uzimate ovaj lijek jer bi mlijekom mogao prijeći u Vaše dijete.

Ako uzimate nadomjeske folata za sprječavanje mogućih urođenih defekata neuralne cijevi, možete ih nastaviti uzimati u isto vrijeme kad i Eurartesim.

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete bilo koji lijek tijekom trudnoće ili dojenja.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nakon uzimanja Eurartesima možete upravljati vozilima i rukovati strojevima čim se oporavite od bolesti.

3. Kako uzimati Eurartesim

Uvijek uzmite Eurartesim točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Vi ili Vaše dijete trebate ovaj lijek uzimati natašte. Vi ili Vaše dijete svaku dozu trebate uzeti najmanje 3 sata nakon zadnjeg uzimanja hrane, a 3 sata nakon svake doze Eurartesima ne smijete uzimati nikakvu hranu. Vi ili Vaše dijete smijete piti vodu cijelo vrijeme.

Ako je tablete teško progutati, možete ih zdrobiti i pomiješati s vodom; mješavinu popijte odmah.

Liječenje Eurartesimom traje 3 uzastopna dana. Svakog dana uzmite jednu dozu. Nastojte uzeti dozu u približno isto vrijeme svakog dana tijekom ta tri dana.

Dnevna doza ovisi o **tjelesnoj težini** bolesnika. Liječnik Vam je trebao propisati odgovarajuću dozu za Vašu tjelesnu težinu ili tjelesnu težinu Vašeg djeteta na sljedeći način:

Tjelesna težina (kg)	Dnevna doza (mg)	Ukupni broj tableta za liječenje
5 do manje od 7	Polovica tablete od 160 mg/20 mg na dan	1,5 tableta
7 do manje od 13	Jedna tableta od 160 mg/20 mg na dan	3 tablete
13 do manje od 24	Jedna tableta od 320 mg/40 mg na dan	3 tablete
24 do manje od 36	Dvije tablete od 320 mg/40 mg na dan	6 tableta
36 do manje od 75	Tri tablete od 320 mg/40 mg na dan	9 tableta
75 do 100	Četiri tablete od 320 mg/40 mg na dan	12 tableta

Ako imate više od 100 kg, onda se pridržavajte doze koju Vam je propisao liječnik.

Povraćanje nakon uzimanja ovog lijeka

Ako se to dogodi u roku od:

- 30 minuta nakon uzimanja Eurartesima, mora se ponovno uzeti cijela doza.
- 31-60 minuta, mora se ponovno uzeti polovica doze.

Ako Vi ili Vaše dijete povratite i drugu dozu, nemojte uzeti ili djetetu dati drugu dozu. Odmah se obratite svom liječniku kako biste dobili drugo liječenje za malariju.

Uzimanje ovog lijeka ako se malarija vrati

- Ako Vi ili Vaše dijete dobijete drugi napad malarije, možete uzeti drugu kuru Eurartesima unutar godinu dana ako liječnik smatra da je to pogodno liječenje. Vi ili Vaše dijete ne smijete uzeti više od dvije kure u roku od godinu dana. Ako se to dogodi, obratite se svom liječniku. Vi ili Vaše dijete ne smijete uzeti drugu kuru Eurartesima unutar 2 mjeseca od prve kure.
- Ako Vi ili Vaše dijete budete zaraženi više od dvaput u godinu dana, liječnik će propisati drugo liječenje.

Ako Vi ili Vaše dijete uzmete više Eurartesim tableta nego što ste trebali

Ako Vi ili Vaše dijete uzmete više od preporučene doze, obavijestite svog liječnika. Liječnik može predložiti poseban nadzor Vas ili Vašeg djeteta zato što doze više od preporučenih mogu imati neželjeni, teški učinak na srce (vidjeti također dio 4).

Ako ste Vi ili Vaše dijete zaboravili uzeti Eurartesim

Ako Vi ili Vaše dijete zaboravite uzeti drugu dozu Eurartesima u pravo vrijeme, uzmite je čim se sjetite. Zatim uzmite treću (posljednju) dozu približno 24 sata nakon druge doze.

Ako Vi ili Vaše dijete zaboravite uzeti treću (posljednju) dozu u pravo vrijeme, uzmite je čim se sjetite. Nikad nemojte uzeti više od jedne doze u istom danu kako biste nadoknadili propuštenu dozu. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Ako Vi ili Vaše dijete prestanete uzimati Eurartesim

Da bi lijek bio učinkovit, Vi ili Vaše dijete trebate uzimati tablete prema uputama i trebate završiti trodnevnu kuru liječenja. Ako Vi ili Vaše dijete ne možete to učiniti, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. **Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Nuspojave većinom nisu teške i obično nestanu u roku od nekoliko dana ili tjedana nakon liječenja.

Ako Vi ili Vaše dijete dobijete osip, otečenost lica, usana, jezika ili grla s otežanim gutanjem ili disanjem, to mogu biti znakovi alergijske reakcije. Odmah obavijestite liječnika ili odmah otidite u hitnu službu najbliže bolnice i pritom ponesite sa sobom ovu Uputu.

Za vrijeme uzimanja Eurartesima i nekoliko dana nakon uzimanja zadnje doze može nastati srčani poremećaj, koji se zove produljenje QT intervala. To može uzrokovati životno opasni poremećaj srčanog ritma.

Vama ili Vašem djetetu liječnik može napraviti električni zapis rada srca (elektrokardiogram [EKG]) dok se liječite i nakon što uzmete zadnju dozu. Liječnik će Vas obavijestiti kad će se napraviti ova pretraga.

Ako kod sebe ili svog djeteta primijetite bilo kakve promjene u srčanom ritmu ili imate simptome (kao što su osjećaj lupanja srca ili nepravilan rad srca), čim prije se obratite liječniku i prije nego što je vrijeme za sljedeću dozu.

Nuspojave u odraslih

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

Anemija, glavobolja, poremećaj srčanog ritma (promjene na EKG-u ili zamjećivanje neobično ubrzanog rada srca ili osjećaj lupanja srca), vrućica, opća slabost.

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

Influenca, infekcije dišnog sustava, smanjeni apetit ili gubitak apetita, omaglica, konvulzije (napadaji), nepravilan ili usporen rad srca, kašalj, povraćanje, bol u truhu, proljev, mučnina, upala ili povećanje jetre, poremećeni nalazi testova funkcije jetre, svrbež, bol u mišićima ili zglobovima.

Nuspojave u djece

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

Influenca, kašalj, vrućica.

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

Infekcije dišnog sustava, infekcija uha, anemija, poremećaji različitih vrsta krvnih stanica (bijelih krvnih stanica i krvnih pločica), smanjeni apetit ili gubitak apetita, infekcija oka, poremećaji srčanog ritma (promjena kao u odraslih, EKG promjene), bol u truhu, povraćanje, proljev, upala kože, osip, opća slabost.

Manje česte (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

Poremećaji crvenih krvnih stanica, preveliki broj krvnih pločica, povećanje nekih organa (kao što su jetra ili slezena), otečenost limfnih žlijezda, konvulzije (napadaji), glavobolja, abnormalni srčani tonovi (koje Vaš liječnik čuje preko stetoskopa), krvarenje iz nosa, curenje iz nosa, mučnina, upala usta, upala ili povećanje jetre, žutica, poremećeni nalazi testova funkcije jetre, svrbež kože i upala, bol u zglobovima.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Eurartesim

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na pakiranju iza oznake 'Rok valjanosti'. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite da je blister otvoren.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Eurartesim sadrži

Djelatne tvari su piperakintertrafosfat i arteminol.

Jedna filmom obložena tableta sadrži 320 mg piperakintetrafosfata (u obliku tetrahidrata) i 40 mg artemimola.

Drugi sastojci su:

Jezgra tablete: prethodno geliran škrob, dekstrin, hipromeloza (E464), umrežena karmelozanatrij, magnezijev stearat (E572).

Film-ovojnica: hipromeloza, titanijev dioksid (E171), makrogol 400.

Kako Eurartesim izgleda i sadržaj pakiranja

Eurartesim su bijele filmom obložene tablete, označene i s razdjelnom crtom po sredini.

Tablete od 320 mg/40 mg imaju dva slova 'σ' na jednoj strani i isporučuju se u blisterima koji sadrže 3, 6, 9 ili 12 tableta.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Tel: +39 06 91394414
Faks: +39 06 91394032
Email: mirella.franci@alfasigma.com

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

Luxembourg/Luxemburg

Sigma-Tau Pharma Belgium sprl

Tel: +32 (0)2 420 93 16

eurartesim@sigma-tau.be

Nederland

Sigma-Tau BV

Tel: +31 30 6702020

info@sigma-tau.nl

Deutschland

Sigma-Tau Arzneimittel GmbH

Tel: +49 (0) 89 55066750

info@sigma-tau.de

España

Alfasigma España, S.L.

Tel: +34 93 415 48 22

info.es@alfasigma.com

Portugal

Alfa Wassermann – Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 217 226 110

geral@alfawassermann.pt

France

Alfasigma France

Tél: +33 1 45 21 0269

regulatory.fr@alfasigma.com

United Kingdom

LogixX Pharma Solutions Ltd

Tel: +44 (0) 1908 363 454

mi@logixxpharma.com

Ireland

LogixX Pharma Solutions Ltd

Tel: +44 (0) 1908 363 454

mi@logixxpharma.com

Ελλάδα

A VIPharma International A.E.

Τηλ: +30 210-6194170

info@avipharma.gr

Italy

Alfasigma S.p.A.

Tel: +39.06.91393702

franco.bettella@alfasigma.com

Κύπρος

ISANGEN PHARMA CYPRUS LTD

Τηλ: +357 24-638833,

info@isangenpharma.com.cy

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

Alfasigma S.p.A.

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

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

alfasigmaspa@legalmail.it

Ova uputa je zadnji puta revidirana u mjesec GGGG.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>