

**ANNEX I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT**

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Eurartesim 160 mg/20 mg pilloli miksija b'rita.

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 160 mg ta' piperazine tetraphosphate (bħala t-tetrahydrate; PQP) u 20 mg ta' artenimol.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola).

Pillola miksija b'rita, bajda, oblunga (daqqs ta' 11.5x5.5mm/hxuna 4.4mm) u mżaqqa fiż-żewġ naħat u mmarkata fuq naħa waħda bl-ittri "S" u "T".

Il-pillola tista' tinqasam f' dozi ndaqqs.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Eurartesim hu indikat għall-kura ta' malarja mhux ikkumplikata minhabba *Plasmodium falciparum* f'persuni adulti, fl-adolesxenti, fit-tfal u trabi ta' 6 xhur u aktar u li jiżnu 5 kg jew iżjed.

Għandha tinghata konsiderazzjoni għall-gwida uffċjali dwar l-użu kif suppost ta' prodotti mediċinali kontra l-malarja.

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jinghata

#### Pożoloġija

Eurartesim għandu jinghata fuq perjodu ta' tlett ijiem konsekuttivi għal total ta' tliet dozi li jittiehdu fl-istess hin kuljum.

Id-dożaġġ għandu jiġi bbażat fuq il-piż tal-ġisem kif muri fit-tabella hawn taht:

Piż tal-ġisem (kg)	Doża ta' kuljum (mg)		Qawwa tal-pillola u numru ta' pilloli f' kull doża
	PQP	Artenimol	
5 sa <7	80	10	½ x 160 mg/20 mg pillola
7 sa <13	160	20	1 x 160 mg / 20 mg pillola
13 sa <24	320	40	1 x 320 mg / 40 mg pillola
24 sa <36	640	80	2 x 320 mg / 40 mg pilloli
36 sa <75	960	120	3 x 320 mg / 40 mg pilloli
75 sa 100	1,280	160	4 x 320 mg / 40 mg pilloli
>100	M'hemm l-ebda dejta fuq xiex wiehed jibbaża rakkomandazzjoni dwar doża f' pazjenti li jiżnu >100 kg.		

Jekk pazjent jirremetti fi żmien 30 minuta minn x'hin ikun ha Eurartesim, id-doża kollha għandha terġa' tinghata; jekk pazjent jirremetti fi żmien 30-60 minuta, nofs id-doża għandha terġa' tinghata. M'għandux isir aktar minn tentattiv wiehed ta' dożaġġ mill-ġdid b'Eurartesim. Jekk il-pazjent jirremetti t-tieni doża, terapija alternattiva kontra l-malarja għandha tinbeda.

Jekk wiehed jinsa jieħu doża, din għandha tittiehed hekk kif wiehed jirrealizza li nesa jehodha, u mbagħad il-kors rakkomandat għandu jitkompla sakemm il-kors shih tal-kura jkun tlesta.

M'hemm l-ebda dejta dwar it-tieni kors ta' kura.

Ma jistgħux jinghataw iktar minn żewġ korsijiet ta' Eurartesim f'perjodu ta' 12-il xahar (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.3).

It-tieni kors ta' kura b'Eurartesim m'għandux jinghata fi żmien xahrejn wara l-ewwel kors minhabba l-half-life tal-eliminazzjoni twila ta' piperazine (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

### Popolazzjoni speċjali

#### *Anzjani*

Studji kliniċi dwar il-pilloli Eurartesim ma kienux jinkludu pazjenti li kellhom 65 sena u iżjed, u għalhekk ma tista' ssir l-ebda rakkomandazzjoni dwar id-dożaġġ. Meta tiġi kkunsidrata l-possibbiltà ta' tnaqqis tal-funzjoni tal-fwied jew tal-kliewi assoċjat mal-età, kif ukoll potenzjal għal disturbi tal-qalb (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4), għandu jkun hemm kawtela meta tagħti l-prodott lil persuni anzjani.

#### *Indeboliment tal-Fwied u tal-Kliewi*

Eurartesim ma ġiex evalwat f'persuni b'insuffiċjenza moderata jew severa tal-kliewi jew tal-fwied. Għalhekk, il-kawtela hi rakkomandata meta wiehed jagħti Eurartesim lil dawn il-pazjenti (ara sezzjoni 4.4).

#### *Popolazzjoni pedjatrika*

Is-sigurtà u effikaċja ta' Eurartesim fit-trabi minn età ta' inqas minn 6 xhur u fi tfal li jiżnu inqas minn 5 kg ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda *data* disponibbli f'dawn is-subsets pedjatriċi.

#### Metodu ta' kif għandu jinghata

Eurartesim għandu jittiehed oralment bl-ilma u mingħajr l-ikel.  
Kull doża għandha tittiehed mhux inqas minn 3 sigħat wara l-aħħar ikla.  
L-ebda ikel m'għandu jittiehed sa 3 sigħat wara kull doża.

Għal pazjenti li ma jkunux kapaċi jibilgħu l-pilloli, bħal trabi u tfal żgħar, Eurartesim jista' jitfarrak u jithallat mal-ilma. It-tahlita għandha tintuża immedjatament wara l-preparazzjoni.

### 4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanzi attivi jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.
- Malarja severa skont id-definizzjoni tal-WHO.
- Storja medika fil-familja ta' mewt għal għarrieda jew ta' titwil kongenitali tal-intervall QTc.
- Titwil kongenitali magħruf tal-intervall tal-QTc jew kwalunkwe kundizzjoni klinika magħrufa li ttawwal l-intervall QTc.
- Storja medika ta' aritmiji kardijaċi sintomatiċi jew bi bradikardija klinikament rilevanti.
- Kwalunkwe kundizzjonijiet kardijaċi li jippreddisponu għal aritmija bħal pressjoni għolja severa, ipertrofija ventrikulari tax-xellug (li tinkludi kardjomijopatiya ipertrofika) jew insuffiċjenza kardijaka kongestiva akkompanjata minn tnaqqis fil-porzjon ta' tfigħ 'il barra mill-ventrikulu tax-xellug.
- Disturbi fl-elettroliti, partikularment ipokalemija, ipokalċemija jew ipomanjesemija.
- It-tehid ta' prodotti mediċinali li hu magħruf li jtawlu l-intervall QTc. Dawn jinkludu (izda mhumiex limitati għal):
  - Antiarrimiċi (eż. amiodarone, disopyramide, dofetilide, ibutilide, procainamide, quinidine, hydroquinidine, sotalol).
  - Newroleptiċi (eż. phenothiazines, sertindole, sultopride, chlorpromazine, haloperidol, mesoridazine, pimozide, jew thioridazine), prodotti mediċinali antidepressivi.
  - Ċerti prodotti mediċinali kontra l-mikrobi li jinkludu xi prodotti mediċinali tal-klassijiet li ġejjin:
    - macrolides (eż. erythromycin, clarithromycin),
    - fluoroquinolones (eż. moxifloxacin, sparfloxacin),
    - imidazole u triazole t-tnejn huma prodotti mediċinali antifungali
    - u wkoll pentamidine u saquinavir.
  - Ċerti antistamini mhux sedattivi (eż. terfenadine, astemizole, mizolastine).
  - Cisapride, droperidol, domperidone, bepridil, diphemanil, probucol, levomethadyl, methadone, vinca alkaloidi, arsenic trioxide.
- Kura riċenti bi prodotti mediċinali li huma magħrufa li jtawlu l-intervall tal-QTc li jistgħu jkunu għadhom jiċċirkolaw fil-hin li jinbeda Eurartesim (eż. mefloquine, halofantrine, lumefantrine, chloroquine, quinine u prodotti mediċinali oħra kontra l-malarja), u billi wiehed jikkunsidra l-half-life tal-eliminazzjoni tagħhom.

### 4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Eurartesim m'għandux jintuża għall-kura ta' malarja severa minħabba falciparum (ara sezzjoni 4.3) u, minħabba dejta insuffiċjenti, m'għandux jintuża għall-kura ta' malarja minħabba *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae* jew *Plasmodium ovale*.

Wiehed għandu jżomm f'moħħu l-half-life twila ta' piperazine (madwar 22 jum) f'każ li tinbeda medicina oħra kontra l-malarja mhux ikkumplikata minhabba li l-kura ma tkunx ħadmet jew minhabba infezzjoni għida bil-malarja (ara hawn taħt u sezzjonijiet 4.3 u 4.5).

Piperazine hu inibitur ħafif ta' CYP3A4. Il-kawtela hi rakkomandata meta Eurartesim jingħata flimkien ma' prodotti mediċinali li juru ritmi varjabbli ta' inibizzjoni, induzzjoni jew kompetizzjoni għal CYP3A4, għax l-effetti terapewtiċi u/jew tossiċi ta' xi wħud mill-prodotti mediċinali mogħtija flimkien jistgħu jinbidlu.

Piperazine hu wkoll sottostrat ta' CYP3A4. Żieda moderata fil-konċentrazzjonijiet ta' piperazine fil-plażma (< darbtejn) giet osservata meta ngħata ma' inibituri qawwija ta' CYP3A4, li rriżultat f'aggravament potenzjali tal-effett fuq it-titwil tal-QTc (ara sezzjoni 4.5).

L-esponiment għal piperazine jista' jżied ukoll meta jingħata ma' inibituri ħfief sa moderati ta' CYP3A4 (eż. kontraċettivi orali). Għalhekk, għandu jkun hemm kawtela meta Eurartesim jingħata flimkien ma' kwalunkwe inibitur ta' CYP3A4, u għandu jiġi kkunsidrat monitoraġġ permezz ta' ECG.

Minhabba n-nuqqas ta' dejta PK dwar doži multipli għal piperazine, l-ghoti ta' kwalunkwe inibituri qawwija ta' CYP3A4 għandu jiġi skoragħġit wara li jibda jingħata (i.e. l-ewwel doża) Eurartesim (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.2).

Eurartesim m'għandux jintuża waqt it-tqala f'sitwazzjonijiet fejn mediċini oħrajn adattati u effettivi kontra l-malarja jkunu disponibbli (ara sezzjoni 4.6).

Fl-assenza ta' dejta minn studji dwar il-karċinogeneċità, u minhabba n-nuqqas ta' esperjenza klinika b'korsijiet ripetuti ta' kura fil-bnedmin, m'għandhomx jingħataw iktar minn żewġ korsijiet ta' Eurartesim f'perjodu ta' 12-il xahar (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.3).

#### Effetti fuq ir-ripolarizzazzjoni kardijaka

Fil-provi kliniċi b'Eurartesim, inkisbu ECGs limitati matul il-kura. Dawn urew li titwil tal-QTc seħħ b'mod aktar frekwenti u fi grad akbar b'rabta mat-terapija b'Eurartesim milli mal-komparaturi (ara sezzjoni 5.1 għad-dettalji tal-komparaturi). Analizi ta' każijiet kardijaċi avversi fil-provi kliniċi wriet li dawn kienu rrappurtati aktar b'mod frekwenti f'pazjenti kkurati b'Eurartesim milli f'dawk ikkurati b'komparaturi kontra l-malarja (ara sezzjoni 4.8). Qabel it-tielet doża ta' Eurartesim, f'wiehed miż-żewġ studji ta' Fazi III, gie rrappurtat li 3/767 pazjent (0.4%) kellhom valur ta' QTcF ta' > 500 ms kontra xejn fil-grupp komparatur.

Il-potenzjal għal Eurartesim li jtawwal l-intervall QTc gie mistharreġ fi gruppi paralleli ta' voluntiera b'saħħithom li ħadu kull doża ma' ikel b'ammont għoli (~1000 Kcal) jew baxx (~400 Kcal) ta' xaham/kaloriji jew f'kundizzjonijiet ta' stat sajjem. Meta mqabbel mal-plaċebo, iż-żidiet medji massimi fil-QTcF f'Jum 3 tad-dożaġġ b'Eurartesim kienu 45.2, 35.5 u 21.0 msek, taħt kundizzjonijiet tad-dożaġġ rispettivi. It-titwil fil-QTcF osservat f'kundizzjonijiet ta' stat sajjem dam bejn 4 u 11-il siegħa wara li l-aħħar doża ngħatat f'Jum 3. Il-medja tat-titwil fil-QTcF meta mqabbla mal-plaċebo naqset għal 11.8 msek wara 24 siegħa u għal 7.5 msek wara 48 siegħa. L-ebda individwu b'saħħtu li ngħata d-dożaġġ f'kundizzjonijiet ta' stat sajjem ma wera QTcF ta' aktar minn 480 msek, jew zieda fuq il-linja bazi ta' aktar minn 60 msek. In-numru ta' individwi bi QTcF ta' iktar minn 480 msek wara dożaġġ ma' ikel b'ammont baxx ta' xaham kien ta' 3/64, filwaqt li 10/64 kellhom valuri tal-QTcF fuq dan il-limitu wara d-dożaġġ ma' ikel b'ammont għoli ta' xaham. L-ebda individwu ma kellu valur ta' QTcF akbar minn 500 msek fi kwalunkwe minn dawn il-kundizzjonijiet ta' dożaġġ.

Għandu jinkiseb ECG kemm jista' jkun malajr matul il-kura b'Eurartesim u monitoraġġ b'ECG għandu jiġi applikat f'pazjenti li jista' jkollhom riskju oghla li jizviluppaw aritmija b'rabta ma' titwil tal-QTc (ara hawn taħt).

Meta jkun klinikament adattat, wiehed għandu jikkunsidra li jikseb ECG mill-pazjenti kollha qabel tittiehed l-aħħar mit-tliet doži ta' kuljum u madwar 4-6 sigħat wara l-aħħar doża, għax ir-riskju ta'

titwil tal-intervall tal-QTc jista' jkun l-akbar matul dan il-perjodu (ara sezzjoni 5.2). Intervalli tal-QTc ta' iktar minn 500 ms huma assoċjati ma' riskju notevoli għal takiarritmiji ventrikulari li potenzjalment jistgħu jkunu ta' periklu għall-ħajja. Għalhekk, monitoraġġ bl-ECG matul l-24-48 siegħa ta' wara għandu jiġi applikat għal pazjenti li jinstab li għandhom titwil sa dan il-grad. Dawn il-pazjenti m'għandhomx jirċievu doża oħra ta' Eurartesim u għandha tinbeda terapija alternattiva kontra l-malarja.

Meta mqabbla ma' rġiel adulti, pazjenti nisa u pazjenti anzjani għandhom intervalli tal-QTc itwal. Għalhekk, jistgħu jkunu iktar sensitivi għall-effetti ta' mediċini li jtawlu l-QTc bħal Eurartesim, u għalhekk kawtela speċjali hi meħtieġa.

#### Popolazzjoni pedjatrika

Hi rakkomandata kawtela speċjali fi tfal zgħar meta jirremettu, għax x'aktarx li se jiżviluppaw disturbi fl-elettroliti. Dawn jistgħu jżidu l-effett ta' Eurartesim li jtawwal il-QTc (ara sezzjoni 4.3).

#### Indeboliment tal-fwied u tal-kliewi

Eurartesim ma' ġiex evalwat f'pazjenti b'insuffiċjenza moderata jew severa tal-kliewi jew tal-fwied (ara sezzjoni 4.2). Minhabba l-potenzjal li jseħħu konċentrazzjonijiet oġhla ta' piperazine fil-plażma, il-kawtela hi rakkomandata jekk Eurartesim jingħata lil pazjenti bis-suffeġra u/jew b'insuffiċjenza moderata jew severa tal-kliewi jew tal-fwied, u hu rakkomandat li jsir monitoraġġ bl-ECG u tal-livell tal-potassium fid-demm.

### **4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni**

Eurartesim hu kontraindikata f'pazjenti li jkunu diġà qed jieħdu prodotti mediċinali oħrajn li huma magħrufa li jtawlu l-intervall tal-QTc minhabba r-riskju ta' interazzjoni farmakodinamika li twassal għal effett addittiv fuq l-intervall tal-QTc (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

Twettagħ numru limitat ta' studji dwar l-interazzjoni farmaċewtika ta' Eurartesim f'individwi adulti b'saħħithom. Għalhekk, l-evalwazzjoni tal-potenzjal li jseħħu interazzjonijiet ta' mediċina fuq oħra hi bbażata fuq studji jew *in vivo* jew *in vitro*.

#### L-effett ta' Eurartesim fuq prodotti mediċinali li jingħataw fl-istess hin

Piperazine jiġi mmetabolizzat minn, u hu wkoll inibitur ta' CYP3A4. L-għoti fl-istess hin ta' Eurartesim orali ma' 7.5 mg midazolam orali, test b'sottostrat ta' CYP3A4, wassal għal żieda modesta ( $\leq$  darbtejn) fl-esponiment għal midazolam u l-metaboliti tiegħu f'individwi adulti b'saħħithom. Dan l-effett inibitorju ma' kienx għadu evidenti ġimgħa wara l-aħħar għoti ta' Eurartesim. Għalhekk, għandha tingħata attenzjoni partikulari meta prodotti mediċinali li għandhom indiċi terapewtiku dejjaq (eż. prodotti mediċinali antiretrovirali u cyclosporine) jingħataw flimkien ma' Eurartesim.

Minn dejta *in vitro*, piperazine jgħaddi minn livell baxx ta' metabolizmu minn CYP2C19 u hu wkoll inibitur ta' din l-enzima. Hemm il-potenzjal li titnaqqas ir-rata ta' metabolizmu ta' substrati oħrajn ta' din l-enzima, bħal omeprazole, b'żieda konsegwenti tal-konċentrazzjoni fil-plażma tagħhom, u għalhekk tat-tossiċità tagħhom.

Piperazine għandu l-potenzjal li jżid ir-rata ta' metabolizmu għal substrati ta' CYP2E1 li tirriżulta fi tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' substrati bħal paracetamol jew theophylline, u l-gassijiet anestetici enflurane, halothane u isoflurane. Il-konsegwenza ewlenija ta' din l-interazzjoni tista' tkun tnaqqis tal-effikaċja tal-prodotti mediċinali li jingħataw flimkien.

L-għoti ta' artenimol jista' jirriżulta fi tnaqqis zgħir fl-attività ta' CYP1A2. Għalhekk, il-kawtela hi rakkomandata meta Eurartesim jingħata fl-istess hin ma' prodotti mediċinali li jiġu mmetabolizzati minn din l-enzima u li għandhom indiċi terapewtiku dejjaq, bħal theophylline. Kwalunkwe effetti mhumiex mistennija li jippersistu għal aktar minn 24 siegħa wara l-aħħar tehid ta' artenimol.

### Effetti ta' prodotti medicinali mogħtija fl-istess hin fuq Eurartesim

Piperaquine jiġi mmetabolizzata minn CYP3A4 *in vitro*. L-ġħoti fl-istess hin ta' doża orali waħda ta' clarithromycin orali, (test b'impeditur qawwi ta' CYP3A4), b'doża orali waħda ta' Eurartesim wassal għal żieda modesta ( $\leq$  darbtejn) fl-esponiment ta' piperaquine f'individwi adulti b'saħħithom. Din iż-żieda fl-esponiment għall-kombinazzjoni antimalarjali tista' tirriżulta f'aggravament tal-effett fuq il-QTc (ara sezzjoni 4.4). Għalhekk, kawtela partikulari hi meħtieġa jekk Eurartesim jingħata lil pazjenti li jkunu qed jieħdu inibituri potenti ta' CYP3A4 (eż. xi inibituri tal-protease [amprenavir, atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir], nefazodone jew verapamil), u monitoraġġ tal-ECG għandu jiġi kkunsidrat minhabba r-riskju ta' konċentrazzjonijiet oġħla ta' piperaquine fil-plażma (ara sezzjoni 4.4).

Prodotti medicinali li jinduċu l-enzimi bħal rifampicin, carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, St John's Wort (*Hypericum perforatum*), x'aktarx li se jwasslu għal tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet ta' piperaquine fil-plażma. Il-konċentrazzjoni ta' arteminol tista' wkoll titnaqqas. Il-kura fl-istess hin bi prodotti medicinali bħal dawn mhijiex rakkommandata.

### Popolazzjoni pedjatrika

Studji dwar l-interazzjonijiet bejn medicina u oħra saru biss fl-adulti. Il-grad ta' interazzjonijiet fil-popolazzjoni pedjatrika mhux magħruf. L-interazzjonijiet imsemija hawn fuq għall-adulti u t-twissijiet f'sezzjoni 4.4 għandhom jiġu kkunsidrati għall-popolazzjoni pedjatrika.

### Kontraċettivi orali

Meta nġħata lil nisa b'saħħithom, Eurartesim eżerċita biss effett minimu fuq kura b'kombinazzjoni ta' kontraċettivi orali ta' estrogen/progesterinika, li ziedet ir-rata ta' assorbiment ta' ethynilestradiol (espressa permezz tal-medja ġeometrika tas- $C_{max}$ ) b'madwar 28%, iżda ma bidilx b'mod sinifikanti l-esponiment għal ethynilestradiol u levonorgestrel, u ma influwenzax l-attività ta' kontraċezzjoni kif muri mill-konċentrazzjonijiet simili fil-plażma tal-ormon li jstimula l-follikuli (FSH), l-ormon luteinizant (LH) u progesterone, osservati wara l-kura b'kontraċettivi orali bi jew mingħajr l-ġħoti fl-istess hin ta' Eurartesim.

### Interazzjoni mal-ikel

L-assorbiment ta' piperaquine jżied fil-preżenza ta' ikel li jkun fih ix-xaħam (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2), li jista' jżid l-effett tiegħu fuq l-intervall QTc. Għalhekk, Eurartesim għandu jittiehed mal-ilma biss kif deskritt f'sezzjoni 4.2. Eurartesim m'għandux jittiehed mal-meraq tal-grejpfrut għax dan x'aktarx li jwassal għal żieda fil-konċentrazzjonijiet ta' piperaquine fil-plażma.

## **4.6 Fertilità, tqala u treddiġh**

### Tqala

M'hemmx dejta bizżejjed dwar l-użu ta' arteminol u piperaquine f'nisa tqal. Ibbażat fuq dejta miksuba mill-animali, Eurartesim hu suspettat li jikkawża difetti serji tat-twelid meta jingħata waqt l-ewwel trimestru tat-tqala (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.3). Studji dwar ir-riproduzzjoni b'derivati ta' artemisinin urew potenzjal teratoġeniku b'żieda fir-riskju fil-perjodu bikri tat-tqala (ara sezzjoni 5.3). Piperaquine ma kienx teratoġeniku fil-firien jew fil-fniek. Fi studji ta' qabel u wara t-twelid fil-firien, piperaquine kien assoċjat ma' kumplikazzjonijiet waqt il-ħlas. Madankollu, ma kien hemm l-ebda dewmien fl-iżvilupp tal-frieħ wara l-espożizzjoni *in utero* jew permezz tal-ħalib.

Eurartesim m'għandux jintuża matul it-tqala f'sitwazzjonijiet fejn medicina oħrajn adattati u effettivi kontra l-malarja jkunu disponibbli (ara sezzjoni 4.4).

### Treddiġh

Dejta mill-animali tissuggerixxi l-eliminazzjoni ta' piperaquine fil-ħalib tas-sider tal-bniedem iżda l-ebda dejta mhi disponibbli fil-bnedmin. Nisa li jkunu qed jieħdu Eurartesim m'għandhomx ireddgħu waqt il-kura tagħhom.

### Fertilità

M'hemm l-ebda dejta speċifika relatata mal-effetti ta' piperazine fuq il-fertilità, madankollu, l-ebda effetti avversi ma kienu rrapportati matul użu kliniku. Flimkien ma' dan, dejta miksuba fi studji fuq l-animali turi evidenza li l-fertilità mhijiex affettwata minn artanimol kemm fin-nisa kif ukoll fl-irgħiel.

## **4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni**

Dejta dwar avvenimenti avversi miġbura fi provi kliniċi tissuggerixxi li Eurartesim m'għandu l-ebda effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni għadarba l-pazjent ikun rkupra mill-infezzjoni akuta.

## **4.8 Effetti mhux mixtieqa**

### Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Is-sigurtà ta' Eurartesim għet evalwata f'żewġ studji open-label ta' fazi III li kienu jinvolvu 1,239 pazjent pedjatriku li kellhom sa 18-il sena u 566 pazjent adult li kellhom >18 sena kkurati b'Eurartesim.

Fi prova li fiha l-partecipanti ntgħazlu b'mod każwali, li fihom 767 persuna adulta u tfal li kellhom malarja mhux ikkumplikata minhabba *P. falciparum*, kienu esposti għal Eurartesim, 25% tal-individwi kienu ggudikati li kellhom reazzjoni avversa tal-medicina (ADR). L-ebda tip wiehed ta' ADR ma sehhet f'incidenza ta'  $\geq 5\%$ . Ir-reazzjonijiet avversi l-iktar frekwenti li kienu osservati f'incidenza ta'  $\geq 1.0\%$  kienu: Ugigh ta' Ras (3.9%), Titwil fil-QTc fl-elettrokardjogramm (3.4%), Infezzjoni b'*P. falciparum* (3.0%), Anemija (2.8%), Esinofilja (1.7%), Tnaqqis fl-emoglobina (1.7%), Takikardija tas-sinus (1.7%), Astenja (1.6%), [tnaqqis] fl-ematokrit (1.6%), Deni (1.5%), Tnaqqis fl-Għadd taċ-Ċelluli tad-Demm Ħomor (1.4%). Total ta' 6 (0.8%) tal-individwi kellhom reazzjonijiet avversi serji fl-istudju.

Fit-tieni prova, li fiha l-partecipanti ntgħazlu b'mod każwali, 1,038 tifel u tifla li kellhom bejn 6 xhur u 5 snin kienu esposti għal Eurartesim u 71% kienu ggudikati li kellhom ADR. L-ADRs li għejjin kienu osservati f'incidenza ta'  $\geq 5.0\%$ : Soghla (32%), Deni (22.4%), Influwenza (16.0%), infezzjoni b'*P. falciparum* (14.1%), Dijarea (9.4%), Rimettar (5.5%) u Anoreksja (5.2%). Total ta' 15 (1.5%) tal-individwi kellhom ADRs serji fl-istudju.

### Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Fit-tabelli t'hawn taht, ir-reazzjonijiet avversi tal-medicina huma elenkati taht il-klassi tal-organi tas-sistema (SOC) u kklassifikati skont intestaturi ta' frekwenza. F'kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma pprezentati f'sekwenza ta' serjetà dejjem tonqos, bl-użu tal-konvenzjoni li għejja: Komuni hafna ( $\geq 1/10$ ), komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ), mhux komuni ( $\geq 1/1,000$  sa  $< 1/100$ ), rari ( $\geq 1/10,000$  sa  $< 1/1,000$ ), rari hafna ( $< 1/10,000$ ), mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli). It-tabella f'din is-sezzjoni hi għal pazjenti adulti biss. Tabella li tikkorrispondi għal pazjenti pedjatriċi tinsab fis-sezzjoni speċifika hawn taht.

Frekwenza ta' ADRs f'pazjenti adulti li ppartecipaw fi studji kliniċi b'Eurartesim:

<b>SOC (System Organ Class – Sistema tal-Klassifika tal-Organi)</b>	<b>Komuni Hafna</b>	<b>Komuni</b>	<b>Mhux komuni</b>
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet		Infezzjoni b' <i>P. falciparum</i>	Infezzjoni tal-apparat respiratorju Influwenza
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika		Anemija	



<b>SOC (System Organ Class – Sistema tal-Klassifika tal-Organi)</b>	<b>Komuni Hafna</b>	<b>Komuni</b>	<b>Mhux komuni</b>
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni			Anoreksja
Disturbi fis-sistema nervuża		Ugħigh ta' ras	Konvulżjoni Sturdament
Disturbi fil-qalb		QTc imtawwal Takikardija	Disturbi fil-konduzzjoni tal-qalb Arritmiji tas-sinus Bradikardija
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali			Sogħla
Disturbi gastro-intestinali			Rimettar Dijarea Nawseja Ugħigh addominali
Disturbi fil-fwied u fil-marrara			Epatite Epatomegalija Testijiet tal-funzjoni tal-fwied b'riżultati mhux normali
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda			Hakk
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi			Artralġja Mijalġja
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata		Astenja Deni	

#### Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħzula

Ir-reazzjonijiet avversi tal-medicina osservati għal Eurartesim kienu ġeneralment hfief fis-severità tagħhom, u l-maġġoranza ma kinux serji. Reazzjonijiet bħal sogħla, deni, ugħigh ta' ras, infezzjoni b'*P. falciparum*, anemija, astenja, anoreksja u t-tibdil osservat fil-parametri taċ-ċelluli tad-demmu huma konsistenti ma' dak mistenni f'pazjenti b'malarja akuta. L-effett fuq it-titwil tal-intervall tal-QTc kien osservat f'Jum 2 u kien fieq sa Jum 7 (fil-punt ta' żmien li jkun imiss li fih kienu saru l-ECGs).

#### Popolazzjoni pedjatrika

Deskrizzjoni tabulari fil-qosor tal-frekwenza tar-reazzjonijiet avversi tal-medicina f'pazjenti pedjatriċi qed tingħata hawn taht. Il-maġġoranza tal-esperjenza pedjatrika nkisbet minn tfal Afrikani li kellhom bejn 6 xhur u 5 snin.

Frekwenza ta' reazzjonijiet avversi tal-medicina f'pazjenti pedjatriċi li kienu qed jipparteċipaw fi studji kliniċi b'Eurartesim:

<b>SOC - (System Organ Class – Sistema tal-Klassifika tal-Organi)</b>	<b>Komuni Hafna</b>	<b>Komuni</b>	<b>Mhux komuni</b>
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Influwenza Infezzjoni b' <i>P. falciparum</i>	Infezzjoni tal-apparat respiratorju Infezzjoni fil-widnejn	

<b>SOC - (System Organ Class – Sistema tal-Klassifika tal-Organi)</b>	<b>Komuni Hafna</b>	<b>Komuni</b>	<b>Mhux komuni</b>
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika		Tromboċitopenija Lewkopeniji/ newtrogenija Lewkoċitozi mhux ikklassifikata x'imkien iehor Anemija	Tromboċitemija Splénomegalija Limfadenopatija Ipokromasija
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni		Anoreksja	
Disturbi fis-sistema nervuża			Konvulżjoni Ugħigh ta' ras
Disturbi fl-ghajnejn		Konguntivite	
Disturbi fil-qalb		Titwil fil-QT/QTc Rata irregolari ta' tahbit tal-qalb	Disturbi fil-konduzzjoni kardijaka Thaxwix kardijaku
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Soghla		Hruġ ta' likwidu mill-imnieher Tinfaraġ
Disturbi gastro-intestinali		Rimettar Dijarea Ugħigh addominali	Stomatite Nawseja
Disturbi fil-fwied u fil-marrara			Epatite Epatomegalija Testijiet tal-funzjoni tal-fwied b'riżultati mhux normali Suffejra
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda		Dermatite Raxx	Akantozi Ħakk
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi			Artralġja
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn ta' mnejn jingħata	Deni	Astenja	

#### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla f' Appendiċi V.

#### **4.9 Doża eċċessiva**

Fil-provi kliniċi, disa' pazjenti rċievew id-doppju tad-doża kumulattiva ta' Eurartesim. Il-profil tas-sigurtà ta' dawn il-pazjenti ma kienx differenti minn dak ta' pazjenti li jirċievu d-doża rakkomandata bl-ebda pazjent li rrapporta SAEs (Każijiet Avversi Severi).

F'każijiet ta' doża eċċessiva ssuspettata, terapija sintomatika u ta' support għandha tingħata skont il-bżonn, li tinkludi monitoraġġ bl-ECG minhabba l-possibbiltà tat-titwil tal-intervall tal-QTc (ara sezzjoni 4.4).

## 5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

### 5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Antiprotozoali, mediċini kontra l-malarja, artemisinin u derivati, kombinazzjonijiet, Kodiċi ATC: P01BF05

#### Effetti farmakodinamiċi

Artenimol hu kapaċi jilhaq konċentrazzjonijiet għoljin fl-eritroċiti bil-parassiti. Hu maħsub li l-pont ta' endoperoxide tiegħu hu essenzjali għall-attività tiegħu kontra l-malarja, u jikkawza hsara lil free-radicals lis-sistemi tal-membrani tal-parassiti li jinkludu:

- Inibizzjoni ta' *falciparum* reticulum calcium ATPase sarkoplażmiku-endoplażmiku.
- Interferenza fit-trasport tal-elettroni mitokondrijali.
- Interferenza fil-proteini tat-trasport tal-parassiti.
- Interruzzjoni tal-funzjoni mitokondrijali tal-parassiti.

Il-mekkanizmu eżatt tal-azzjoni ta' piperazine mhuwiex magħruf, iżda x'aktarx li hu l-istess bħal dak ta' chloroquine, analogu bi struttura simili. Chloroquine jehel ma' eme tossiku (miskub mill-emoglobina tal-pazjent) fil-parassita tal-malarja, u jimpedixxi d-ditossifikazzjoni tiegħu permezz ta' pass ta' polimerizzazzjoni.

Piperazine hu bisquinoline u din il-klassi wriet attività tajba kontra l-malarja kontra razez ta' *Plasmodium in vitro* rezistenti għal chloroquine. L-istruttura goffa ta' bisquinolone tista' tkun importanti għall-attività kontra razez rezistenti għal chloroquine u tista' taġixxi permezz tal-mekkanizmi li ġejjin:

- Inibizzjoni tat-trasportaturi li jagħmlu l-effluss ta' chloroquine mill-vacuole tal-ikel tal-parassiti
- Inibizzjoni tal-passaġġ tad-diġestjoni tal-eme fil-vacuole tal-ikel tal-parassiti.

Ġiet irrappurtata rezistenza għal piperazine (meta jingħata wahdu).

L-effikaċja u s-sigurtà ta' Eurartesim ġew evalwati f'żewġ provi kliniċi kbar open-label li fihom il-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali:

Studju DM040010 twettaq fuq pazjenti adulti u pedjatriċi Asjatiċi b'malarja mhux ikkumplikata minhabba *P. falciparum*. Il-kura b'Eurartesim tqabblat ma' Artesunate + Mefloquine (AS + MQ). Il-punt aħhari primarju kien ir-rata ta' kura kkoreġuta għal PCR f'Jum 63.

Studju DM040011 twettaq fuq pazjenti pedjatriċi Afrikani b'malarja mhux ikkumplikata minhabba *P. falciparum*. Il-kura b'Eurartesim tqabblat ma' Artemeter + Lumefantrine (A + L). Il-punt aħhari primarju kien rata ta' kura kkoreġuta għal PCR f'Jum 28.

Ir-riżultati għall-punt aħhari primarju fil-popolazzjonijiet modified intent to treat (m-ITT) (definiti bħala l-pazjenti kollha li ntgħażlu b'mod każwali li rievew mill-inqas doża wahda tal-kura tal-istudju, bl-esklużjoni ta' dawk il-pazjenti li ntilfu fil-follow-up għal raġunijiet mhux magħrufa) kienu kif ġej:

Studju	Rata ta' kura kkoreġuta għal PCR (m-ITT)			95% two-sided CI fuq id-differenza tal-kura (Eurartesim - Komparatur); valur p
	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

F'kull każ, ir-riżultati kkonfermaw li Eurartesim ma kienx inferjuri għall-prodott mediċinali komparatur. Fiż-żewġ studji, ir-rata reali ta' falliment tal-kura kienet taht il-limitu ta' 5% tal-effikaċja stabbilita mill-WHO.

Rati ta' kura kkoreġuti għal PCR speċifiċi għall-età fil-popolazzjonijiet m-ITT huma tabulati hawn taht għall-istudji Asjatiċi u Afrikani, rispettivament:

Studju	Rata ta' kura kkoreġuta għal PCR (m-ITT)			
	Eurartesim	AS + MQ	A + L	95% two-sided CI fuq id-differenza tal-kura (Eurartesim - Komparatur); valur p
<b>DM040010</b> (n=1087)				
≤5 snin	100.0%	100.0%	-	-
>5 sa ≤12-il sena	98.2%	96.5%	-	(-3.67, 7.09)%; 0.605
>12 sa ≤18-il sena	97.3%	100.0%	-	(-6.40, 0.99)%; 1.000
>18 sa ≤64 sena	96.6%	94.4%	-	(-0.98, 5.30)%; 0.146
<b>DM040011</b> (n=1524)				
≤sena	91.5%	-	98.5%	(-12.66, -1.32)% <sup>(1)</sup> ; 0.064
>sena sa ≤sentejn	92.6%	-	94.6%	(-6.76, 2.63)%; 0.413
>sentejn sa ≤5 snin	93.0%	-	94.0%	(-4.41, 2.47)%; 0.590

<sup>(1)</sup> Dan is-CI hu asintomatiku għax is-CI preċiż tiegħu ma setgħax jiġi kkalkulat

## 5.2 Taghrif farmakokinetiku

Il-profilu farmakokinetiċi ta' artenimol u piperazine ġew investigati f' mudelli ta' animali u f' popolazzjonijiet differenti ta' bnedmin (voluntiera b' saħħithom, pazjenti adulti u pazjenti pedjatriċi).

### Assorbiment

Artenimol jiġi assorbit malajr hafna. It- $T_{max}$  hu ta' madwar minn siegħa sa sagħtejn wara doża wahda jew multipla. Fil-pazjenti, il-medja tas- $C_{max}$  (CV%) u tal- $AUC_{INF}$  ta' artenimol (osservati wara l-ewwel doża ta' Eurartesim) kienu 752 (47%) ng/ml u 2,002 (45%) ng/ml\*h, rispettivament.

Il-bijodisponibilità ta' artenimol tidher li hi oghla f' pazjenti bil-malarja milli f' voluntiera b' saħħithom, possibbilment minhabba li l-malarja *per se* għandha effett fuq id-dispożizzjoni ta' artenimol. Dan jista' jirrifletti indeboliment tal-funzjoni tal-fwied assoċjat mal-malarja, li jikkawża zieda fil-bijodisponibilità ta' artenimol (tnaqis tal-ewwel effett epatiku) mingħajr ma jaffettwa l-half-life apparenti tal-eliminazzjoni tiegħu, li hi limitata mir-rata ta' assorbiment. F' voluntiera rġiel b' saħħithom f' kundizzjonijiet ta' stat sajjem, il-medja tas- $C_{max}$  u tal- $AUC_{INF}$  ta' artenimol varjat bejn 180-252 ng/ml u 516-684 ng/ml\*h, rispettivament.

L-espożizzjoni sistemika għal artenimol kienet ftit aktar baxxa wara l-aħħar doża ta' Eurartesim (iktar baxxa b' sa 15% minn dik wara l-ewwel doża). Instab li l-parametri farmakokinetiċi ta' artenimol kienu simili f' voluntiera b' saħħithom ta' oriġini Asjatika u Kawkasa. L-espożizzjoni sistemika għal artenimol fl-aħħar jum tal-kura kienet oghla fin-nisa minn fl-irġiel, bid-differenza li kienet fil-medda ta' 30%.

F' voluntiera b' saħħithom, l-espożizzjoni għal artenimol żdiedet bi 43% meta ngħata ma' ikla b' ammont għoli ta' xaħam/ammont għoli ta' kaloriji.

Piperazine, kompost lipofiliku hafna, jiġi assorbit bil-mod. Fil-bnedmin, piperazine għandu  $T_{max}$  ta' madwar 5 sigħat wara l-ghoti ta' doži wahidhom u ripetuti. Fil-pazjenti, il-medja (CV%) tas- $C_{max}$  u l- $AUC_{0-24}$  (osservata wara l-ewwel doża ta' Eurartesim) kienu 179 (62%) ng/ml u 1,679 (47%) ng/ml\*h, rispettivament. Minhabba l-eliminazzjoni tiegħu bil-mod, piperazine

jakkumula fil-plażma wara doži multipli b'fattur ta' akkumulazzjoni ta' madwar 3. Instab li l-parametri farmakokinetiċi ta' piperazine kienu simili f'voluntiera b'saħħithom ta' oriġini Asjatika u Kawkasa. Mill-banda l-oħra, fl-aħħar jum tal-kura b'Eurartesim, il-konċentrazzjoni massima ta' piperazine fil-plażma kienet oghla f'voluntiera b'saħħithom nisa milli f'voluntiera b'saħħithom irġiel, bid-differenza li kienet ta' bejn 30 sa 50%.

F'voluntiera b'saħħithom, l-espożizzjoni għal piperazine żdiedet b'madwar 3 darbiet meta ngħata ma' ikla b'ammont għoli ta' xaham/ammont għoli ta' kaloriġi. Dan l-effett farmakokinetiku hu akkompanjat minn żieda fl-effett fuq it-titwil tal-intervall tal-QT. Għaldaqstant, Eurartesim għandu jingħata flimkien mal-ilma mhux inqas minn 3 sigħat wara l-aħħar ikla, u l-ebda ikel m'għandu jittiehed sa 3 sigħat wara kull doża (ara sezzjoni 4.2).

#### Distribuzzjoni

Kemm piperazine kif ukoll artemimol jehlu hafna mal-proteini tal-plażma tal-bniedem: it-twaħħil mal-proteini osservat fi studji *in vitro* kien ta' 44-93% għal artemimol u >99% għal piperazine. Flimkien ma' dan, minn dejta *in vitro* u *in vivo* fl-annimali, piperazine kif ukoll artemimol għandhom tendenza li jakkumulaw fiċ-ċelluli homor tad-demem.

Artemimol kien osservat li għandu volum żgħir ta' distribuzzjoni fil-bnedmin (0.8 l/kg; CV 35.5%). Il-parametri farmakokinetiċi osservati għal piperazine fil-bnedmin jindikaw li din is-sustanza attiva għandha volum kbir ta' distribuzzjoni (730 l/kg; CV 37.5%).

#### Bijotrasformazzjoni

Artemimol jiġi prinċipalment mibdul għal  $\alpha$ -artemimol- $\beta$ -glucuronide ( $\alpha$ -artemimol-G). Studji li saru f'mikrosomi tal-fwied tal-bniedem urew li artemimol ġie mmetabolizzat mill-UDP-glucuronosyltransferase (UGT1A9 u UGT2B7) għal  $\alpha$ -artemimol-G mingħajr l-ebda metabolizmu medjat minn ċitokrom P450. Studji formali *in vitro* dwar l-interazzjonijiet ta' mediċina fuq oħra żvelaw li artemimol hu inibitur ta' CYP1A2, u għalhekk hemm il-potenzjal għal artemimol li jżid il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' substrati ta' CYP1A2 (ara sezzjoni 4.5).

Studji *in-vitro* dwar il-metabolizmu wrew li piperazine hu mmetabolizzat minn epatoċiti tal-bniedem (kien baqa' madwar 85% ta' piperazine wara sagħtejn ta' inkubazzjoni f'temperatura ta' 37°C). Piperazine kien prinċipalment immetabolizzat minn CYP3A4 u fi grad anqas minn CYP2C9 u CYP2C19. Instab li piperazine kien inibitur ta' CYP3A4 (b'mod li kien jiddependi fuq il-hin ukoll) u fi grad anqas ta' CYP2C19, filwaqt li stimula l-attività ta' CYP2E1.

Ma kien osservat l-ebda effett fuq il-profil tal-metaboliti ta' piperazine f'epatoċiti tal-bniedem meta piperazine kien inkubat flimkien ma' artemimol. Il-metaboliti maġġuri ta' piperazine kienu prodott magħmul minn carboxyl acid u prodott mono-N-oxidated. Fi studji fuq il-bnedmin, instab li piperazine kien inibitur hafif tal-enzima ta' CYP3A4 filwaqt li inibituri qawwija tal-attività ta' CYP3A4 ikkawżaw inibizzjoni ħafifa tal-metabolizmu ta' piperazine (ara sezzjoni 4.5).

#### Eliminazzjoni

Il-half-life tal-eliminazzjoni ta' artemimol hi ta' madwar siegħa. Il-medja tat-tneħħija orali għal pazjenti adulti bil-malarja kienet ta' 1.34 l/siegħa/kg. Il-medja tat-tneħħija orali kienet ftit oghla għal pazjenti pedjatriċi, madankollu d-differenzi kienu żgħar fil-grad tal-qawwa tagħhom (<20%). Artemimol jiġi eliminat permezz tal-metabolizmu (prinċipalment minn glukurokonjugazzjoni). Instab li t-tneħħija tiegħu kienet ftit iktar baxxa f'voluntiera b'saħħithom nisa milli f'dawk irġiel. Dejta dwar it-tneħħija ta' artemimol fil-bnedmin hi skarsa. Madankollu, hemm rapporti fil-letteratura li t-tneħħija tas-sustanza attiva mhux mibdula fl-awrina tal-bniedem u fl-ippurgar hi negligibbli għal derivati ta' artemisinin.

Il-half-life tal-eliminazzjoni ta' piperazine hi ta' madwar 22 jum għal pazjenti adulti u madwar 20 jum għal pazjenti pedjatriċi. Il-medja tat-tneħħija orali għal pazjenti adulti bil-malarja kienet ta'

2.09 l/siegħa/kg, filwaqt li f'pazjenti pedjatriċi kienet ta' 2.43 l/siegħa/kg. Minhabba l-half-life twila tal-eliminazzjoni tiegħu, piperazine jakkumula wara dożaġġ multiplu.

Studji fuq l-animali wrew li piperazine radjutikkettat jitneħħa mir-rotta biljari, filwaqt li t-tneħħija mill-awrina hi neglijabbli.

#### Farmakokinetika f'popolazzjonijiet speċjali ta' pazjenti

Ma saru l-ebda studji farmakokinetiċi speċifiċi f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-fwied jew tal-kliwi, jew f'persuni anzjani.

Fi studju farmakokinetiku pedjatriku u bbażat fuq ammont limitat hafna ta' kampjuni, kienu osservati differenzi żgħar għal farmakokinetika ta' artenimol bejn il-popolazzjonijiet pedjatriċi u adulti. Il-medja tat-tneħħija (1.45 l/siegħa/kg) kienet f'it iktar mgħaġla fil-pazjenti pedjatriċi milli fil-pazjenti adulti (1.34 l/siegħa/kg), filwaqt li l-medja tal-volum tad-distribuzzjoni fil-pazjenti pedjatriċi (0.705 l/kg) kienet iktar baxxa milli f'pazjenti adulti (0.801 l/kg).

L-istess paragun wera li l-kostant tar-rata ta' assorbiment u l-half-life terminali ta' piperazine fit-tfal kienu fil-biċċa l-kbira tagħhom simili għal dawk li kienu osservati f'persuni adulti. Madankollu, it-tneħħija apparenti kienet iktar mgħaġla (1.30 kontra 1.14 l/siegħa/kg) u volum totali apparenti tad-distribuzzjoni kien iktar baxx fil-popolazzjoni pedjatrika (623 kontra 730 l/kg).

### **5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

#### Tossicità Generali

Dejta mil-letteratura dwar it-tossicità kronika ta' piperazine fil-klieb u fix-xadini tindika xi epatotossicità u tnaqqis hafif riversibbli tal-ġhadd totali ta' ċelluli bojod u newtrofili.

L-iktar riżultat importanti dwar is-sigurtà mhux klinika wara dożaġġ ripetut kienet l-infiltrazzjoni ta' makrofaġi b'materjal granulari basofiliku intraċitoplazmiku li hu konsistenti ma' fosfolipidosi u leżjonijiet degenerattivi f'organi u tessuti numerużi. Dawn l-effetti mhux mixtieqa deheru f'animali f'livelli ta' esponiment simili għal-livelli ta' esponiment kliniku u b'rilevanza possibbli għall-użu kliniku. Mhuwix magħruf jekk dawn l-effetti tossiċi humiex riversibbli.

Artenimol u piperazine ma kinux ġenotossiċi / klastoġeniċi bbażat fuq ittestjar *in vitro* u *in vivo*

Ma sarux studji dwar il-karċinogeneċità.

Artenimol ikkawża embrijoletalità u teratoġeniċità fil-firien u fil-fniek.

Piperazine ma kkawżax malformazzjoni fil-firien u fil-fniek. Fi studju dwar l-iżvilupp ta' qabel u wara t-twelid (segment III) f'firien nisa kkurati b'80 mg/kg, xi wħud minnhom kellhom dewmien fil-ħlas, u dan ikkaġuna l-mortalità tal-frieħ. Fil-firien nisa li kellhom ħlas normali, l-iżvilupp, l-imġiba u t-tkabbir tal-frieħ li għexu kienu normali wara l-espożizzjoni *in utero* jew permezz tal-ħalib.

Ma saru l-ebda studji dwar it-tossicità fir-riproduzzjoni bil-kombinazzjoni ta' artenimol u piperazine.

#### Tossicità tas-sistema nervuża ċentrali (CNS)

Hemm potenzjal għal newrotossicità ta' derivati ta' artemisinin fil-bniedem u fl-animali, li hi relatata bil-qawwa mad-doża, ir-rotta u l-formulazzjonijiet tal-pro-mediċini differenti ta' artenimol. Fil-bnedmin, in-newrotossicità potenzjali ta' artenimol mogħti mill-ħalq tista' tiġi kkunsidrata li hi diffiċli hafna li sseħħ, minhabba t-tneħħija mgħaġla ta' artenimol u l-espożizzjoni qasira tiegħu (3 ijiem ta' kura għal pazjenti bil-malarja). Ma kien hemm l-ebda evidenza ta' leżjonijiet ikkaġunati minn artenimol fin-nuklei speċifiċi fil-firien jew fil-klieb, anki f'doża letali.

### Tossiċità Kardjovaskulari

L-effetti fuq il-pressjoni tad-demm, u fuq it-tul ta' żmien ta' PR u QRS kienu osservati f' dozi għoljin ta' piperazine. L-iktar effett kardijaku potenzjali importanti kien marbut mal-konduzzjoni kardijaka.

Fit-test hERG, I-IC<sub>50</sub> kien ta' 0.15 µmol għal piperazine u 7.7 µmol għal artenimol. L-assoċjazzjoni ta' artenimol u piperazine ma tipproduċix inibizzjoni hERG akbar minn dik tal-komposti waħidhom.

### Fototossiċità

M'hemm l-ebda tħassib dwar il-fototossiċità b'artenimol, għax ma jassorbix fil-medda ta' 290-700 nm.

Piperazine għandu massimu ta' assorbiment f'352 nm. Billi piperazine jinsab fil-ġilda (madwar 9% f'firien mhux ippigmentati u 3% f'firien ippigmentati), reazzjonijiet fototossiċi żgħar (nefha u eritema) kienu osservati 24 siegħa wara l-kura orali fi ġrieden esposti għal radjazzjoni UV.

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

#### Qalba tal-Pillola

Pre-gelatinised starch,  
Dextrin,  
Hypromellose (E464),  
Croscarmellose sodium,  
Magnesium stearate (E572).

#### Kisja tar-rita

Hypromellose (E464)  
Titanium dioxide (E171)  
Macrogol 400

### **6.2 Inkompatibbiltajiet**

Mhux applikabbli.

### **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

Sentejn.

### **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.  
Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl u mill-umdità.

### **6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih**

Il-pilloli Eurartesim huma ppakkjati f'folji tal-PVC/PVDC/aluminju li fihom 3 pilloli.

### **6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi**

L-ebda htigijiet speċjali

**7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Alfasigma S.p.A  
Viale Sarca, n. 223  
20126 Milan  
L-Italja

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

**8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/11/716/005

**9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 27 ta' Ottubru 2011  
Data tal-aħħar tiġdid: 09 ta' settembru, 2016

**10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott medċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu/>



▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Eurartesim 320 mg/40 mg pilloli miksija b'rita.

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 320 mg ta' piperazine tetraphosphate (bħala t-tetrahydrate; PQP) u 40 mg ta' artenimol.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola).

Pillola miksija b'rita, bajda, oblunga (daqs ta' 16x8mm/ħxuna 5.5mm) u mżaqqa fiż-żewġ naħat u mmarkata fuq naħa waħda b'żewġ ittri "σ".

Il-pillola tista' tinqasam f' dozi ndaqs.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Eurartesim hu indikat għall-kura ta' malarja mhux ikkumplikata minhabba *Plasmodium falciparum* f'persuni adulti, fl-adolessenti, fit-tfal u trabi ta' 6 xhur u aktar u li jiżnu 5 kg jew iżjed.

Għandha tinghata konsiderazzjoni għall-gwida uffċjali dwar l-użu kif suppost ta' prodotti mediċinali kontra l-malarja.

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jinghata

#### Pożoloġija

Eurartesim għandu jinghata fuq perjodu ta' tlett ijiem konsekuttivi għal total ta' tliet dozi li jittiehdu fl-istess hin kuljum.

Id-dożaġġ għandu jiġi bbażat fuq il-piż tal-ġisem kif muri fit-tabella hawn taht:

Piż tal-ġisem (kg)	Doża ta' kuljum (mg)		Qawwa tal-pillola u numru ta' pilloli f' kull doża
	PQP	Artenimol	
5 sa <7	80	10	½ x 160 mg/20 mg pillola
7 sa <13	160	20	1 x 160 mg / 20 mg pillola
13 sa <24	320	40	1 x 320 mg / 40 mg pillola
24 sa <36	640	80	2 x 320 mg / 40 mg pilloli
36 sa <75	960	120	3 x 320 mg / 40 mg pilloli
75 sa 100	1,280	160	4 x 320 mg / 40 mg pilloli
>100	M'hemm l-ebda dejta fuq xiex wiehed jibbaża rakkomandazzjoni dwar doża f' pazjenti li jiżnu >100 kg.		

Jekk pazjent jirremetti fi żmien 30 minuta minn x'hin ikun ha Eurartesim, id-doża kollha għandha terġa' tinghata; jekk pazjent jirremetti fi żmien 30-60 minuta, nofs id-doża għandha terġa' tinghata. M'għandux isir aktar minn tentattiv wiehed ta' dożaġġ mill-ġdid b'Eurartesim. Jekk il-pazjent jirremetti t-tieni doża, terapija alternattiva kontra l-malarja għandha tinbeda.

Jekk wiehed jinsa jieħu doża, din għandha tittiehed hekk kif wiehed jirrealizza li nesa jehodha, u mbagħad il-kors rakkomandat għandu jitkompla sakemm il-kors shih tal-kura jkun tlesta.

M'hemm l-ebda dejta dwar it-tieni kors ta' kura.

Ma jistgħux jinghataw iktar minn żewġ korsijiet ta' Eurartesim f'perjodu ta' 12-il xahar (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.3).

It-tieni kors ta' kura b'Eurartesim m'għandux jinghata fi żmien xahrejn wara l-ewwel kors minhabba l-half-life tal-eliminazzjoni twila ta' piperazine (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

### Popolazzjoni speċjali

#### *Anzjani*

Studji kliniċi dwar il-pilloli Eurartesim ma kienux jinkludu pazjenti li kellhom 65 sena u iżjed, u għalhekk ma tista' ssir l-ebda rakkomandazzjoni dwar id-dożaġġ. Meta tiġi kkunsidrata l-possibbiltà ta' tnaqqis tal-funzjoni tal-fwied jew tal-kliewi assoċjat mal-età, kif ukoll potenzjal għal disturbi tal-qalb (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4), għandu jkun hemm kawtela meta tagħti l-prodott lil persuni anzjani.

#### *Indeboliment tal-Fwied u tal-Kliewi*

Eurartesim ma ġiex evalwat f'persuni b'insuffiċjenza moderata jew severa tal-kliewi jew tal-fwied. Għalhekk, il-kawtela hi rakkomandata meta wiehed jagħti Eurartesim lil dawn il-pazjenti (ara sezzjoni 4.4).

#### *Popolazzjoni pedjatrika*

Is-sigurtà u effikaċja ta' Eurartesim fit-trabi minn età ta' inqas minn 6 xhur u fi tfal li jiżnu inqas minn 5 kg ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda *data* disponibbli f'dawn is-subsets pedjatriċi.

### Metodu ta' kif għandu jinghata

Eurartesim għandu jittiehed oralment bl-ilma u mingħajr l-ikel.  
Kull doża għandha tittiehed mhux inqas minn 3 sigħat wara l-aħħar ikla.  
L-ebda ikel m'għandu jittiehed sa 3 sigħat wara kull doża.

Għal pazjenti li ma jkunux kapaċi jibilgħu l-pilloli, bħal trabi u tfal żgħar, Eurartesim jista' jitfarrak u jithallat mal-ilma. It-tahlita għandha tintuża immedjatament wara l-preparazzjoni.

### 4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanzi attivi jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.
- Malarja severa skont id-definizzjoni tal-WHO.
- Storja medika fil-familja ta' mewt għal għarrieda jew ta' titwil kongenitali tal-intervall QTc.
- Titwil kongenitali magħruf tal-intervall tal-QTc jew kwalunkwe kundizzjoni klinika magħrufa li ttawwal l-intervall QTc.
- Storja medika ta' aritmiji kardijaċi sintomatiċi jew bi bradikardija klinikament rilevanti.
- Kwalunkwe kundizzjonijiet kardijaċi li jippreddisponu għal aritmija bħal pressjoni għolja severa, ipertrofija ventrikulari tax-xellug (li tinkludi kardjomijopatiya ipertrofika) jew insuffiċjenza kardijaka kongestiva akkompanjata minn tnaqqis fil-porzjon ta' tfigh 'il barra mill-ventrikulu tax-xellug.
- Disturbi fl-elettroliti, partikularment ipokalemija, ipokalċemija jew ipomanjesemija.
- It-tehid ta' prodotti mediċinali li hu magħruf li jtawlu l-intervall QTc. Dawn jinkludu (izda mhumiex limitati għal):
  - Antiarrimiċi (eż. amiodarone, disopyramide, dofetilide, ibutilide, procainamide, quinidine, hydroquinidine, sotalol).
  - Newroleptiċi (eż. phenothiazines, sertindole, sultopride, chlorpromazine, haloperidol, mesoridazine, pimozone, jew thioridazine), prodotti mediċinali antidepressivi.
  - Ċerti prodotti mediċinali kontra l-mikrobi li jinkludu xi prodotti mediċinali tal-klassijiet li ġejjin:
    - macrolides (eż. erythromycin, clarithromycin),
    - fluoroquinolones (eż. moxifloxacin, sparfloxacin),
    - imidazole u triazole t-tnejn huma prodotti mediċinali antifungali
    - u wkoll pentamidine u saquinavir.
  - Ċerti antistamini mhux sedattivi (eż. terfenadine, astemizole, mizolastine).
  - Cisapride, droperidol, domperidone, bepridil, diphemanil, probucol, levomethadyl, methadone, vinca alkaloidi, arsenic trioxide.
- Kura riċenti bi prodotti mediċinali li huma magħrufa li jtawlu l-intervall tal-QTc li jistgħu jkunu għadhom jiċċirkolaw fil-hin li jinbeda Eurartesim (eż. mefloquine, halofantrine, lumefantrine, chloroquine, quinine u prodotti mediċinali oħra kontra l-malarja), u billi wiehed jikkunsidra l-half-life tal-eliminazzjoni tagħhom.

### 4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Eurartesim m'għandux jintuża għall-kura ta' malarja severa minħabba falciparum (ara sezzjoni 4.3) u, minħabba dejta insuffiċjenti, m'għandux jintuża għall-kura ta' malarja minħabba *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae* jew *Plasmodium ovale*.

Wiehed għandu jżomm f' mohhu l-half-life twila ta' piperazine (madwar 22 jum) f'każ li tinbeda medicina oħra kontra l-malarja mhux ikkumplikata minhabba li l-kura ma tkunx hadmet jew minhabba infezzjoni għida bil-malarja (ara hawn taht u sezzjonijiet 4.3 u 4.5).

Piperazine hu inibitur hafif ta' CYP3A4. Il-kawtela hi rakkomandata meta Eurartesim jingħata flimkien ma' prodotti mediċinali li juru ritmi varjabbli ta' inibizzjoni, induzzjoni jew kompetizzjoni għal CYP3A4, għax l-effetti terapewtiċi u/jew tossiċi ta' xi wħud mill-prodotti mediċinali mogħtija flimkien jistghu jinbidlu

Piperazine hu wkoll sottostrat ta' CYP3A4. Żieda moderata fil-koncentrazzjonijiet ta' piperazine fil-plazma (< darbtejn) giet osservata meta ngħata ma' inibituri qawwija ta' CYP3A4, li rriżultat f'aggravament potenzjali tal-effett fuq it-titwil tal-QTc (ara sezzjoni 4.5).

L-esponiment għal piperazine jista' jżied ukoll meta jingħata ma' inibituri hffief sa moderati ta' CYP3A4 (eż. kontraċettivi orali). Għalhekk, għandu jkun hemm kawtela meta Eurartesim jingħata flimkien ma' kwalunkwe inibitur ta' CYP3A4, u għandu jiġi kkunsidrat monitoraġġ permezz ta' ECG.

Minhabba n-nuqqas ta' dejta PK dwar dozi multipli għal piperazine, l-ghoti ta' kwalunkwe inibituri qawwija ta' CYP3A4 għandu jiġi skoragġit wara li jibda jingħata (i.e. l-ewwel doża) Eurartesim (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.2).

Eurartesim m'għandux jintuza waqt it-tqala f'sitwazzjonijiet fejn mediċini oħrajn adattati u effettivi kontra l-malarja jkunu disponibbli (ara sezzjoni 4.6).

Fl-assenza ta' dejta minn studji dwar il-karċinogeneċità, u minhabba n-nuqqas ta' esperjenza klinika b'korsijiet ripetuti ta' kura fil-bnedmin, m'għandhomx jingħataw iktar minn żewġ korsijiet ta' Eurartesim f'perjodu ta' 12-il xahar (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.3).

#### Effetti fuq ir-ripolarizzazzjoni kardijaka

Fil-provi kliniċi b'Eurartesim, inkisbu ECGs limitati matul il-kura. Dawn urew li titwil tal-QTc seħh b'mod aktar frekwenti u fi grad akbar b'rabta mat-terapija b'Eurartesim milli mal-komparaturi (ara sezzjoni 5.1 għad-dettalji tal-komparaturi). Analizi ta' każijiet kardijaċi avversi fil-provi kliniċi wriet li dawn kienu rrappurtati aktar b'mod frekwenti f'pazjenti kkurati b'Eurartesim milli f'dawk ikkurati b'komparaturi kontra l-malarja (ara sezzjoni 4.8). Qabel it-tielet doża ta' Eurartesim, f'wiehed miż-żewġ studji ta' Fazi III, gie rrappurtat li 3/767 pazjent (0.4%) kellhom valur ta' QTcF ta' > 500 ms kontra xejn fil-grupp komparatur.

Il-potenzjal għal Eurartesim li jtaqwal l-intervall QTc gie mistharreg fi gruppi paralleli ta' voluntiera b'saħħithom li hadu kull doża ma' ikel b'ammont għoli (~1000 Kcal) jew baxx (~400 Kcal) ta' xaham/kaloriji jew f'kundizzjonijiet ta' stat sajjem. Meta mqabbel mal-plaċebo, iż-żidiet medji massimi fil-QTcF f'Jum 3 tad-dożaġġ b'Eurartesim kienu 45.2, 35.5 u 21.0 msek, taht kundizzjonijiet tad-dożaġġ rispettivi. It-titwil fil-QTcF osservat f'kundizzjonijiet ta' stat sajjem dam bejn 4 u 11-il siegħa wara li l-aħħar doża ngħatat f'Jum 3. Il-medja tat-titwil fil-QTcF meta mqabbla mal-plaċebo naqset għal 11.8 msek wara 24 siegħa u għal 7.5 msek wara 48 siegħa. L-ebda individwu b'saħħtu li ngħata d-dożaġġ f'kundizzjonijiet ta' stat sajjem ma wera QTcF ta' aktar minn 480 msek, jew zieda fuq il-linja bazi ta' aktar minn 60 msek. In-numru ta' individwi bi QTcF ta' iktar minn 480 msek wara dożaġġ ma' ikel b'ammont baxx ta' xaham kien ta' 3/64, filwaqt li 10/64 kellhom valuri tal-QTcF fuq dan il-limitu wara d-dożaġġ ma' ikel b'ammont għoli ta' xaham. L-ebda individwu ma kellu valur ta' QTcF akbar minn 500 msek fi kwalunkwe minn dawn il-kundizzjonijiet ta' dożaġġ.

Għandu jinkiseb ECG kemm jista' jkun malajr matul il-kura b'Eurartesim u monitoraġġ b'ECG għandu jiġi applikat f'pazjenti li jista' jkollhom riskju oghla li jizviluppaw aritmija b'rabta ma' titwil tal-QTc (ara hawn taht).

Meta jkun klinikament adattat, wiehed għandu jikkunsidra li jikseb ECG mill-pazjenti kollha qabel tittiehed l-aħħar mit-tliet dozi ta' kuljum u madwar 4-6 sigħat wara l-aħħar doża, għax ir-riskju ta'

titwil tal-intervall tal-QTc jista' jkun l-akbar matul dan il-perjodu (ara sezzjoni 5.2). Intervalli tal-QTc ta' iktar minn 500 ms huma assoċjati ma' riskju notevoli għal takiarritmiji ventrikulari li potenzjalment jistgħu jkunu ta' periklu għall-ħajja. Għalhekk, monitoraġġ bl-ECG matul l-24-48 siegħa ta' wara għandu jiġi applikat għal pazjenti li jinstab li għandhom titwil sa dan il-grad. Dawn il-pazjenti m'għandhomx jirċievu doża oħra ta' Eurartesim u għandha tinbeda terapija alternattiva kontra l-malarja.

Meta mqabbla ma' rġiel adulti, pazjenti nisa u pazjenti anzjani għandhom intervalli tal-QTc itwal. Għalhekk, jistgħu jkunu iktar sensitivi għall-effetti ta' mediċini li jtawlu l-QTc bħal Eurartesim, u għalhekk kawtela speċjali hi meħtieġa.

#### Popolazzjoni pedjatrika

Hi rakkomandata kawtela speċjali fi tfal żgħar meta jirremettu, għax x'aktarx li se jiżviluppaw disturbi fl-elettroliti. Dawn jistgħu jżidu l-effett ta' Eurartesim li jtawwal il-QTc (ara sezzjoni 4.3).

#### Indeboliment tal-fwied u tal-kliewi

Eurartesim ma' ġiex evalwat f'pazjenti b'insuffiċjenza moderata jew severa tal-kliewi jew tal-fwied (ara sezzjoni 4.2). Minhabba l-potenzjal li jseħħu koncentrazzjonijiet oġhla ta' piperazine fil-plażma, il-kawtela hi rakkomandata jekk Eurartesim jingħata lil pazjenti bis-suffeġra u/jew b'insuffiċjenza moderata jew severa tal-kliewi jew tal-fwied, u hu rakkomandat li jsir monitoraġġ bl-ECG u tal-livell tal-potassium fid-demm.

### **4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni**

Eurartesim hu kontra-indikat f'pazjenti li jkunu diġà qed jieħdu prodotti mediċinali oħrajn li huma magħrufa li jtawlu l-intervall tal-QTc minhabba r-riskju ta' interazzjoni farmakodinamika li twassal għal effett addittiv fuq l-intervall tal-QTc (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

Twettaq numru limitat ta' studji dwar l-interazzjoni farmaċewtika ta' Eurartesim f'individwi adulti b'saħħithom. Għalhekk, l-evalwazzjoni tal-potenzjal li jseħħu interazzjonijiet ta' mediċina fuq oħra hi bbażata fuq studji jew *in vivo* jew *in vitro*.

#### L-effett ta' Eurartesim fuq prodotti mediċinali li jingħataw fl-istess hin

Piperazine jiġi mmetabolizzat minn, u hu wkoll inibitur ta' CYP3A4. L-għoti fl-istess hin ta' Eurartesim orali ma' 7.5 mg midazolam orali, test b'sottostrat ta' CYP3A4, wassal għal żieda modesta ( $\leq$  darbtejn) fl-esponiment għal midazolam u l-metaboliti tiegħu f'individwi adulti b'saħħithom. Dan l-effett inibitorju ma' kienx għadu evidenti ġimġha wara l-aħħar għoti ta' Eurartesim. Għalhekk, għandha tingħata attenzjoni partikulari meta prodotti mediċinali li għandhom indiċi terapewtiku dejjaq (eż. prodotti mediċinali antiretrovirali u cyclosporine) jingħataw flimkien ma' Eurartesim.

Minn dejta *in vitro*, piperazine jgħaddi minn livell baxx ta' metabolizmu minn CYP2C19 u hu wkoll inibitur ta' din l-enzima. Hemm il-potenzjal li titnaqqas ir-rata ta' metabolizmu ta' substrati oħrajn ta' din l-enzima, bħal omeprazole, b'żieda konsegwenti tal-koncentrazzjoni fil-plażma tagħhom, u għalhekk tat-tossiċità tagħhom.

Piperazine għandu l-potenzjal li jżid ir-rata ta' metabolizmu għal substrati ta' CYP2E1 li tirriżulta fi tnaqqis fil-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' substrati bħal paracetamol jew theophylline, u l-gassijiet anestetici enflurane, halothane u isoflurane. Il-konsegwenza ewlenija ta' din l-interazzjoni tista' tkun tnaqqis tal-effikaċja tal-prodotti mediċinali li jingħataw flimkien.

L-għoti ta' artenimol jista' jirriżulta fi tnaqqis żgħir fl-attività ta' CYP1A2. Għalhekk, il-kawtela hi rakkomandata meta Eurartesim jingħata fl-istess hin ma' prodotti mediċinali li jiġu mmetabolizzati minn din l-enzima u li għandhom indiċi terapewtiku dejjaq, bħal theophylline. Kwalunkwe effetti mhumiex mistennija li jippersistu għal aktar minn 24 siegħa wara l-aħħar tehid ta' artenimol.

### Effetti ta' prodotti medicinali mogħtija fl-istess hin fuq Eurartesim

Piperaquine jiġi mmetabolizzat minn CYP3A4 *in vitro*. L-għoti fl-istess hin ta' doża orali waħda ta' clarithromycin orali, (test b'impeditur qawwi ta' CYP3A4), b'doża orali waħda ta' Eurartesim wassal għal zieda modesta ( $\leq$  darbtejn) fl-esponiment ta' piperaquine f'individwi adulti b'saħħithom. Din iż-żieda fl-esponiment għall-kombinazzjoni antimalarjali tista' tirriżulta f'aggravament tal-effett fuq il-QTc (ara sezzjoni 4.4). Għalhekk, kawtela partikulari hi meħtieġa jekk Eurartesim jingħata lil pazjenti li jkunu qed jieħdu inibituri potenti ta' CYP3A4 (eż. xi inibituri tal-protease [amprenavir, atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir], nefazodone jew verapamil), u monitoraġġ tal-ECG għandu jiġi kkunsidrat minhabba r-riskju ta' konċentrazzjonijiet oġhla ta' piperaquine fil-plażma (ara sezzjoni 4.4).

Prodotti medicinali li jinduċu l-enzimi bħal rifampicin, carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, St John's Wort (*Hypericum perforatum*), x'aktarx li se jwasslu għal tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet ta' piperaquine fil-plażma. Il-konċentrazzjoni ta' arteminol tista' wkoll titnaqqas. Il-kura fl-istess hin bi prodotti medicinali bħal dawn mhijiex rakkommandata.

### Popolazzjoni pedjatrika

Studji dwar l-interazzjonijiet bejn medicina u oħra saru biss fl-adulti. Il-grad ta' interazzjonijiet fil-popolazzjoni pedjatrika mhux magħruf. L-interazzjonijiet imsemija hawn fuq għall-adulti u t-twissijiet f'sezzjoni 4.4 għandhom jiġu kkunsidrati għall-popolazzjoni pedjatrika.

### Kontraċettivi orali

Meta nġhata lil nisa b'saħħithom, Eurartesim eżerċita biss effett minimu fuq kura b'kombinazzjoni ta' kontraċettivi orali ta' estrogen/progesteronika, li ziedet ir-rata ta' assorbiment ta' ethynilestradiol (espressa permezz tal-medja ġeometrika tas- $C_{max}$ ) b'madwar 28%, iżda ma bidilx b'mod sinifikanti l-esponiment għal ethynilestradiol u levonorgestrel, u ma influwenzax l-attività ta' kontraċezzjoni kif muri mill-konċentrazzjonijiet simili fil-plażma tal-ormon li jstimula l-follikuli (FSH), l-ormon luteinizing (LH) u progesterone, osservati wara l-kura b'kontraċettivi orali bi jew mingħajr l-għoti fl-istess hin ta' Eurartesim.

### Interazzjoni mal-ikel

L-assorbiment ta' piperaquine jżied fil-preżenza ta' ikel li jkun fih ix-xaħam (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2), li jista' jżid l-effett tiegħu fuq l-intervall QTc. Għalhekk, Eurartesim għandu jittiehed mal-ilma biss kif deskritt f'sezzjoni 4.2. Eurartesim m'għandux jittiehed mal-meraq tal-grejpfrut għax dan x'aktarx li jwassal għal zieda fil-konċentrazzjonijiet ta' piperaquine fil-plażma.

## **4.6 Fertilità, tqala u treddiġh**

### Tqala

M'hemmx dejta bizżejjed dwar l-użu ta' arteminol u piperaquine f'nisa tqal. Ibbażat fuq dejta miksuba mill-animali, Eurartesim hu suspettat li jikkawża difetti serji tat-twelid meta jingħata waqt l-ewwel trimestru tat-tqala (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.3). Studji dwar ir-riproduzzjoni b'derivati ta' artemisinin urew potenzjal teratoġeniku b'żieda fir-riskju fil-perjodu bikri tat-tqala (ara sezzjoni 5.3). Piperaquine ma kienx teratoġeniku fil-firien jew fil-fniek. Fi studji ta' qabel u wara t-twelid fil-firien, piperaquine kien assoċjat ma' kumplikazzjonijiet waqt il-ħlas. Madankollu, ma kien hemm l-ebda dewmien fl-iżvilupp tal-frieħ wara l-espożizzjoni *in utero* jew permezz tal-ħalib.

Eurartesim m'għandux jintuża matul it-tqala f'sitwazzjonijiet fejn medicini oħrajn adattati u effettivi kontra l-malarja jkunu disponibbli (ara sezzjoni 4.4).

### Treddiġh

Dejta mill-animali tissuggerixxi l-eliminazzjoni ta' piperaquine fil-ħalib tas-sider tal-bniedem iżda l-ebda dejta mhi disponibbli fil-bnedmin. Nisa li jkunu qed jieħdu Eurartesim m'għandhomx ireddgħu waqt il-kura tagħhom.

### Fertilità

M'hemm l-ebda dejta speċifika relatata mal-effetti ta' piperazine fuq il-fertilità, madankollu, l-ebda effetti avversi ma kienu rrapportati matul użu kliniku. Flimkien ma' dan, dejta miksuba fi studji fuq l-animali turi evidenza li l-fertilità mhijiex affettwata minn artanimol kemm fin-nisa kif ukoll fl-irgiel.

#### **4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni**

Dejta dwar avvenimenti avversi miġbura fi provi kliniċi tissuggerixxi li Eurartesim m'għandu l-ebda effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni għadarba l-pazjent ikun rkupra mill-infezzjoni akuta.

#### **4.8 Effetti mhux mixtieqa**

##### Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Is-sigurtà ta' Eurartesim giet evalwata f'zewġ studji open-label ta' fazi III li kienu jinvolvu 1,239 pazjent pedjatriku li kellhom sa 18-il sena u 566 pazjent adult li kellhom >18 sena kkurati b'Eurartesim.

Fi prova li fiha l-partecipanti ntgħazlu b'mod każwali, li fihom 767 persuna adulta u tfal li kellhom malarja mhux ikkumplikata minhabba *P. falciparum*, kienu esposti għal Eurartesim, 25% tal-individwi kienu ġgudikati li kellhom reazzjoni avversa tal-medicina (ADR). L-ebda tip wiehed ta' ADR ma seħhet f'incidenza ta'  $\geq 5\%$ . Ir-reazzjonijiet avversi l-iktar frekwenti li kienu osservati f'incidenza ta'  $\geq 1.0\%$  kienu: Ugiġh ta' Ras (3.9%), Titwil fil-QTc fl-elettrokardjogramm (3.4%), Infezzjoni b'*P. falciparum* (3.0%), Anemija (2.8%), Esinofilja (1.7%), Tnaqqis fl-emoglobina (1.7%), Takikardija tas-sinus (1.7%), Astenja (1.6%), [tnaqqis] fl-ematokrit (1.6%), Deni (1.5%), Tnaqqis fl-Għadd taċ-Ċelluli tad-Demm Ħomor (1.4%). Total ta' 6 (0.8%) tal-individwi kellhom reazzjonijiet avversi serji fl-istudju.

Fit-tieni prova, li fiha l-partecipanti ntgħazlu b'mod każwali, 1,038 tifel u tifla li kellhom bejn 6 xhur u 5 snin kienu esposti għal Eurartesim u 71% kienu ġgudikati li kellhom ADR. L-ADRs li ġejjin kienu osservati f'incidenza ta'  $\geq 5.0\%$ : Soghla (32%), Deni (22.4%), Influenza (16.0%), infezzjoni b'*P. falciparum* (14.1%), Dijarea (9.4%), Rimettar (5.5%) u Anoreksja (5.2%). Total ta' 15 (1.5%) tal-individwi kellhom ADRs serji fl-istudju.

##### Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Fit-tabelli t'hawn taht, ir-reazzjonijiet avversi tal-medicina huma elenkati taht il-klassi tal-organi tas-sistema (SOC) u kklassifikati skont intestaturi ta' frekwenza. F'kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma pprezentati f'sekwenza ta' serjetà dejjem tonqos, bl-użu tal-konvenzjoni li ġejja: Komuni hafna ( $\geq 1/10$ ), komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ), mhux komuni ( $\geq 1/1,000$  sa  $< 1/100$ ), rari ( $\geq 1/10,000$  sa  $< 1/1,000$ ), rari hafna ( $< 1/10,000$ ), mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli). It-tabella f'din is-sezzjoni hi għal pazjenti adulti biss. Tabella li tikkorrispondi għal pazjenti pedjatriċi tinsab fis-sezzjoni speċifika hawn taht.

Frekwenza ta' ADRs f'pazjenti adulti li pparteċipaw fi studji kliniċi b'Eurartesim:

<b>SOC (System Organ Class – Sistema tal-Klassifika tal-Organi)</b>	<b>Komuni Hafna</b>	<b>Komuni</b>	<b>Mhux komuni</b>
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet		Infezzjoni b' <i>P. falciparum</i>	Infezzjoni tal-apparat respiratorju Influenza
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika		Anemija	

<b>SOC (System Organ Class – Sistema tal-Klassifika tal-Organi)</b>	<b>Komuni Hafna</b>	<b>Komuni</b>	<b>Mhux komuni</b>
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni			Anoreksja
Disturbi fis-sistema nervuża		Ugħigh ta' ras	Konvulżjoni Sturdament
Disturbi fil-qalb		QTc imtawwal Takikardija	Disturbi fil-konduzzjoni tal-qalb Arritmiji tas-sinus Bradikardija
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali			Sogħla
Disturbi gastro-intestinali			Rimettar Dijarea Nawseja Ugħigh addominali
Disturbi fil-fwied u fil-marrara			Epatite Epatomegalija Testijiet tal-funzjoni tal-fwied b'riżultati mhux normali
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda			Hakk
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi			Artralġja Mijaġġja
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata		Astenja Deni	

#### Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħzula

Ir-reazzjonijiet avversi tal-medicina osservati għal Eurartesim kienu ġeneralment hfief fis-severità tagħhom, u l-maġġoranza ma kinux serji. Reazzjonijiet bħal sogħla, deni, ugħigh ta' ras, infezzjoni b'*P. falciparum*, anemija, astenja, anoreksja u t-tibdil osservat fil-parametri taċ-ċelluli tad-demem huma konsistenti ma' dak mistenni f'pazjenti b'malarja akuta. L-effett fuq it-titwil tal-intervall tal-QTc kien osservat f'Jum 2 u kien fieq sa Jum 7 (fil-punt ta' żmien li jkun imiss li fih kienu saru l-ECGs).

#### Popolazzjoni pedjatrika

Deskrizzjoni tabulari fil-qosor tal-frekwenza tar-reazzjonijiet avversi tal-medicina f'pazjenti pedjatriċi qed tingħata hawn taht. Il-maġġoranza tal-esperjenza pedjatrika nkisbet minn tfaġġ Afrikani li kellhom bejn 6 xhur u 5 snin.

Frekwenza ta' reazzjonijiet avversi tal-medicina f'pazjenti pedjatriċi li kienu qed jipparteċipaw fi studji kliniċi b'Eurartesim:

<b>SOC (System Organ Class – Sistema tal-Klassifika tal-Organi)</b>	<b>Komuni Hafna</b>	<b>Komuni</b>	<b>Mhux komuni</b>
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Influwenza Infezzjoni b' <i>P. falciparum</i>	Infezzjoni tal-apparat respiratorju Infezzjoni fil-widnejn	



<b>SOC (System Organ Class – Sistema tal-Klassifika tal-Organi)</b>	<b>Komuni Hafna</b>	<b>Komuni</b>	<b>Mhux komuni</b>
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika		Tromboċitopenija Lewkopeniji/ newtrogenija Lewkoċitozi mhux ikklassifikata x'imkien iehor Anemija	Tromboċitemija Splénomegalija Limfadenopatija Ipokromasija
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni		Anoreksja	
Disturbi fis-sistema nervuża			Konvulżjoni Ugħigh ta' ras
Disturbi fl-ghajnejn		Konguntivite	
Disturbi fil-qalb		Titwil fil-QT/QTc Rata irregolari ta' tahbit tal-qalb	Disturbi fil-konduzzjoni kardijaka Thaxwix kardijaku
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Soghla		Hruġ ta' likwidu mill-imnieher Tinfaraġ
Disturbi gastro-intestinali		Rimettar Dijarea Ugħigh addominali	Stomatite Nawseja
Disturbi fil-fwied u fil-marrara			Epatite Epatomegalija Testijiet tal-funzjoni tal-fwied b'riżultati mhux normali Suffejra
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda		Dermatite Raxx	Akantozi Ħakk
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi			Artralġja
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn ta' mnejn jingħata	Deni	Astenja	

#### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla f' Appendiċi V.

#### **4.9 Doża eċċessiva**

Fil-provi kliniċi, disa' pazjenti rċievew id-doppju tad-doża kumulattiva ta' Eurartesim. Il-profil tas-sigurtà ta' dawn il-pazjenti ma kienx differenti minn dak ta' pazjenti li jirċievu d-doża rakkomandata bl-ebda pazjent li rrapporta SAEs (Kazijiet Avversi Severi).

F'kazijiet ta' doża eċċessiva ssuspettata, terapija sintomatika u ta' support għandha tingħata skont il-bżonn, li tinkludi monitoraġġ bl-ECG minhabba l-possibbiltà tat-titwil tal-intervall tal-QTc (ara sezzjoni 4.4).

## 5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

### 5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Antiprotozoali, mediċini kontra l-malarja, artemisinin u derivati, kombinazzjonijiet, Kodiċi ATC: P01BF05

#### Effetti farmakodinamiċi

Artenimol hu kapaċi jilhaq konċentrazzjonijiet għoljin fl-eritroċiti bil-parassiti. Hu maħsub li l-pont ta' endoperoxide tiegħu hu essenzjali għall-attività tiegħu kontra l-malarja, u jikkawza hsara lil free-radicals lis-sistemi tal-membrani tal-parassiti li jinkludu:

- Inibizzjoni ta' *falciparum* reticulum calcium ATPase sarkoplażmiku-endoplażmiku.
- Interferenza fit-trasport tal-elettroni mitokondrijali.
- Interferenza fil-proteini tat-trasport tal-parassiti.
- Interruzzjoni tal-funzjoni mitokondrijali tal-parassiti.

Il-mekkanizmu eżatt tal-azzjoni ta' piperazine mhuwiex magħruf, iżda x'aktarx li hu l-istess bħal dak ta' chloroquine, analogu bi struttura simili. Chloroquine jehel ma' eme tossiku (miskub mill-emoglobina tal-pazjent) fil-parassita tal-malarja, u jimpedixxi d-ditossifikazzjoni tiegħu permezz ta' pass ta' polimerizzazzjoni.

Piperazine hu bisquinoline u din il-klassi wriet attività tajba kontra l-malarja kontra razez ta' *Plasmodium in vitro* rezistenti għal chloroquine. L-istruttura goffa ta' bisquinolone tista' tkun importanti għall-attività kontra razez rezistenti għal chloroquine u tista' taġixxi permezz tal-mekkanizmi li ġejjin:

- Inibizzjoni tat-trasportaturi li jagħmlu l-effluss ta' chloroquine mill-vacuole tal-ikel tal-parassiti
- Inibizzjoni tal-passaġġ tad-diġestjoni tal-eme fil-vacuole tal-ikel tal-parassiti.

Ġiet irrappurtata rezistenza għal piperazine (meta jingħata wahdu).

L-effikaċja u s-sigurtà ta' Eurartesim ġew evalwati f'żewġ provi kliniċi kbar open-label li fihom il-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali:

Studju DM040010 twettaq fuq pazjenti adulti u pedjatriċi Asjatiċi b'malarja mhux ikkumplikata minhabba *P. falciparum*. Il-kura b'Eurartesim tqabblet ma' Artesunate + Mefloquine (AS + MQ). Il-punt aħhari primarju kien ir-rata ta' kura kkoreġuta għal PCR f'Jum 63.

Studju DM040011 twettaq fuq pazjenti pedjatriċi Afrikani b'malarja mhux ikkumplikata minhabba *P. falciparum*. Il-kura b'Eurartesim tqabblet ma' Artemeter + Lumefantrine (A + L). Il-punt aħhari primarju kien rata ta' kura kkoreġuta għal PCR f'Jum 28.

Ir-riżultati għall-punt aħhari primarju fil-popolazzjonijiet modified intent to treat (m-ITT) (definiti bħala l-pazjenti kollha li ntgħażlu b'mod każwali li rievew mill-inqas doża wahda tal-kura tal-istudju, bl-eskluzjoni ta' dawk il-pazjenti li ntilfu fil-follow-up għal raġunijiet mhux magħrufa) kienu kif ġej:

Studju	Rata ta' kura kkoreġuta għal PCR (m-ITT)			95% two-sided CI fuq id-differenza tal-kura (Eurartesim - Komparatur); valur p
	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

F'kull każ, ir-rizultati kkonfermaw li Eurartesim ma kienx inferjuri għall-prodott mediċinali komparatur. Fiż-żewġ studji, ir-rata reali ta' falliment tal-kura kienet taht il-limitu ta' 5% tal-effikaċja stabbilita mill-WHO.

Rati ta' kura kkoreġuti għal PCR speċifiċi għall-età fil-popolazzjonijiet m-ITT huma tabulati hawn taht għall-istudji Asjatiċi u Afrikani, rispettivament:

Studju	Rata ta' kura kkoreġuta għal PCR (m-ITT)			
	Eurartesim	AS + MQ	A + L	95% two-sided CI fuq id-differenza tal-kura (Eurartesim - Komparatur); valur p
<b>DM040010</b> (n=1087)				
≤5 snin	100.0%	100.0%	-	-
>5 sa ≤12-il sena	98.2%	96.5%	-	(-3.67, 7.09)%; 0.605
>12 sa ≤18-il sena	97.3%	100.0%	-	(-6.40, 0.99)%; 1.000
>18 sa ≤64 sena	96.6%	94.4%	-	(-0.98, 5.30)%; 0.146
<b>DM040011</b> (n=1524)				
≤sena	91.5%	-	98.5%	(-12.66, -1.32)% <sup>(1)</sup> ; 0.064
>sena sa ≤sentejn	92.6%	-	94.6%	(-6.76, 2.63)%; 0.413
>sentejn sa ≤5 snin	93.0%	-	94.0%	(-4.41, 2.47)%; 0.590

<sup>(1)</sup> Dan is-CI hu asintomatiku għax is-CI preċiż tiegħu ma setgħax jiġi kkalkulat

## 5.2 Taghrif farmakokinetiku

Il-profil farmakokinetiċi ta' artenimol u piperazine ġew investigati f' mudelli ta' animali u f' popolazzjonijiet differenti ta' bnedmin (voluntiera b' saħħithom, pazjenti adulti u pazjenti pedjatriċi).

### Assorbiment

Artenimol jiġi assorbit malajr hafna. It- $T_{max}$  hu ta' madwar minn siegħa sa sagħtejn wara doża wahda jew multipla. Fil-pazjenti, il-medja tas- $C_{max}$  (CV%) u tal- $AUC_{INF}$  ta' artenimol (osservati wara l-ewwel doża ta' Eurartesim) kienu 752 (47%) ng/ml u 2,002 (45%) ng/ml\*h, rispettivament.

Il-bijodisponibilità ta' artenimol tidher li hi oġġla f' pazjenti bil-malarja milli f' voluntiera b' saħħithom, possibbilment minhabba li l-malarja *per se* għandha effett fuq id-dispożizzjoni ta' artenimol. Dan jista' jirrifletti indeboliment tal-funzjoni tal-fwied assoċjat mal-malarja, li jikkawża zieda fil-bijodisponibilità ta' artenimol (tnaqis tal-ewwel effett epatiku) mingħajr ma jaffettwa l-half-life apparenti tal-eliminazzjoni tiegħu, li hi limitata mir-rata ta' assorbiment. F' voluntiera rġiel b' saħħithom f' kundizzjonijiet ta' stat sajjem, il-medja tas- $C_{max}$  u tal- $AUC_{INF}$  ta' artenimol varjat bejn 180-252 ng/ml u 516-684 ng/ml\*h, rispettivament.

L-espożizzjoni sistemika għal artenimol kienet ftit aktar baxxa wara l-aħħar doża ta' Eurartesim (iktar baxxa b' sa 15% minn dik wara l-ewwel doża). Instab li l-parametri farmakokinetiċi ta' artenimol kienu simili f' voluntiera b' saħħithom ta' oriġini Asjatika u Kawkasa. L-espożizzjoni sistemika għal artenimol fl-aħħar jum tal-kura kienet oġġla fin-nisa minn fl-irġiel, bid-differenza li kienet fil-medda ta' 30%.

F' voluntiera b' saħħithom, l-espożizzjoni għal artenimol żdiedet bi 43% meta ngħata ma' ikla b' ammont għoli ta' xaħam/ammont għoli ta' kaloriji.

Piperazine, kompost lipofiliku hafna, jiġi assorbit bil-mod. Fil-bnedmin, piperazine għandu  $T_{max}$  ta' madwar 5 sigħat wara l-ghoti ta' doži wahidhom u ripetuti. Fil-pazjenti, il-medja (CV%) tas- $C_{max}$  u l- $AUC_{0-24}$  (osservata wara l-ewwel doża ta' Eurartesim) kienu 179 (62%) ng/ml u 1,679 (47%) ng/ml\*h, rispettivament. Minhabba l-eliminazzjoni tiegħu bil-mod, piperazine

jakkumula fil-plażma wara doži multipli b'fattur ta' akkumulazzjoni ta' madwar 3. Instab li l-parametri farmakokinetiċi ta' piperazine kienu simili f'voluntiera b'saħħithom ta' oriġini Asjatika u Kawkasa. Mill-banda l-oħra, fl-aħħar jum tal-kura b'Eurartesim, il-konċentrazzjoni massima ta' piperazine fil-plażma kienet oghla f'voluntiera b'saħħithom nisa milli f'voluntiera b'saħħithom irġiel, bid-differenza li kienet ta' bejn 30 sa 50%.

F'voluntiera b'saħħithom, l-espożizzjoni għal piperazine żdiedet b'madwar 3 darbiet meta ngħata ma' ikla b'ammont għoli ta' xaham/ammont għoli ta' kaloriji. Dan l-effett farmakokinetiku hu akkompanjat minn żieda fl-effett fuq it-titwil tal-intervall tal-QT. Għaldaqstant, Eurartesim għandu jingħata flimkien mal-ilma mhux inqas minn 3 sigħat wara l-aħħar ikla, u l-ebda ikel m'għandu jittiehed sa 3 sigħat wara kull doża (ara sezzjoni 4.2).

#### Distribuzzjoni

Kemm piperazine kif ukoll artemimol jehlu hafna mal-proteini tal-plażma tal-bniedem: it-twaħħil mal-proteini osservat fi studji *in vitro* kien ta' 44-93% għal artemimol u >99% għal piperazine. Flimkien ma' dan, minn dejta *in vitro* u *in vivo* fl-annimali, piperazine kif ukoll artemimol għandhom tendenza li jakkumulaw fiċ-ċelluli homor tad-demem.

Artemimol kien osservat li għandu volum żgħir ta' distribuzzjoni fil-bnedmin (0.8 l/kg; CV 35.5%). Il-parametri farmakokinetiċi osservati għal piperazine fil-bnedmin jindikaw li din is-sustanza attiva għandha volum kbir ta' distribuzzjoni (730 l/kg; CV 37.5%).

#### Bijotrasformazzjoni

Artemimol jiġi prinċipalment mibdul għal  $\alpha$ -artemimol- $\beta$ -glucuronide ( $\alpha$ -artemimol-G). Studji li saru f'mikrosomi tal-fwied tal-bniedem urew li artemimol ġie mmetabolizzat mill-UDP-glucuronosyltransferase (UGT1A9 u UGT2B7) għal  $\alpha$ -artemimol-G mingħajr l-ebda metabolizmu medjat minn ċitokrom P450. Studji formali *in vitro* dwar l-interazzjonijiet ta' mediċina fuq oħra żvelaw li artemimol hu inibitur ta' CYP1A2, u għalhekk hemm il-potenzjal għal artemimol li jżid il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' substrati ta' CYP1A2 (ara sezzjoni 4.5).

Studji *in-vitro* dwar il-metabolizmu wrew li piperazine hu mmetabolizzat minn epatoċiti tal-bniedem (kien baqa' madwar 85% ta' piperazine wara sagħtejn ta' inkubazzjoni f'temperatura ta' 37°C). Piperazine kien prinċipalment immetabolizzat minn CYP3A4 u fi grad anqas minn CYP2C9 u CYP2C19. Instab li piperazine kien inibitur ta' CYP3A4 (b'mod li kien jiddependi fuq il-hin ukoll) u fi grad anqas ta' CYP2C19, filwaqt li stimula l-attività ta' CYP2E1.

Ma kien osservat l-ebda effett fuq il-profil tal-metaboliti ta' piperazine f'epatoċiti tal-bniedem meta piperazine kien inkubat flimkien ma' artemimol. Il-metaboliti maġġuri ta' piperazine kienu prodott magħmul minn carboxyl acid u prodott mono-N-oxidated.

Fi studji fuq il-bnedmin, instab li piperazine kien inibitur ħafif tal-enzima ta' CYP3A4 filwaqt li inibituri qawwija tal-attività ta' CYP3A4 ikkawżaw inibizzjoni ħafifa tal-metabolizmu ta' piperazine (ara sezzjoni 4.5).

#### Eliminazzjoni

Il-half-life tal-eliminazzjoni ta' artemimol hi ta' madwar siegħa. Il-medja tat-tneħħija orali għal pazjenti adulti bil-malarja kienet ta' 1.34 l/siegħa/kg. Il-medja tat-tneħħija orali kienet ftit oghla għal pazjenti pedjatriċi, madankollu d-differenzi kienu żgħar fil-grad tal-qawwa tagħhom (<20%). Artemimol jiġi eliminat permezz tal-metabolizmu (prinċipalment minn glukurokonjugazzjoni). Instab li t-tneħħija tiegħu kienet ftit iktar baxxa f'voluntiera b'saħħithom nisa milli f'dawk irġiel. Dejta dwar it-tneħħija ta' artemimol fil-bnedmin hi skarsa. Madankollu, hemm rapporti fil-letteratura li t-tneħħija tas-sustanza attiva mhux mibdula fl-awrina tal-bniedem u fl-ippurgar hi negligibbli għal derivati ta' artemisinin.

Il-half-life tal-eliminazzjoni ta' piperazine hi ta' madwar 22 jum għal pazjenti adulti u madwar 20 jum għal pazjenti pedjatriċi. Il-medja tat-tneħħija orali għal pazjenti adulti bil-malarja kienet ta'

2.09 l/siegħa/kg, filwaqt li f'pazjenti pedjatriċi kienet ta' 2.43 l/siegħa/kg. Minhabba l-half-life twila tal-eliminazzjoni tiegħu, piperazine jakkumula wara dożaġġ multiplu.

Studji fuq l-animali wrew li piperazine radjutikkettat jitnehħa mir-rotta biljari, filwaqt li t-tnehħija mill-awrina hi negliġibbli.

#### Farmakokinetika f'popolazzjonijiet speċjali ta' pazjenti

Ma saru l-ebda studji farmakokinetiċi speċifiċi f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-fwied jew tal-kliewi, jew f'persuni anzjani.

Fi studju farmakokinetiku pedjatriku u bbażat fuq ammont limitat hafna ta' kampjuni, kienu osservati differenzi żgħar għal farmakokinetika ta' artenimol bejn il-popolazzjonijiet pedjatriċi u adulti. Il-medja tat-tnehħija (1.45 l/siegħa/kg) kienet ftit iktar mgħaġla fil-pazjenti pedjatriċi milli fil-pazjenti adulti (1.34 l/siegħa/kg), filwaqt li l-medja tal-volum tad-distribuzzjoni fil-pazjenti pedjatriċi (0.705 l/kg) kienet iktar baxxa milli f'pazjenti adulti (0.801 l/kg).

L-istess paragun wera li l-kostant tar-rata ta' assorbiment u l-half-life terminali ta' piperazine fit-tfal kienu fil-biċċa l-kbira tagħhom simili għal dawk li kienu osservati f'persuni adulti. Madankollu, it-tnehħija apparenti kienet iktar mgħaġla (1.30 kontra 1.14 l/siegħa/kg) u volum totali apparenti tad-distribuzzjoni kien iktar baxx fil-popolazzjoni pedjatrika (623 kontra 730 l/kg).

### **5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

#### Tossicità Generali

Dejta mil-letteratura dwar it-tossicità kronika ta' piperazine fil-klieb u fix-xadini tindika xi epatotossicità u tnaqqis hafif riversibbli tal-ghadd totali ta' ċelluli bojod u newtrofili.

L-iktar riżultat importanti dwar is-sigurtà mhux klinika wara dożaġġ ripetut kienet l-infiltrazzjoni ta' makrofaġi b'materjal granulari basofiliku intracitoplazmiku li hu konsistenti ma' fosfolipidosi u leżjonijiet degenerattivi f'organi u tessuti numerużi. Dawn l-effetti mhux mixtieqa deheru f'animali f'livelli ta' esponiment simili għal-livelli ta' esponiment kliniku u b'rilevanza possibbli għall-użu kliniku. Mhuwix magħruf jekk dawn l-effetti tossiċi humiex riversibbli.

Artenimol u piperazine ma kinux ġenotossiċi / klastoġeniċi bbażat fuq ittestjar *in vitro* u *in vivo*

Ma sarux studji dwar il-karċinogeneċità.

Artenimol ikkawża embrijoletalità u teratoġeniċità fil-firien u fil-fniek.

Piperazine ma kkawżax malformazzjoni fil-firien u fil-fniek. Fi studju dwar l-iżvilupp ta' qabel u wara t-twelid (segment III) f'firien nisa kkurati b'80 mg/kg, xi wħud minnhom kellhom dewmien fil-ħlas, u dan ikkaġuna l-mortalità tal-frieħ. Fil-firien nisa li kellhom ħlas normali, l-iżvilupp, l-imġiba u t-tkabbir tal-frieħ li għexu kienu normali wara l-espożizzjoni *in utero* jew permezz tal-ħalib.

Ma saru l-ebda studji dwar it-tossicità fir-riproduzzjoni bil-kombinazzjoni ta' artenimol u piperazine.

#### Tossicità tas-sistema nervuża ċentrali (CNS)

Hemm potenzjal għal newrotossicità ta' derivati ta' artemisinin fil-bniedem u fl-animali, li hi relatata bil-qawwa mad-doża, ir-rotta u l-formulazzjonijiet tal-pro-mediċini differenti ta' artenimol. Fil-bnedmin, in-newrotossicità potenzjali ta' artenimol mogħti mill-ħalq tista' tiġi kkunsidrata li hi diffiċli hafna li sseħħ, minhabba t-tnehħija mgħaġla ta' artenimol u l-espożizzjoni qasira tiegħu (3 ijiem ta' kura għal pazjenti bil-malarja). Ma kien hemm l-ebda evidenza ta' leżjonijiet ikkaġunati minn artenimol fin-nuklei speċifiċi fil-firien jew fil-klieb, anki f'doża letali.

### Tossiċità Kardjovaskulari

L-effetti fuq il-pressjoni tad-demem, u fuq it-tul ta' żmien ta' PR u QRS kienu osservati f' dozi għoljin ta' piperazine. L-iktar effett kardijaku potenzjali importanti kien marbut mal-konduzzjoni kardijaka.

Fit-test hERG, I-IC<sub>50</sub> kien ta' 0.15 µmol għal piperazine u 7.7 µmol għal artenimol. L-assoċjazzjoni ta' artenimol u piperazine ma tipproduċix inibizzjoni hERG akbar minn dik tal-komposti waħidhom.

### Fototossiċità

M'hemm l-ebda tħassib dwar il-fototossiċità b'artenimol, għax ma jassorbix fil-medda ta' 290-700 nm.

Piperazine għandu massimu ta' assorbiment f'352 nm. Billi piperazine jinsab fil-ġilda (madwar 9% f' firien mhux ippigmentati u 3% f' firien ippigmentati), reazzjonijiet fototossiċi żgħar (nefha u eritema) kienu osservati 24 siegħa wara l-kura orali fi ġrieden esposti għal radjazzjoni UV.

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

#### Qalba tal-Pillola

Pre-gelatinised starch,  
Dextrin,  
Hypromellose (E464),  
Croscarmellose sodium,  
Magnesium stearate (E572).

#### Kisja tar-rita

Hypromellose (E464)  
Titanium dioxide (E171)  
Macrogol 400

### **6.2 Inkompatibbiltajiet**

Mhux applikabbli

### **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

Sentejn.

### **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.  
Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl u mill-umdità.

### **6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih**

Il-pilloli Eurartesim huma ppakkjati f' folji tal-PVC/PVDC/aluminju li fihom 3, 6, 9 jew 12 il-pillola.

### **6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi**

L-ebda htigijiet speċjali

**7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Alfasigma S.p.A  
Viale Sarca, n. 223  
20126 Milan  
L-Italja

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

**8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 27 ta' Ottubru 2011  
Data tal-ahhar tiġdid: 09 ta'settembru, 2016

**10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu/>

## **ANNEX II**

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-  
PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-  
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD  
TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**



## **A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

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

## **B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

## **C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

- **Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

## **D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

- **Pjan tal-Ġestjoni tar-Riskju (RMP)**

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlahaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

Jekk il-prezentazzjoni ta' PSUR u l-aġġornament ta' RMP jikkoinċidu, dawn jistgħu jiġu pprezentati fl-istess hin.

- **Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

Id-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq għandu jiżgura li t-tobba kollha li huma mistennija li jaġhtu riċetta jew jużaw Eurartesim, jiġu pprovduti b'pakkett edukattiv għal persuni professjonali fil-qasam tal-kura tas-saħħa li jkun fih dan li ġej:

- Is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott
- Il-Fuljett ta' Tagħrif għall-Pazjent
- Il-Fuljett ta' Tagħrif lit-Tabib li jinkludi l-Kundizzjonijiet Kontraindikati tal-Użu u l-Lista ta' Mediċini li Jingħataw fl-Istess Hin Kontraindikati

Il-Fuljett ta' Tagħrif lit-Tabib għandu jinkludi dawn il-messaġġi ewlenin li ġejjin:

- Li Eurartesim għandu l-potenzjal li jtaqqas l-intervall tal-QTc u li dan jista' jwassal għal aritmiji potenzjalment letali.
  - Li l-assorbiment ta' piperazine jizdied fil-preżenza tal-ikel u għalhekk, biex jitnaqqas dan ir-riskju ta' titwil tal-intervall tal-QTc, il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex jieħdu l-pilloli mal-ilma, fuq stonku vojgħ, mhux inqas minn tliet sigħat wara li tkun ittiehdet l-ahħar ikla. L-ebda ikel m'għandu jittiehed sa 3 sigħat wara kull doża.
  - Li Eurartesim hu kontraindikati f'pazjenti b'malarja severa skont id-definizzjoni tal-WHO u f'pazjenti bi storja medika ta' kundizzjonijiet kliniċi li jistgħu jwasslu għal titwil tal-intervall tal-QTc, u f'pazjenti li jkunu qed jieħdu mediċini li huma magħrufa li jtaqqas l-intervall QTc.
  - Ir-rakkomandazzjonijiet dwar il-monitoraġġ permezz ta' ECG.
  - L-għan u l-użu tal-Kundizzjonijiet Kontraindikati tal-Użu u l-Lista ta' Mediċini li Jingħataw fl-Istess Hin Kontraindikati
  - Li hemm ir-riskju potenzjali ta' teratoġenicità u għalhekk Eurartesim m'għandux jintuza f'sitwazzjonijiet fejn mediċini oħrajn adattati u effettivi kontra l-malarja jkunu disponibbli.
  - Il-ħtieġa li l-pazjenti jingħataw parir dwar riskji importanti assoċjati mat-terapija b'Eurartesim u l-prekawzjonijiet adattati meta tintuza l-mediċina.
  - Li l-pazjenti għandhom jingħataw parir biex jikkuntattjaw lit-tabib tagħhom dwar avvenimenti avversi u li t-tobba/spiżjara għandhom jirrapportaw reazzjonijiet avversi ssuspettati għal Eurartesim, u b'mod partikulari, dawk assoċjati ma' titwil tal-QT.
  - L-eżistenza u l-għan tar-reġistru tat-tqala u dettalji dwar kif il-pazjenti jinkitbu fih.
  - Fl-Istati Membri fejn ir-reġistru dwar is-sigurtà tal-UE ser ikun disponibbli, il-materjal edukattiv għandu jinkludi dettalji dwar ir-reġistru u kif il-pazjenti jinkitbu fih.
- **Obbligu biex jitwettqu miżuri ta' wara l-awtorizzazzjoni**

Fiz-żmien stipulat, l-MAH għandu jwettaq il-miżuri ta' hawn taħt:

<b>Deskrizzjoni</b>	<b>Data mistennija</b>
Biex tissostanza s-sigurtà kardijaka ta' Eurartesim, l-użu f'pazjenti b'sinjali u sintomi ta' malarja mhux ikkumplikata, li jinkludu l-effett tal-ghoti ta' Eurartesim fuq l-intervalli tal-QTcs, l-MAH għandu jipprovdri r-rizultati ta' studju epidemjologiku li jindirizza din it-tema, skont protokoll maqbul mas-CHMP.	31 ta' Dicembru, 2018

**ANNES III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

## **A. TIKKETTAR**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA TA' BARRA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Eurartesim 160 mg / 20 mg Pilloli miksija b'rita  
piperaquine tetraphosphate/artenimol

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola miksija b'rita fiha 160 mg ta' piperaquine tetraphosphate (bhala t-tetrahydrate) u 20 mg ta' artenimol.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pillola miksija b'rita  
3 pilloli

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Użu orali.  
Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

Hudu mill-inqas 3 sigħat qabel jew wara l-ikel.

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.  
Ahżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl u mill-umdità.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Alfasigma S.p.A.  
Viale Sarca, n. 223  
20126 Milan  
L-Italja

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/11/716/005 3 pilloli miksija b'rita.

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Eurartesim

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC: {numru} [kowl tal-prodott]

SN: {numru} [numru tas-serje]

NN: {numru} [numru tar-rimborż nazzjonali jew numru nazzjonali tal-identifikazzjoni ieħor għall-prodott mediċinali]

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**

**FOLJA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Eurartesim 160 mg / 20 mg Pilloli  
piperazine tetraphosphate/artenimol

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Alfasigma S.p.A

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OHRAJN**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA  
KARTUNA TA' BARRA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Eurartesim 320 mg / 40 mg Pilloli miksija b'rita.  
piperazine tetraphosphate/artenimol

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola miksija b'rita fiha 320 mg ta' piperazine tetraphosphate (bhala t-tetrahydrate) u 40 mg ta' artenimol.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pilloli miksija b'rita. 3 pilloli  
Pilloli miksija b'rita. 6 pilloli  
Pilloli miksija b'rita. 9 pilloli  
Pilloli miksija b'rita. 12-il pillola

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Użu orali.  
Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA  
JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

Ħudu mill-inqas 3 sigħat qabel jew wara l-ikel.

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.  
Aħżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl u mill-umdità.



**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Alfasigma S.p.A.  
Viale Sarca, n. 223  
20126 Milan  
L-Italja

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/11/716/001 3 pilloli miksija b'rita  
EU/1/11/716/002 6 pilloli miksija b'rita  
EU/1/11/716/003 9 pilloli miksija b'rita  
EU/1/11/716/004 12 pilloli miksija b'rita

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Eurartesim

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC: {numru} [kowd tal-prodott]  
SN: {numru} [numru tas-serje]  
NN: {numru} [numru tar-rimborż nazzjonali jew numru nazzjonali tal-identifikazzjoni iehor għall-prodott mediċinali]

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**

**FOLJA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Eurartesim 320 mg / 40 mg Pilloli  
piperazine tetraphosphate/artenimol

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Alfasigma S.p.A.

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OHRAJN**

## **B. FULJETT TA' TAGHRIF**

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

### Eurartesim 160 mg/20 mg pilloli miksija b'rita

Piperaquine tetraphosphate/artenimol

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tghin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

#### Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-mediċina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tghaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellew lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

#### F'dan il-fuljett:

1. X'inhu Eurartesim u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma int jew it-tifel/tifla tiegħek tiehdu Eurartesim
3. Kif għandek tiehu Eurartesim
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħzen Eurartesim
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### 1. X'inhu Eurartesim u għalxiex jintuża

Eurartesim fih is-sustanzi attivi piperaquine tetraphosphate u artenimol. Jintuża għall-kura tal-malarja mhux ikkumplikata meta l-użu ta' mediċini mogħtija mill-halq ikun xieraq.

Il-malarja hi kkawżata minn infezzjoni b'parassita li tissejjaħ *Plasmodium*, li tinfirex minn gidma ta' nemusa infettata. Hemm żewġ tipi differenti tal-parassita *Plasmodium*. Eurartesim joqtol il-parassita *Plasmodium falciparum*.

Il-mediċina tista' tittiehed mill-adulti, adolexxenti, tfal u trabi li għandhom iktar minn 6 xhur u li jiznu 5 kilogrammi jew iżjed.

#### 2. X'għandek tkun taf qabel ma int jew it-tifel/tifla tiegħek tiehdu Eurartesim

##### Tihdux Eurartesim jekk inti jew it-tifel/tifla tiegħek:

- intom allergiċi għas-sustanzi attivi, piperaquine tetraphosphate jew artenimol, jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6);
- għandkom tip sever ta' infezzjoni bil-malarja li tkun affettwat partijiet tal-gisem bħal moħħ, pulmuni jew kliewi;
- għandkom kundizzjoni tal-qalb, bħal tibdil fir-ritmu jew fir-rata ta' taħbit tal-qalb, jew mard tal-qalb;
- tafu li kwalunkwe membru tal-familja tagħkom (ġenituri, nanniet jew aħwa subien jew bniet) miet għal għarrieda minhabba problema tal-qalb jew twieldu bi problemi tal-qalb;
- tbatu minn tibdil fil-livelli ta' mluħa f'ġisimkom (żbilanċi fl-elettroliti);
- qegħdin tiehdu mediċini oħrajn li jista' jkollhom effetti fuq ir-ritmu tal-qalb bħal:
  - quinidine, disopyramide, procainamide, amiodarone, dofetilide, ibutilide, hydroquinidine jew sotalol;

- mediċini li jintużaw biex jikkuraw id-dipressjoni bħal amitriptyline, fluoxetine jew sertraline;
- mediċini li jintużaw biex jikkuraw problemi ta' saħħa mentali bħal phenothiazines, sertindole, sultopride, chlorpromazine, haloperidol, mesoridazine, pimizide jew thioridazine;
- mediċini li jintużaw biex jikkuraw l-infezzjonijiet. Dawn jinkludu xi tipi ta' mediċini li jintużaw għal kura ta' infezzjonijiet batterjali (macrolides [bħal erythromycin jew clarithromycin] u fluoroquinolones [bħal moxifloxacin u sparfloxacin]), jew infezzjonijiet fungali (li jinkludu fluconazole u imidazole) kif ukoll bħal pentamidine (li jintuża għal kura ta' tip speċifiku ta' pnemonja) u saquinavir (għal kura ta' HIV);
- antistamini li jintużaw għal kura ta' allergiji jew infjammazzjoni bħal terfenadine, astemizole jew mizolastine;
- ċerti mediċini li jintużaw biex jikkuraw problemi fl-istonku, bħal cisapride, domperidone jew droperidol;
- mediċini oħrajn bħal vinca alkaloids u arsenic trioxide (jintużaw għal kura ta' ċertu kancers), bepridil (jintuża għal kura tal-aŕġina), diphemanil (jintuża għal kura ta' disturbi fl-istonku), levomethadyl u methadone (jintużaw għal kura ta' dipendenza fuq id-droga), u probucol (jintuża għal kura ta' livelli għolja ta' kolesterol fid-demem).
- dan l-aħħar (pereżempju fl-aħħar xahar bejn wiehed u iehor) ġejtu kkurati għal malarja b'ċerti mediċini jew haċtu ċerti mediċini biex tevitaw il-malarja. Dawn il-mediċini jinkludu: mefloquine, halofantrine, lumefantrine, chloroquine jew quinine.

Jekk xi wiehed minn dawn is-sintomi t'hawn fuq japplika għalik jew għat-tifel/tifla tiegħek jew jekk m'intix ċert/a, għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel ma tagħti Eurartesim.

### **Twissijiet u prekawzjonijiet**

Kellem lit-tabib jew l-ispizjar tiegħek qabel tieħu din il-mediċina jekk inti jew it-tifel/tifla tiegħek:

- għandkom problemi tal-fwied jew tal-kliewi;
- għandkom infezzjoni bil-malarja kkawżata minn parassita, li mhix *Plasmodium falciparum*;
- qed tieħdu jew haċtu kwalunkwe mediċini oħrajn għall-kura tal-malarja (minbarra dawk imsemmija hawn fuq);
- tkunu tqal jew qed tredgħu (ara hawn taħt)
- intom nisa, anzjani (iżjed minn 65 sena) jew qed tirremettu;
- qed tieħdu ċerti mediċini oħrajn li jistgħu jikkawżaw interazzjonijiet metabolici possibbli. Eżempji huma elenkati fis-sezzjoni "Mediċini oħra u Eurartesim".

Jekk m'intix ċert dwar xi haġa minn dawn t'hawn fuq, jekk jogħgbok staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

### **Tfal**

Trabi li għadhom m'għalqux is-6 xhur jew li jiznu inqas minn 5 kg m'għandhomx jingħataw din il-mediċina.

### **Mediċini oħra u Eurartesim**

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk inti jew it-tifel/tifla tiegħek qed tieħdu, haċtu dan l-aħħar jew tistgħu tieħdu xi mediċina oħra. Xi mediċini jistgħu jaffettwaw il-mod li bih jahdem Eurartesim u t-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li Eurartesim mhux adattat jew li ċekkjar addizzjonali hu meħtieġ waqt li inti jew it-tifel/tifla tiegħek tkun qed tieħdu mediċini li jistgħu jikkawżaw interazzjonijiet metabolici possibbli. Eżempji huma elenkati hawn taħt (izda hemm diversi oħrajn):

- xi mediċini li jintużaw għal kura ta' kolesterol għoli fid-demem (bħal atorvastatin, cerivastatin, lovastatin, simvastatin);
- mediċini li jintużaw għal kura ta' pressjoni għolja u problemi tal-qalb (bħal diltiazem, nifedipine, nitrendipine, verapamil, felodipine, amlodipine);
- xi mediċini li jintużaw għal kura ta' HIV (mediċini antiretrovirali): inibituri tal-protease (bħal amprenavir, atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir), inibituri non-nucleoside reverse transcriptase (bħal efavirenz, nevirapine);

- xi mediċini li jintużaw għal kura ta' infezzjonijiet mikrobjali (bħal telithromycin, rifampicin, dapsone);
- mediċini li jintużaw biex jgħinuk torqod: benzodiazepines (bħal midazolam, triazolam, diazepam, alprazolam), zaleplon, zolpidem;
- mediċini li jintużaw biex jipprevjenu/jikkuraw puplesiji epilettiċi: barbiturates (bħal phenobarbital), carbamazepine jew phenytoin;
- mediċini li jintużaw wara trapjant ta' organu u f' mard awtoimmuni (bħal cyclosporin, tacrolimus);
- ormoni tas-sess, li jinkludu dawk li jinsabu f' kontraċettivi ormonali (bħal gestodene, progesterone, estradiol), testosterone;
- glukokortikoidi (hydrocortisone, dexamethasone);
- omeprazole (jintuża għal kura ta' mard relatat mal-produzzjoni ta' aċidu gastriku);
- paracetamol (jintuża biex jikkura wġiġh u deni);
- theophylline (jintuża biex itejjeb il-fluss tal-arja fil-bronki);
- nefazodone (jintuża biex jikkura d-dipressjoni);
- aprepitant (jintuża biex jikkura n-nawseja);
- xi gassijiet (bħal enflurane, halothane u isoflurane) li jintużaw għall-għoti ta' anestetiku ġenerali.

### **Eurartesim ma' ikel u xorb**

Għandek tiehu l-pilloli Eurartesim mal-ilma biss.

M'għandekx tiehu Eurartesim mal-meraq tal-grejpfrut minhabba interazzjonijiet possibbli

### **Tqala u treddiġh**

Għid lit-tabib jekk inti tqila, taħseb li tista' tkun tqila, jew jekk toħroġ tqila, jew jekk qed tredda'.

Eurartesim m'għandux jintuża matul it-tqala jekk it-tabib tiegħek jista' jagħtik mediċina alternattiva. Jekk tirċievi Eurartesim waqt li tkun tqila, jekk joghġbok innota li hemm reġistru tat-tqala biex jimmonitorja r-riżultati tat-tqala.

M'għandekx tredda' lit-tarbija tiegħek meta tkun qed tiehu din il-mediċina għax il-mediċina tista' tgħaddi minn ġol-halib tas-sider għat-tarbija tiegħek.

Jekk qed tiehu supplimenti tal-folate biex tevita difetti tat-twelid possibbli fit-tubu newrali, tista' tkompli tehodhom fl-istess hin bħal Eurartesim.

Staqsijet lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek għall-parir qabel tiehu xi mediċina waqt it-tqala jew meta tkun qed tredda'.

### **Sewqan u thaddim ta' magni**

Tista' ssuq jew tuża l-magni wara li tkun hadt Eurartesim galadarba tkun irkuprajt mill-marda tiegħek.

## **3. Kif għandek tiehu Eurartesim**

Dejjem għandek tiehu Eurartesim skont il-parir eżatt tat-tabib. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Int jew it-tifel/tifla tiegħek għandkom tiehdu din il-mediċina fuq stonku vojta. Int jew it-tifel/tifla tiegħek għandkom tiehdu kull doża mhux inqas minn 3 sigħat wara l-aħħar l-ikla, u m'għandekx tiekol sa wara 3 sigħat wara kull doża ta' Eurartesim. Int jew it-tifel/tifla tiegħek tistgħu tixorbu l-ilma fi kwalunkwe hin.

Jekk ikun diffiċli li tibla' l-pilloli, tista' tfarrakom u thallathom mal-ilma; ixrob it-tahlita immedjament.

Kors ta' Eurartesim idum tliet ijiem konsekuttivi. Hu doza wahda kuljum. Ghandek ukoll tipprova tiehu d-doza bejn wiehed u iehor fl-istess hin f'kull wahda mit-tlett ijiem.

Id-doza ta' kuljum tiddependi fuq il-**piż tal-gisem** tal-pazjent. It-tabib tieghek suppost li kiteb ricetta ghal doza li hi adattata ghall-piż tieghek jew tat-tifel/tifla tieghek kif ġej:

<b>Piż tal-gisem (kg)</b>	<b>Doza ta' kuljum (mg)</b>	<b>Numru totali ta' pilloli ghall-kura</b>
5 sa inqas minn 7	Nofs pillola ta' 160 mg/20 mg kuljum	1.5 pillola
7 sa inqas minn 13	Pillola wahda ta' 160 mg/20 mg kuljum	3 pilloli
13 sa inqas minn 24	Pillola wahda ta' 320 mg/40 mg kuljum	3 pilloli
24 sa inqas minn 36	Żewġ pilloli ta' 320 mg/40 mg kuljum	6 pilloli
36 sa inqas minn 75	Tliet pilloli ta' 320 mg/40 mg kuljum	9 pilloli
75 sa 100	Erba' pilloli ta' 320 mg/40 mg kuljum	12-il pillola

Jekk tizen iktar minn 100 kg, allura segwi d-doza li t-tabib tieghek ikun tak ricetta ghalha.

#### **Rimettar meta tkun qed tiehu din il-medicina**

Jekk dan jigrri fi żmien:

- 30 minuta minn meta tkun ħadt Eurartesim, id-doza kollha trid tittiehed mill-ġdid.
- 31-60 minuta, nofs id-doza trid tittiehed mill-ġdid.

Jekk inti jew it-tifel/tifla tieghek tirremettu t-tieni doza wkoll, m'għandekx tiehu jew tagħti lit-tifel/tifla tieghek doza ohra. Ikkuntattja lit-tabib tieghek immedjatament biex tikseb kura alternattiva għall-malarja.

#### **Kif tiehu din il-medicina, jekk terġa' ssehh infezzjoni bil-malarja**

- Jekk inti jew it-tifel/tifla tieghek ikollkom attakk iehor tal-malarja, tistgħu tiehdu t-tieni kors ta' Eurartesim fi żmien sena jekk it-tabib tieghek jahseb li din hi kura adattata. Inti jew it-tifel/tifla tieghek m'għandkomx tiehdu iktar minn żewġ korsijiet fi żmien sena. Jekk dan jigrri, kellem lit-tabib tieghek. Inti jew it-tifel/tifla tieghek m'għandkomx tiehdu t-tieni kors ta' Eurartesim fi żmien xahrejn mill-ewwel kors.
- Jekk inti jew it-tifel/tifla tieghek tigu infettati iktar minn darbtejn f'sena, it-tabib tieghek ser jagħtikom ricetta għal kura alternattiva.

#### **Jekk inti jew it-tifel/tifla tieghek tiehdu pilloli ta' Eurartesim aktar milli suppost**

Jekk inti jew it-tifel/tifla tieghek tiehdu iktar mid-doza rakkomandata, għid lit-tabib tieghek. It-tabib tieghek jista' jissuggerixxi monitoraġġ speċjali għalik jew għat-tifel/tifla tieghek għax dozi oghla minn daww rakkomandati jista' jkollhom effett mhux mixtieq u sever fuq il-qalb (ara wkoll sezzjoni 4).

#### **Jekk inti jew it-tifel/tifla tieghek tinsew tiehdu Eurartesim**

Jekk inti jew it-tifel/tifla tieghek tinsew tiehdu t-tieni doza ta' Eurartesim fil-hin li suppost, huduha hekk kif tiftakru. Imbagħad hudu t-tielet (1-ahħar) doza madwar 24 siegħa wara t-tieni doza. Jekk inti jew it-tifel/tifla tieghek tinsew tiehdu t-tielet (1-ahħar) doza ta' Eurartesim fil-hin li suppost, huduha hekk kif tiftakru. Qatt m'għandkom tiehdu iktar minn doza wahda fl-istess jum biex tpattu għad-doza li tkun intesiet.

Içcekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tieghek jekk ikollok xi dubju.

## **Jekk inti jew it-tifel/tifla tiegħek tieqfu tiehdu Eurartesim**

Biex il-medicina tahdem b' mod effettiv, inti jew it-tifel/tifla tiegħek għandkom tiehdu l-pilloli skont kif inghatajtu u għandkom tlestu l-kors ta' kura ta' 3 ijiem. Jekk inti jew it-tifel/tifla tiegħek ma tkunux kapaċi tagħmlu dan, kellu lit-tabib jew lill-ispizjar tagħkom.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

## **4. Effetti sekondarji possibbli**

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawza effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f' kulhadd. Il-biċċa l-kbira tal-effetti sekondarji mhumiex severi u normalment jgħibu fi żmien ftit jiem jew ġimghat wara l-kura.

Jekk inti jew it-tifel/tifla tiegħek tiżviluppaw raxx, nefha fil-wiċċ, fix-xufftejn, fl-ilsien jew fil-gerżuma b' diffikultà biex tibilgħu jew biex tiehdu n-nifs, dawn jistgħu jkunu sinjali ta' reazzjoni allergika. Ghid lit-tabib tiegħek immedjatament, jew mur fis-sezzjoni tal-emergenza tal-eqreb sptar, u hu dan il-fuljett miegħek.

Problema tal-qalb, imsejha titwil fil-QT tista' ssehħ waqt li tkun qed tiehu Eurartesim u għal xi jiem wara li tiehu l-aħħar doża. Din tista' tikkawza anormalità ta' periklu għall-hajja tar-ritmu ta' taħbit tal-qalb.

**It-tabib tiegħek jista' jiehu recordings elettrici tal-qalb (elettrokardjogramm ECG) waqt li inti jew it-tifel/tifla tiegħek tkunu qed tiġu kkurati u wara li tinghata l-aħħar doża. It-tabib tiegħek ser jagħtik parir meta se jsiru dawn ir-recordings.**

**Jekk tinnota xi haġa differenti fir-ritmu tat-taħbit tal-qalb tiegħek jew tat-tifel/tifla tiegħek jekk ikollok xi sintomi (bhal palpitazzjonijiet jew taħbit irregolari tal-qalb), għandek tikkuntattja lit-tabib tiegħek kemm jista' jkun malajr u qabel ma jkun imisskom tiehdu d-doża li jmiss.**

### **Effetti sekondarji fl-adulti**

#### *Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)*

Anemija, uġiġh ta' ras, disturbi fir-ritmu tal-qalb (tibdil fl-ECG jew tinnota taħbit tal-qalb mgħaġġel b' mod mhux tas-soltu, jew palpitazzjonijiet), deni, dgħufija ġenerali.

#### *Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100)*

Influenza, infezzjoni respiratorja, aptit batut jew telf ta' aptit, sturdament, konvulżjonijiet (puplesiji), rata irregolari jew baxxa ta' taħbit tal-qalb, sogħla, rimettar, uġiġh ta' zaqq, dijarea, nawsja, infjammazzjoni jew tkabbir tal-fwied, testijiet tal-funzjoni tal-fwied b' riżultati mhux normali, hakk, uġiġh fil-muskoli jew ġogi.

### **Effetti sekondarji fit-tfal**

#### *Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw iktar minn persuna 1 minn kull 10)*

Influenza, sogħla, deni.

#### *Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)*

Infezzjoni respiratorja, infezzjoni fil-widnejn, anemija, anormalitajiet f' diversi tipi ta' ċelluli tad-demem (ċelluli tad-demem bojod u plejtlits), aptit batut jew telf ta' aptit, infezzjoni fl-ghajnejn, disturbi fir-ritmu tal-qalb (tibdil bhal dak fl-adulti, tibdil fl-ECG), uġiġh ta' zaqq, rimettar, dijarea, infjammazzjoni tal-ġilda, raxx, dgħufija ġenerali.

#### *Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100)*

Anormalitajiet fiċ-ċelluli homor tad-demem, numru eċċessiv ta' plejtlits, tkabbir ta' xi organi (bhal fwied jew il-milsa), glandoli tal-limfa minfuhin, konvulżjonijiet (puplesiji), uġiġh ta' ras, hsejjes mhux normali tal-qalb (li jinstemgħu mit-tabib tiegħek bi stetoskopju), hruġ ta' demm mill-immieħer,



imnieher inixxi, nawseja, infjammazzjoni tal-halq, infjammazzjoni jew tkabbir tal-fwied, suffejra, testijiet tad-demem tal-funzjoni tal-fwied b'rizultat mhux normali, ħakk u infjammazzjoni tal-ġilda, uġiġh fil-ġogi.

### **Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla f'Appendiċi V. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

## **5. Kif taħžen Eurartesim**

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tihux din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-pakkett wara 'EXP'. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.

Ahžen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl u mill-umdità.

Tużax din il-medicina jekk tinnota li l-folja tkun miftuħa.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-mizuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

## **6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra**

### **X'fih Eurartesim**

Is-sustanzi attivi huma piperazine tetraphosphate u arteminol.

Kull pillola miksija b'rita fiha 160 mg ta' piperazine tetraphosphate (bħala t-tetrahydrate) u 20 mg ta' arteminol.

Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma:

Il-qalba tal-pillola: pre-gelatinised starch, dextrin, hypromellose (E464), croscarmellose sodium, magnesium stearate (E572).

Kisja tar-rita: hypromellose, titanium dioxide (E171), macrogol 400.

### **Kif jidher Eurartesim u l-kontenut tal-pakkett**

Eurartesim huma pilloli bojod miksija b'rita, imnaqqxa, u b'ferq fin-nofs.

Il-pilloli ta' 160 mg/20 mg għandhom l-ittri 'S' u 'T' fuq naħa waħda u jiġu fornuti f'folji li jkun fihom 3 pilloli.

### **Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq**

Alfasigma S.p.A.  
Viale Sarca, n. 223  
20126 Milan  
L-Italja

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

## **Manifattur**

Alfasigma S.p.A.  
Via Pontina km. 30,400  
00071 Pomezia (Ruma)  
L-Italja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

### **België/Belgique/Belgien**

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

### **Nederland**

Sigma-Tau BV  
Tel: +31 30 6702020  
[info@sigma-tau.nl](mailto:info@sigma-tau.nl)

### **España**

Alfasigma España, S.L.  
Tel: +34 93 415 48 22  
[info.es@alfasigma.com](mailto:info.es@alfasigma.com)

### **France**

Alfasigma France  
Tél: +33 1 45 21 0269  
[regulatory.fr@alfasigma.com](mailto:regulatory.fr@alfasigma.com)

### **Ireland**

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

### **Italy**

Alfasigma S.p.A.  
Tel: +39.06.91393702  
[franco.bettella@alfasigma.com](mailto:franco.bettella@alfasigma.com)

### **Κύπρος**

ISANGEN PHARMA CYPRUS LTD  
Τηλ: +357 24-638833,  
[info@isangenpharma.com.cy](mailto:info@isangenpharma.com.cy)

### **Deutschland**

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

### **Portugal**

Alfa Wassermann – Produtos Farmacêuticos, Lda  
Tel: +351 217 226 110  
[geral@alfawassermann.pt](mailto:geral@alfawassermann.pt)

### **United Kingdom**

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

### **Ελλάδα**

A VIPharma International A.E.  
Τηλ: +30 210-6194170  
[info@avipharma.gr](mailto:info@avipharma.gr)

**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, Itaalìa, Włochy, Italija, Ítalía, taliansko, Itālija

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

alfasigmaspa@legalmail.it

**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'xahar SSSS**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu/>.

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

### Eurartesim 320 mg/40 mg pilloli miksija b'rita

Piperaquine tetraphosphate/artenimol

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tghin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

#### Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-mediċina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tghaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

#### F'dan il-fuljett:

1. X'inhu Eurartesim u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma int jew it-tifel/tifla tiegħek tiehdu Eurartesim
3. Kif għandek tiehu Eurartesim
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħzen Eurartesim
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### 1. X'inhu Eurartesim u għalxiex jintuża

Eurartesim fih is-sustanzi attivi piperaquine tetraphosphate u artenimol. Jintuża għall-kura tal-malarja mhux ikkumplikata meta l-użu ta' mediċini mogħtija mill-ħalq ikun xieraq.

Il-malarja hi kkawzata minn infezzjoni b'parassita li tissejjah *Plasmodium*, li tinfirex minn gidma ta' nemusa infettata. Hemm żewġ tipi differenti tal-parassita *Plasmodium*. Eurartesim joqtol il-parassita *Plasmodium falciparum*.

Il-mediċina tista' tittieħed mill-adulti, adolexxenti, tfal u trabi li għandhom iktar minn 6 xhur u li jiżnu 5 kilogrammi jew iżjed.

#### 2. X'għandek tkun taf qabel ma int jew it-tifel/tifla tiegħek tiehdu Eurartesim

##### Tiħdux Eurartesim jekk inti jew it-tifel/tifla tiegħek:

- intom allergiċi għas-sustanzi attivi, piperaquine tetraphosphate jew artenimol, jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imniżzla fis-sezzjoni 6);
- għandkom tip sever ta' infezzjoni bil-malarja li tkun affettwat partijiet tal-gisem bħal moħħ, pulmuni jew kliewi;
- għandkom kundizzjoni tal-qalb, bħal tibdil fir-ritmu jew fir-rata ta' taħbit tal-qalb, jew mard tal-qalb;
- tafu li kwalunkwe membru tal-familja tagħkom (ġenituri, nanniet jew aħwa subien jew bniet) miet għal għarrieda minhabba problema tal-qalb jew twieldu bi problemi tal-qalb;
- tbatu minn tibdil fil-livelli ta' mluħa f'ġisimkom (żbilanċi fl-elettroliti);
- qegħdin tiehdu mediċini oħrajn li jista' jkollhom effett fuq ir-ritmu tal-qalb bħal:
  - quinidine, disopyramide, procainamide, amiodarone, dofetilide, ibutilide, hydroquinidine jew sotalol;

- mediċini li jintużaw biex jikkuraw id-dipressjoni bħal amitriptyline, fluoxetine jew sertraline;
- mediċini li jintużaw biex jikkuraw problemi ta' saħħa mentali bħal phenothiazines, sertindole, sultopride, chlorpromazine, haloperidol, mesoridazine, pimizide jew thioridazine;
- mediċini li jintużaw biex jikkuraw l-infezzjonijiet. Dawn jinkludu xi tipi ta' mediċini li jintużaw għal kura ta' infezzjonijiet batterjali (macrolides [bħal erythromycin jew clarithromycin] u fluoroquinolones [bħal moxifloxacin u sparfloxacin]), jew infezzjonijiet fungali (li jinkludu fluconazole u imidazole) kif ukoll bħal pentamidine (li jintuża għal kura ta' tip speċifiku ta' pnemonja) u saquinavir (għal kura ta' HIV);
- antistamini li jintużaw għal kura ta' allergiji jew infjammazzjoni bħal terfenadine, astemizole jew mizolastine;
- ċerti mediċini li jintużaw biex jikkuraw problemi fl-istonku, bħal cisapride, domperidone jew droperidol;
- mediċini oħrajn bħal vinca alkaloids u arsenic trioxide (jintużaw għal kura ta' ċertu kancers), bepridil (jintuża għal kura tal-aġina), diphemanil (jintuża għal kura ta' disturbi fl-istonku), levomethadyl u methadone (jintużaw għal kura ta' dipendenza fuq id-droga), u probucol (jintuża għal kura ta' livelli għolja ta' kolesterol fid-demem).
- dan l-aħħar (pereżempju fl-aħħar xahar bejn wiehed u iehor) ġejtu kkurati għal malarja b'ċerti mediċini jew haċtu ċerti mediċini biex tevitaw il-malarja. Dawn il-mediċini jinkludu: mefloquine, halofantrine, lumefantrine, chloroquine jew quinine.

Jekk xi wiehed minn dawn is-sintomi t'hawn fuq japplika għalik jew għat-tifel/tifla tiegħek jew jekk m'intix ċert/a, għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel ma tagħti Eurartesim.

### **Twissijiet u prekawzjonijiet**

Kellem lit-tabib jew l-ispizjar tiegħek qabel tieħu din il-mediċina jekk inti jew it-tifel/tifla tiegħek:

- għandkom problemi tal-fwied jew tal-kliewi;
- għandkom infezzjoni bil-malarja kkawżata minn parassita, li mhix *Plasmodium falciparum*;
- qed tieħdu jew haċtu kwalunkwe mediċini oħrajn għall-kura tal-malarja (minbarra dawk imsemmija hawn fuq);
- tkunu tqal jew qed tredgħu (ara hawn taħt)
- intom nisa, anzjani (iżjed minn 65 sena) jew qed tirremettu;
- qed tieħdu ċerti mediċini oħrajn li jistgħu jikkawżaw interazzjonijiet metabolici possibbli. Eżempji huma elenkati fis-sezzjoni "Mediċini oħra u Eurartesim".

Jekk m'intix ċert dwar xi haġa minn dawn t'hawn fuq, jekk jogħgbok staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

### **Tfal**

Trabi li għadhom m'għalqux is-6 xhur jew li jiznu inqas minn 5 kg m'għandhomx jingħataw din il-mediċina.

### **Mediċini oħra u Eurartesim**

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk inti jew it-tifel/tifla tiegħek qed tieħdu, haċtu dan l-aħħar jew tistgħu tieħdu xi mediċina oħra. Xi mediċini jistgħu jaffettwaw il-mod li bih jahdem Eurartesim u t-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li Eurartesim mhux adattat jew li ċekkjar addizzjonali hu meħtieġ waqt li inti jew it-tifel/tifla tiegħek tkun qed tieħdu mediċini li jistgħu jikkawżaw interazzjonijiet metabolici possibbli. Eżempji huma elenkati hawn taħt (izda hemm diversi oħrajn):

- xi mediċini li jintużaw għal kura ta' kolesterol għoli fid-demem (bħal atorvastatin, cerivastatin, lovastatin, simvastatin);
- mediċini li jintużaw għal kura ta' pressjoni għolja u problemi tal-qalb (bħal diltiazem, nifedipine, nitrendipine, verapamil, felodipine, amlodipine);
- xi mediċini li jintużaw għal kura ta' HIV (mediċini antiretrovirali): inibituri tal-protease (bħal amprenavir, atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir), inibituri non-nucleoside reverse transcriptase (bħal efavirenz, nevirapine);

- xi mediċini li jintużaw għal kura ta' infezzjonijiet mikrobjali (bħal telithromycin, rifampicin, dapsone);
- mediċini li jintużaw biex jgħinuk torqod: benzodiazepines (bħal midazolam, triazolam, diazepam, alprazolam), zaleplon, zolpidem;
- mediċini li jintużaw biex jipprevjenu/jikkuraw puplesiji epilettiċi: barbiturates (bħal phenobarbital), carbamazepine jew phenytoin;
- mediċini li jintużaw wara trapjant ta' organu u f' mard awtoimmuni (bħal cyclosporin, tacrolimus);
- ormoni tas-sess, li jinkludu dawk li jinsabu f' kontraċettivi ormonali (bħal gestodene, progesterone, estradiol), testosterone;
- glukokortikoidi (hydrocortisone, dexamethasone);
- omeprazole (jintuża għal kura ta' mard relatat mal-produzzjoni ta' aċidu gastriku);
- paracetamol (jintuża biex jikkura wġiġh u deni);
- theophylline (jintuża biex itejjeb il-fluss tal-arja fil-bronki);
- nefazodone (jintuża biex jikkura d-dipressjoni);
- aprepitant (jintuża biex jikkura n-nawseja);
- xi gassijiet (bħal enflurane, halothane u isoflurane) li jintużaw għall-għoti ta' anestetiku ġenerali.

### **Eurartesim ma' ikel u xorb**

Għandek tiehu l-pilloli Eurartesim mal-ilma biss.

M'għandekx tiehu Eurartesim mal-meraq tal-grejpfrut minhabba interazzjonijiet possibbli

### **Tqala u treddiġh**

Għid lit-tabib jekk inti tqila, taħseb li tista' tkun tqila, jew jekk toħroġ tqila, jew jekk qed tredda'.

Eurartesim m'għandux jintuża matul it-tqala jekk it-tabib tiegħek jista' jagħtik mediċina alternattiva. Jekk tirċievi Eurartesim waqt li tkun tqila, jekk jogħġbok innota li hemm reġistru tat-tqala biex jimmonitorja r-riżultati tat-tqala.

M'għandekx tredda' lit-tarbija tiegħek meta tkun qed tiehu din il-mediċina għax il-mediċina tista' tgħaddi minn ġol-halib tas-sider għat-tarbija tiegħek.

Jekk qed tiehu supplimenti tal-folate biex tevita difetti tat-twelid possibbli fit-tubu newrali, tista' tkompli teħodhom fl-istess hin bħal Eurartesim.

Staqsijet lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek għall-parir qabel tiehu xi mediċina waqt it-tqala jew meta tkun qed tredda'.

### **Sewqan u thaddim ta' magni**

Tista' ssuq jew tuża l-magni wara li tkun ħadt Eurartesim galadarba tkun irkuprajt mill-marda tiegħek.

## **3. Kif għandek tiehu Eurartesim**

Dejjem għandek tiehu Eurartesim skont il-parir eżatt tat-tabib. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Int jew it-tifel/tifla tiegħek għandkom tiehdu din il-mediċina fuq stonku vojta. Int jew it-tifel/tifla tiegħek għandkom tiehdu kull doża mhux inqas minn 3 sigħat wara l-aħħar l-ikla, u m'għandekx tiekol sa wara 3 sigħat wara kull doża ta' Eurartesim. Int jew it-tifel/tifla tiegħek tistgħu tixorbu l-ilma fi kwalunkwe hin.

Jekk ikun diffiċli li tibla' l-pilloli, tista' tfarrakom u thallathom mal-ilma; ixrob it-tahlita immedjament.

Kors ta' Eurartesim idum tliet ijiem konsekuttivi. Hu doza wahda kuljum. Ghandek ukoll tipprova tiehu d-doza bejn wiehed u iehor fl-istess hin f'kull wahda mit-tlett ijiem.

Id-doza ta' kuljum tiddependi fuq il-**piż tal-gisem** tal-pazjent. It-tabib tieghek suppost li kiteb ricetta ghal doza li hi adattata ghall-piż tieghek jew tat-tifel/tifla tieghek kif ġej:

<b>Piż tal-gisem (kg)</b>	<b>Doza ta' kuljum (mg)</b>	<b>Numru totali ta' pilloli ghall-kura</b>
5 sa inqas minn 7	Nofs pillola ta' 160 mg/20 mg kuljum	1.5 pillola
7 sa inqas minn 13	Pillola wahda ta' 160 mg/20 mg kuljum	3 pilloli
13 sa inqas minn 24	Pillola wahda ta' 320 mg/40 mg kuljum	3 pilloli
24 sa inqas minn 36	Żewġ pilloli ta' 320 mg/40 mg kuljum	6 pilloli
36 sa inqas minn 75	Tliet pilloli ta' 320 mg/40 mg kuljum	9 pilloli
75 sa 100	Erba' pilloli ta' 320 mg/40 mg kuljum	12-il pillola

Jekk tizen iktar minn 100 kg, allura segwi d-doza li t-tabib tieghek ikun tak ricetta ghaliha.

#### **Rimettar meta tkun qed tiehu din il-medicina**

Jekk dan jigrri fi żmien:

- 30 minuta minn meta tkun hadt Eurartesim, id-doza kollha trid tittiehed mill-gdid.
- 31-60 minuta, nofs id-doza trid tittiehed mill-gdid.

Jekk inti jew it-tifel/tifla tieghek tirremettu t-tieni doza wkoll, m'ghandekx tiehu jew taghti lit-tifel/tifla tieghek doza ohra. Ikkuntattja lit-tabib tieghek immedjatament biex tikseb kura alternattiva ghall-malarja.

#### **Kif tiehu din il-medicina, jekk terġa' ssehh infezzjoni bil-malarja**

- Jekk inti jew it-tifel/tifla tieghek ikollkom attakk iehor tal-malarja, tistghu tiehdu t-tieni kors ta' Eurartesim fi żmien sena jekk it-tabib tieghek jahseb li din hi kura adattata. Inti jew it-tifel/tifla tieghek m'ghandkomx tiehdu iktar minn żewġ korsijiet fi żmien sena. Jekk dan jigrri, kellem lit-tabib tieghek. Inti jew it-tifel/tifla tieghek m'ghandkomx tiehdu t-tieni kors ta' Eurartesim fi żmien xahrejn mill-ewwel kors.
- Jekk inti jew it-tifel/tifla tieghek tigu infettati iktar minn darbtejn f'sena, it-tabib tieghek ser jaghtikom ricetta ghal kura alternattiva.

#### **Jekk inti jew it-tifel/tifla tieghek tiehdu pilloli ta' Eurartesim aktar milli suppost**

Jekk inti jew it-tifel/tifla tieghek tiehdu iktar mid-doza rakkomandata, ghid lit-tabib tieghek. It-tabib tieghek jista' jissuggerixxi monitoragg speċjali ghalik jew ghat-tifel/tifla tieghek ghax dozi oghla minn dawk rakkomandati jista' jkollhom effett mhux mixtieq u sever fuq il-qalb (ara wkoll sezzjoni 4).

#### **Jekk inti jew it-tifel/tifla tieghek tinsew tiehdu Eurartesim**

Jekk inti jew it-tifel/tifla tieghek tinsew tiehdu t-tieni doza ta' Eurartesim fil-hin li suppost, huduha hekk kif tiftakru. Imbagħad hudu t-tielet (1-ahhar) doza madwar 24 siegħa wara t-tieni doza. Jekk inti jew it-tifel/tifla tieghek tinsew tiehdu t-tielet (1-ahhar) doza ta' Eurartesim fil-hin li suppost, huduha hekk kif tiftakru. Qatt m'ghandkom tiehdu iktar minn doza wahda fl-istess jum biex tpattu ghad-doza li tkun intesiet.

Iccekija mat-tabib jew mal-ispizjar tieghek jekk ikollok xi dubju.

## **Jekk inti jew it-tifel/tifla tiegħek tieqfu tiehdu Eurartesim**

Biex il-medicina tahdem b' mod effettiv, inti jew it-tifel/tifla tiegħek għandkom tiehdu l-pilloli skont kif inghatajtu u għandkom tlestu l-kors ta' kura ta' 3 ijiem. Jekk inti jew it-tifel/tifla tiegħek ma tkunux kapaċi tagħmlu dan, kellu lit-tabib jew lill-ispizjar tagħkom.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

## **4. Effetti sekondarji possibbli**

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f' kulhadd. Il-biċċa l-kbira tal-effetti sekondarji mhumiex severi u normalment jgħibu fi żmien ftit jiem jew ġimghat wara l-kura.

Jekk inti jew it-tifel/tifla tiegħek tiżviluppaw raxx, nefha fil-wiċċ, fix-xufftejn, fl-ilsien jew fil-gerżuma b' diffikultà biex tibilgħu jew biex tiehdu n-nifs, dawn jistgħu jkunu sinjali ta' reazzjoni allergika. Ghid lit-tabib tiegħek immedjatament, jew mur fis-sezzjoni tal-emergenza tal-eqreb sptar, u hu dan il-fuljett miegħek.

Problema tal-qalb, imsejha titwil fil-QT tista' ssehħ waqt li tkun qed tiehu Eurartesim u għal xi jiem wara li tiehu l-aħħar doża. Din tista' tikkawża anormalità ta' periklu għall-hajja tar-ritmu ta' taħbit tal-qalb.

**It-tabib tiegħek jista' jiehu recordings elettrici tal-qalb (elettrokardjogramm ECG) waqt li inti jew it-tifel/tifla tiegħek tkunu qed tiġu kkurati u wara li tinghata l-aħħar doża. It-tabib tiegħek ser jagħtik parir meta se jsiru dawn ir-recordings.**

**Jekk tinnota xi haġa differenti fir-ritmu tat-taħbit tal-qalb tiegħek jew tat-tifel/tifla tiegħek jekk ikollok xi sintomi (bhal palpitazzjonijiet jew taħbit irregolari tal-qalb), għandek tikkuntattja lit-tabib tiegħek kemm jista' jkun malajr u qabel ma jkun imisskom tiehdu d-doża li jmiss.**

### **Effetti sekondarji fl-adulti**

#### *Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)*

Anemija, uġiġh ta' ras, disturbi fir-ritmu tal-qalb (tibdil fl-ECG jew tinnota taħbit tal-qalb mgħaġġel b' mod mhux tas-soltu, jew palpitazzjonijiet), deni, dgħufija ġenerali.

#### *Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100)*

Influwenza, infezzjoni respiratorja, aptit batut jew telf ta' aptit, sturdament, konvulzjonijiet (puplesiji), rata irregolari jew baxxa ta' taħbit tal-qalb, sogħla, rimettar, uġiġh ta' zaqq, dijarea, nawwsja, infjammazzjoni jew tkabbir tal-fwied, testijiet tal-funzjoni tal-fwied b' riżultati mhux normali, hakk, uġiġh fil-muskoli jew ġogi.

### **Effetti sekondarji fit-tfal**

#### *Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw iktar minn persuna 1 minn kull 10)*

Influwenza, sogħla, deni.

#### *Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)*

Infezzjoni respiratorja, infezzjoni fil-widnejn, anemija, anormalitajiet f' diversi tipi ta' ċelluli tad-dem (ċelluli tad-dem bojad u plejtlits), aptit batut jew telf ta' aptit, infezzjoni fl-ġhajnejn, disturbi fir-ritmu tal-qalb (tibdil bhal dak fl-adulti, tibdil fl-ECG), uġiġh ta' zaqq, rimettar, dijarea, infjammazzjoni tal-ġilda, raxx, dgħufija ġenerali.

#### *Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100)*

Anormalitajiet fiċ-ċelluli homor tad-dem, numru eċċessiv ta' plejtlits, tkabbir ta' xi organi (bhal fwied jew il-milsa), glandoli tal-limfa minfuhin, konvulzjonijiet (puplesiji), uġiġh ta' ras, hsejjes mhux normali tal-qalb (li jinstemgħu mit-tabib tiegħek bi stetoskopju), hrug ta' demm mill-immieħer,



imnieher inixxi, nawseja, infjammazzjoni tal-halq, infjammazzjoni jew tkabbir tal-fwied, suffejra, testijiet tad-demem tal-funzjoni tal-fwied b'rizultat mhux normali, ħakk u infjammazzjoni tal-ġilda, uġiġh fil-ġogi.

### **Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla f'Appendiċi V. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

## **5. Kif taħžen Eurartesim**

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tihux din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-pakkett wara 'EXP'. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.

Ahžen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl u mill-umdità.

Tużax din il-medicina jekk tinnota li l-folja tkun miftuħa.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-mizuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

## **6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra**

### **X'fih Eurartesim**

Is-sustanzi attivi huma piperazine tetraphosphate u artenimol.

Kull pillola miksija b'rita fiha 320 mg ta' piperazine tetraphosphate (bħala t-tetrahydrate) u 40 mg ta' artenimol.

Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma:

Il-qalba tal-pillola: pre-gelatinised starch, dextrin, hypromellose (E464), croscarmellose sodium, magnesium stearate (E572).

Kisja tar-rita: hypromellose, titanium dioxide (E171), macrogol 400.

### **Kif jidher Eurartesim u l-kontenut tal-pakkett**

Eurartesim huma pilloli bojod miksija b'rita, imnaqqxa, u b'ferq fin-nofs.

Il-pilloli ta' 320 mg/40 mg fihom żewġ ittri 'σ' fuq naħa waħda u jiġu fornuti f'folji li jkun fihom 3, 6, 9 jew 12-il pillola.

### **Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq**

Alfasigma S.p.A.  
Viale Sarca, n. 223  
20126 Milan  
L-Italja

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

## **Manifattur**

Alfasigma S.p.A.  
Via Pontina km. 30,400  
00071 Pomezia (Ruma)  
L-Italja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

### **België/Belgique/Belgien**

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

### **Nederland**

Sigma-Tau BV  
Tel: +31 30 6702020  
[info@sigma-tau.nl](mailto:info@sigma-tau.nl)

### **España**

Alfasigma España, S.L.  
Tel: +34 93 415 48 22  
[info.es@alfasigma.com](mailto:info.es@alfasigma.com)

### **France**

Alfasigma France  
Tél: +33 1 45 21 0269  
[regulatory.fr@alfasigma.com](mailto:regulatory.fr@alfasigma.com)

### **Ireland**

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

### **Italy**

Alfasigma S.p.A.  
Tel: +39.06.91393702  
[franco.bettella@alfasigma.com](mailto:franco.bettella@alfasigma.com)

### **Κύπρος**

ISANGEN PHARMA CYPRUS LTD  
Τηλ: +357 24-638833,  
[info@isangenpharma.com.cy](mailto:info@isangenpharma.com.cy)

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

### **Deutschland**

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

### **Portugal**

Alfa Wassermann – Produtos Farmacêuticos, Lda  
Tel: +351 217 226 110  
[geral@alfawassermann.pt](mailto:geral@alfawassermann.pt)

### **United Kingdom**

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

### **Ελλάδα**

A VIPharma International A.E.  
Τηλ: +30 210-6194170  
[info@avipharma.gr](mailto:info@avipharma.gr)

Alfasigma S.p.A.

Италия, Olaszország, Itàlie, Italja, Italien, Italia, Itaalìa, Włochy, Italija, Ítalía, taliansko, Itālija

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

alfasigmaspa@legalmail.it

**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'xahar SSSS**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medičina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini: <http://www.ema.europa.eu/>.