

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Eurartesim 160 mg/20 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 160 mg piperachiny tetrafosforanu (w postaci czterowodnej; PQP) oraz 20 mg artemimolu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana (tabletki).

Biała, podłużna, obustronnie wypukła tabletki powlekana (o wymiarach 11,5 x 5,5 mm, grubość 4,4 mm) z linią podziału i oznakowana na jednej stronie literami „S” i „T”.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Eurartesim jest wskazany w leczeniu niepowikłanej malarii, wywołanej przez *Plasmodium falciparum*, u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku od 6 miesięcy oraz masie ciała 5 kg i powyżej.

Należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania przeciwmalarycznych produktów leczniczych, w tym informacje na temat występowania oporności na artemimol/piperachinę w regionie geograficznym, w którym doszło do zakażenia (patrz punkt 4.4).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawkę produktu Eurartesim należy podawać przez trzy kolejne dni, każdego dnia o tej samej porze, co stanowi łącznie trzy dawki.

Dawkowanie należy dostosować w zależności od masy ciała, zgodnie z poniższą tabelą:

Masa ciała (kg)	Dawka dobową (mg)		Moc tabletki oraz liczba tabletek przypadających na dawkę
	PQP	Artemimol	
5 do <7	80	10	½ x tabletki 160 mg/20 mg
7 do <13	160	20	1 x tabletki 160 mg/20 mg
13 do <24	320	40	1 x tabletki 320 mg/40 mg
24 do <36	640	80	2 x tabletki 320 mg/40 mg
36 do <75	960	120	3 x tabletki 320 mg/40 mg
>75*	1 280	160	4 x tabletki 320 mg/40 mg

* Patrz punkt 5.1.

Jeżeli w czasie 30 minut od przyjęcia produktu Eurartesim u pacjenta wystąpiły wymioty, należy ponownie podać pełną dawkę; jeśli wymioty wystąpiły w ciągu 30–60 minut od przyjęcia produktu, należy ponownie podać połowę dawki. Nie należy próbować ponownego podania dawki produktu

Eurartesim więcej niż jeden raz. Jeżeli druga dawka zostanie wymiotowana, należy wdrożyć alternatywne leczenie przeciwmalaryczne.

W razie pominięcia dawki, należy przyjąć ją natychmiast po przypomnieniu sobie o tym, a następnie należy kontynuować przyjmowanie zgodnie z zalecanym schematem dawkowania, aż do ukończenia pełnego cyklu leczenia.

Brak danych dotyczących powtórnych cykli leczenia.

Nie należy stosować więcej niż dwóch cykli leczenia produktem Eurartesim w okresie 12 miesięcy (patrz punkty 4.4 i 5.3).

Drugiego cyklu leczenia produktem Eurartesim nie należy podawać w okresie dwóch miesięcy po pierwszym cyklu ze względu na długi okres półtrwania piperachiny w fazie eliminacji (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Do badań klinicznych produktu Eurartesim nie zostali włączeni pacjenci w wieku 65 lat i starsi, dlatego nie można przedstawić zaleceń dotyczących dawkowania. Biorąc pod uwagę prawdopodobieństwo związanego z wiekiem osłabienia czynności wątroby i nerek, jak również możliwość zaburzeń serca (patrz punkty 4.3 i 4.4), należy zachować ostrożność w trakcie podawania produktu pacjentom w podeszłym wieku.

Zaburzenia czynności wątroby i nerek

Nie przeprowadzono oceny produktu Eurartesim u osób z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub wątroby. Dlatego należy zachować ostrożność podając produkt Eurartesim takim pacjentom (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Eurartesim u niemowląt w wieku poniżej 6 miesięcy oraz u dzieci o masie ciała mniejszej niż 5 kg. Dane dotyczące tej grupy dzieci nie są dostępne.

Sposób podawania

Produkt Eurartesim należy przyjmować doustnie, popijając wodą, poza posiłkami. Każdą dawkę należy przyjąć na nie mniej niż 3 godziny po spożyciu ostatniego posiłku. Nie należy spożywać żadnych posiłków w okresie 3 godzin po podaniu każdej z dawek.

Dla pacjentów, którzy nie są w stanie połknąć tabletek, takich jak niemowlęta lub małe dzieci, produkt Eurartesim można rozkruszyć i wymieszać z wodą. Mieszaninę należy zastosować natychmiast po przygotowaniu.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Ciężka postać malarii zgodnie z definicją WHO.
- Nagły zgon lub wrodzone wydłużenie odstępu QTc w wywiadzie rodzinnym.
- Rozpoznane wrodzone wydłużenie odstępu QTc lub jakikolwiek stan chorobowy, o którym wiadomo, że może powodować wydłużenie odstępu QTc.
- Objawowe zaburzenia rytmu serca w wywiadzie, również z klinicznie istotną bradykardią.

- Jakakolwiek choroba serca predysponująca do wystąpienia arytmii, taka jak ciężkie nadciśnienie tętnicze, przerost lewej komory mięśnia sercowego (w tym kardiomiopatia przerostowa z zawężeniem drogi odpływu z lewej komory) lub wrodzona niewydolność serca, której towarzyszy zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory.
- Zaburzenia równowagi elektrolitowej, w szczególności hipokaliemia, hipokalcemia i hipomagnezemia.
- Przyjmowanie produktów leczniczych, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QTc. Do produktów tych należą (ale nie są do nich ograniczone):
 - przeciwarytmiczne produkty lecznicze (np. amiodaron, dyzopiramid, dofetylid, ibutyliid, prokainamid, chinidyna, hydrochinidyna, sotalol);
 - neuroleptyki (np. fenotiazyny, sertyndol, sultopryd, chlorpromazyna, haloperydol, mezorydazyna, pimozyd lub tiorydazyna), przeciwdepresyjne produkty lecznicze;
 - niektóre przeciwdrobnoustrojowe produkty lecznicze, w tym produkty lecznicze z następujących grup:
 - makrolidy (np. erytromycyna, klarytromycyna),
 - fluorochinolony (np. moksyflokscyna, sparflokscyna),
 - przeciwgrzybicze produkty lecznicze pochodne imidazolu i triazolu,
 - oraz również pentamidyna i sakwinawir.
 - niektóre przeciwhistaminowe produkty lecznicze niepowodujące senności (np. terfenadyna, astemizol, mizolastyna).
 - cyzapryd, droperydol, domperidon, beprydyl, difemanil, probukol, lewometadyl, metadon, alkaloidy Vinca, arsenu trójtlenek.
- niedawne leczenie produktami leczniczymi, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QTc, które mogą się wciąż znajdować w krwiobiegu w momencie rozpoczęcia podawania produktu Eurartesim (np. meflochina, halofantryna, lumefantryna, chlorochina, chinina oraz inne przeciwmalaryczne produkty lecznicze) biorąc pod uwagę ich okres półtrwania w fazie eliminacji.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produktu Eurartesim nie należy stosować w leczeniu ostrej postaci malarii wywołanej *Plasmodium falciparum* (patrz punkt 4.3) oraz ze względu na brak wystarczających danych nie należy go stosować w leczeniu malarii wywołanej *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae* lub *Plasmodium ovale*.

W przypadku rozpoczęcia stosowania innego leku przeciwmalarycznego, wskutek niepowodzenia leczenia lub nowego zakażenia malarią, należy wziąć pod uwagę długi okres półtrwania piperachiny (około 22 dni) (patrz poniżej oraz punkty 4.3 i 4.5).

Piperachina jest łagodnym inhibitorem CYP3A4. Zaleca się ostrożność podczas równoczesnego podawania produktu Eurartesim z innymi produktami leczniczymi wykazującymi różnorodny model hamowania, indukcji lub kompetycji CYP3A4, ponieważ lecznicze i (lub) toksyczne działanie niektórych jednocześnie podawanych produktów leczniczych może ulec zmianie.

Piperachina jest również substratem CYP3A4. Obserwowano umiarkowane (< 2-krotne) zwiększenie stężenia piperachiny w osoczu, gdy była ona podawana jednocześnie z silnymi inhibitorami CYP3A4, co powodowało potencjalne nasilenie działania wydłużającego odstęp QTc (patrz punkt 4.5).

Ekspozycja na piperachinę może być również zwiększona, gdy jest ona podawana jednocześnie z łagodnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4 (np. doustnymi środkami

antykonceptyjnymi). Dlatego należy zachować ostrożność, jeśli produkt Eurartesim podawany jest pacjentom przyjmującym inhibitory CYP3A4; należy rozważyć monitorowanie elektrokardiograficzne (EKG).

Ze względu na brak danych farmakokinetycznych dotyczących wielokrotnego podania piperachiny, po rozpoczęciu leczenia produktem Eurartesim (to znaczy po podaniu pierwszej dawki) należy odradzać przyjmowanie silnych inhibitorów CYP3A4 (patrz punkty 4.5 i 5.2).

Produktu Eurartesim nie należy stosować podczas pierwszego trymestru ciąży, w sytuacjach, kiedy dostępne są inne, odpowiednie i skuteczne leki przeciwmalaryczne (patrz punkt 4.6).

Ze względu na brak danych z badań rakotwórczości oraz brak doświadczenia klinicznego w wielokrotnym stosowaniu cyklu leczenia u ludzi, nie należy stosować więcej niż dwóch cykli leczenia produktem Eurartesim w okresie 12 miesięcy (patrz punkty 4.2 i 5.3).

Wpływ na repolaryzację serca

W badaniach klinicznych dotyczących produktu Eurartesim, w trakcie leczenia otrzymano ograniczoną ilość zapisów EKG. Wykazały one, że wydłużenie odstępu QTc występowało częściej i w większym zakresie w związku z leczeniem produktem Eurartesim, niż przy leczeniu komparatorami (patrz punkt 5.1, szczegóły dotyczące komparatorów). Analiza działań niepożądanych ze strony serca w badaniach klinicznych wykazała, że występują one częściej u pacjentów leczonym produktem Eurartesim niż u pacjentów, którym jako komparator podawano inny lek przeciwmalaryczny (patrz punkt 4.8). Przed podaniem trzeciej dawki produktu Eurartesim, w jednym z dwóch badań III fazy u 3/767 pacjentów (0,4%) odnotowano czas trwania odstępu QTcF >500 milisekund. W grupie porównawczej nie odnotowano takich wartości.

Zdolność do wydłużenia odstępu QTc przez produkt Eurartesim oceniano w równoległych grupach zdrowych ochotników, którzy przyjęli każdą z dawek z posiłkiem wysoko- (~1000 kcal) lub niskotłuszczowym/kalorycznym (~400 kcal) lub na czczo. W porównaniu do placebo, maksymalne średnie wydłużenie odstępu QTcF w 3. dniu dawkowania produktu Eurartesim wynosiło odpowiednio 45,2; 35,5 i 21,0 milisekund przy zachowaniu odpowiednich warunków dawkowania. Wydłużenie odstępu QTcF obserwowane na czczo utrzymywało się pomiędzy 4 i 11 godziną od podania ostatniej dawki w 3. dniu leczenia. Średnie wydłużenie odstępu QTcF w porównaniu do placebo zmniejszyło się do 11,8 milisekund po 24 godzinach oraz do 7,5 milisekund po 48 godzinach. U żadnej z osób, której podawano produkt na czczo, odstęp QTcF nie był większy niż 480 milisekund, a jego wydłużenie nie przekroczyło 60 milisekund. Liczba osób z wydłużeniem odstępu QTcF większym niż 480 milisekund po podawaniu z posiłkami niskotłuszczowymi wyniosła 3 z 64, podczas gdy u 10 z 64 osób odstęp QTcF przekroczył ten próg po podawaniu z posiłkami wysokotłuszczowymi. U żadnej z osób wartość odstępu QTcF nie była większa niż 500 milisekund.

W trakcie leczenia produktem Eurartesim, należy jak najwcześniej wykonać badanie EKG i pacjentów, u których występuje zwiększone ryzyko arytmii w związku z wydłużeniem odstępu QTc, należy monitorować elektrokardiograficzne (EKG) (patrz poniżej).

Gdy jest to klinicznie uzasadnione, należy wziąć pod uwagę przeprowadzenie badania EKG u wszystkich pacjentów przed podaniem ostatniej z trzech dawek dobowych i około 4-6 godzin po podaniu ostatniej dawki, ponieważ ryzyko wydłużenia odstępu QTc może być największe w tym okresie (patrz punkt 5.2). Odstępy QTc większe niż 500 milisekund związane są ze znaczącym ryzykiem wystąpienia zagrażających życiu tachyarytmii komorowych. W związku z tym, pacjentów, u których występuje tak znaczne wydłużenie odstępu QTc, należy monitorować elektrokardiograficznie w ciągu 24-48 godzin po podaniu. Tacy pacjenci nie powinni otrzymywać kolejnej dawki produktu Eurartesim i należy u nich włączyć alternatywne leczenie przeciwmalaryczne.

W porównaniu do dorosłych mężczyzn, pacjentki płci żeńskiej oraz pacjenci w podeszłym wieku mają wydłużony odstęp QTc. Dlatego mogą być oni bardziej wrażliwi na działanie leków wydłużających odstęp QTc, takich jak Eurartesim i w związku z tym należy zachować szczególną ostrożność.

Opóźniona niedokrwistość hemolityczna

Występowanie opóźnionej niedokrwistości hemolitycznej obserwowano przez okres do jednego miesiąca po podaniu dożylnym artesunatu oraz doustnej terapii skojarzonej opartej na artemizyninie (ACT), w tym także z zastosowaniem produktu Eurartesim. Czynnikiem ryzyka mogą być: młody wiek (dzieci w wieku poniżej 5 lat) oraz wcześniejsze leczenie podawanym dożylnie artesunatem.

Pacjentów i opiekunów należy poinformować, aby zwracali uwagę na objawy podmiotowe i przedmiotowe hemolizy występującej po leczeniu, takie jak bledność skóry, żółtaczka, ciemne zabarwienie moczu, gorączka, zmęczenie, duszności, zawroty głowy i splątanie.

Dzieci i młodzież

Zaleca się zachowanie szczególnej ostrożności u małych dzieci w przypadku wystąpienia wymiotów, ponieważ prawdopodobne jest wystąpienie zaburzeń równowagi elektrolitowej. Mogą one zwiększać działanie wydłużające odstęp QTc produktu Eurartesim (patrz punkt 4.3).

Zaburzenia czynności wątroby i nerek

Produktu Eurartesim nie badano u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek lub wątroby (patrz punkt 4.2). Ze względu na możliwość wystąpienia większych stężeń piperachiny w osoczu, zaleca się ostrożność, jeśli produkt Eurartesim podawany jest pacjentom z żółtaczką i (lub) umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności nerek lub wątroby oraz zaleca się monitorowanie elektrokardiograficzne (EKG) i kontrolowanie stężenia potasu we krwi.

Zróźnicowanie geograficzne oporności na lek

Wzorce oporności *P. falciparum* na lek mogą różnić się w zależności od lokalizacji geograficznej. Zgłaszano zwiększoną oporność *P. falciparum* na pochodne artemizyniny i (lub) piperachinę, szczególnie w Azji Południowo-Wschodniej. W przypadku potwierdzonych lub podejrzewanych nawrotów malarii po leczeniu arteminolem i piperachiną pacjenci powinni otrzymywać inny lek przeciwmalaryczny.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Produkt Eurartesim jest przeciwwskazany u pacjentów, którzy przyjmują już inne produkty lecznicze, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QTc, ze względu na ryzyko interakcji farmakodynamicznej prowadzącej do efektu addytywnego na odstęp QTc (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Przeprowadzono ograniczoną liczbę badań farmakokinetycznych dotyczących interakcji produktu Eurartesim z innymi produktami leczniczymi u dorosłych, zdrowych ochotników. Dlatego ocenę możliwości wystąpienia interakcji z innymi produktami leczniczymi przeprowadzono na podstawie badań *in vivo* lub *in vitro*.

Wpływ produktu leczniczego Eurartesim na jednocześnie stosowane produkty lecznicze

Piperachina jest metabolizowana przez i jest inhibitorem CYP3A4. Jednoczesne podanie doustne produktu Eurartesim oraz midazolamu doustnie w dawce 7,5 mg, substratu badawczego CYP3A4, prowadziło do niewielkiego (≤ 2 -krotnego) zwiększenia ekspozycji na midazolam i jego metabolity u dorosłych, zdrowych ochotników. Działanie hamujące nie było obserwowane po tygodniu od ostatniego podania produktu Eurartesim. Dlatego szczególną uwagę należy zwrócić, kiedy produkty lecznicze o wąskim indeksie terapeutycznym (np. produkty lecznicze o działaniu przeciwtretowirusowym i cyklosporyna) są podawane jednocześnie z produktem Eurartesim.

Na podstawie danych z badań *in vitro* wiadomo, że piperachina jest metabolizowana w nieznacznym stopniu przez CYP2C19 i jednocześnie jest inhibitorem tego enzymu. Istnieje możliwość hamowania metabolizmu innych substratów tego enzymu, takich jak omeprazol, co w konsekwencji prowadzi do zwiększenia ich stężenia w surowicy i w związku z tym zwiększeniem ich toksyczności.

Piperachina może przyspieszać metabolizm substratów CYP2E1, czego skutkiem będzie zmniejszenie stężeń w osoczu takich substratów, jak paracetamol lub teofilina oraz wziewne środki do znieczulenia

ogólnego, jak enfluran, halotan i izofluran. Główną konsekwencją tej interakcji może być zmniejszenie skuteczności produktów leczniczych podawanych jednocześnie z produktem Eurartesim.

Podawanie artemimolu może powodować niewielkie zmniejszenie aktywności CYP1A2. W związku z tym, zaleca się zachowanie ostrożności podczas jednoczesnego podawania produktu Eurartesim z produktami leczniczymi o wąskim indeksie terapeutycznym, metabolizowanymi przez ten enzym, takimi jak teofilina. Jest mało prawdopodobne, aby jakiegokolwiek skutki tego oddziaływania utrzymywały się dłużej niż przez 24 godziny po przyjęciu ostatniej dawki artemimolu.

Wpływ jednocześnie podawanych produktów leczniczych na produkt Eurartesim

Piperachina jest metabolizowana *in vitro* przez CYP3A4. Jednoczesne podanie pojedynczej, doustnej dawki klarytromycyny (silnego badawczego inhibitora CYP3A4) oraz pojedynczej dawki doustnej produktu Eurartesim prowadziło do niewielkiego (≤ 2 -krotnego) zwiększenia ekspozycji na piperachinę u dorosłych, zdrowych ochotników. To zwiększenie ekspozycji na skojarzenie leków przeciwmalarycznych może spowodować nasilenie działania wydłużającego odstęp QTc (patrz punkt 4.4). Dlatego należy zachować szczególną ostrożność, jeśli produkt Eurartesim podawany jest pacjentom przyjmującym silne inhibitory CYP3A4 (np. niektóre inhibitory proteazy HIV [atazanawir, darunawir, indynawir, lopinawir, rytonawir] lub werapamil) oraz należy rozważyć monitorowanie EKG ze względu na ryzyko większych stężeń piperachiny w osoczu (patrz punkt 4.4).

Produkty lecznicze indukujące enzymy, takie jak ryfampicyna, karbamazepina, fenytoina, fenobarbital, ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*), mogą prowadzić do zmniejszenia stężeń piperachiny w osoczu. Stężenie artemimolu może być również zmniejszone.

W przypadku jednoczesnego podawania z efawirenzem stężenie piperachiny w osoczu było zmniejszone o 43%.

Zmniejszone stężenie piperachiny i (lub) artemimolu w osoczu może prowadzić do niepowodzenia leczenia. W związku z tym nie zaleca się jednoczesnego leczenia tymi produktami leczniczymi.

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji z innymi produktami leczniczymi przeprowadzono wyłącznie u osób dorosłych. Zakres interakcji u dzieci i młodzieży nie jest znany. Wymienione powyżej interakcje dotyczące dorosłych pacjentów oraz ostrzeżenia znajdujące się w punkcie 4.4 należy wziąć pod uwagę również u dzieci i młodzieży.

Doustne środki antykoncepcyjne

Podczas jednoczesnego podawania zdrowym kobietom produkt Eurartesim wywierał wyłącznie minimalny wpływ na leczenie złożonymi doustnymi środkami antykoncepcyjnymi zawierającymi estrogeny/progestageny, zwiększając szybkość wchłaniania etynyloestradiolu (wyrażoną jako średnia geometryczna C_{max}) o około 28%, nie zmieniając jednak znacząco ekspozycji na etynyloestradiol oraz lewonorgestrel, jak również nie wpływając na działanie antykoncepcyjne, co zostało potwierdzone poprzez obserwację podobnych stężeń w osoczu hormonu folikulotropowego (FSH), hormonu luteinizującego (LH) oraz progesteronu niezależnie od tego, czy produkt Eurartesim był jednocześnie podawany.

Interakcje z jedzeniem

Wchłanianie piperachiny zwiększa się w obecności pokarmu bogatego w tłuszcz (patrz punkty 4.4 i 5.2), który może nasilać jej wpływ na odstęp QTc. Dlatego, produkt Eurartesim należy przyjmować z wodą wyłącznie zgodnie z opisem zamieszczonym w punkcie 4.2. Produktu Eurartesim nie należy przyjmować z sokiem grejpfrutowym, ponieważ może on prowadzić do zwiększonych stężeń piperachiny w osoczu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Istnieją tylko ograniczone dane ($n = 3$) dotyczące stosowania skojarzenia artemimolu i piperachiny podczas pierwszego trymestru ciąży.

Na podstawie danych dotyczących zwierząt przypuszcza się, że produkt Eurartesim stosowany w pierwszym trymestrze ciąży może wywoływać ciężkie wady wrodzone (patrz punkty 4.4 i 5.3). Badania wpływu na rozrodczość z zastosowaniem pochodnych artemizyniny wykazały, że mogą one mieć działanie teratogenne, a ryzyko związane z ich stosowaniem jest zwiększone we wczesnej fazie ciąży (patrz punkt 5.3). Piperachina nie była teratogenna u szczurów i królików. Dlatego produktu Eurartesim nie należy stosować podczas pierwszego trymestru ciąży, w sytuacjach, kiedy dostępne są inne, odpowiednie i skuteczne leki przeciwmalaryczne (patrz punkt 4.4). Dane otrzymane z dużej liczby (ponad 3000 kobiet w ciąży poddanych ekspozycji) zastosowań produktu podczas drugiego i trzeciego trymestru wskazują, że skojarzenie artemimolu i piperachiny nie działa szkodliwie na płód. W badaniach przeprowadzanych w okresie okołoporodowym oraz poporodowym u szczurów podawanie piperachiny wiązało się z powikłaniami w czasie porodu. Nie występowały jednak opóźnienia w rozwoju noworodków zarówno po ekspozycji *in utero*, jak i poprzez mleko (patrz punkt 5.3). Jeśli zatem produkt Eurartesim jest bardziej odpowiedni dla kobiety w okresie ciąży niż inne terapie skojarzone z zastosowaniem pochodnych artemizyniny, w przypadku których istnieje większe doświadczenie, czy też skojarzenie sulfadoksyny i pirymetaminy, produkt Eurartesim można stosować w drugim i trzecim trymestrze ciąży.

Karmienie piersią

Dane uzyskane w badaniach na zwierzętach sugerują, że piperachina przenika do mleka, jednak brak informacji dotyczących ludzi. Kobiety przyjmujące produkt Eurartesim nie powinny karmić piersią w trakcie leczenia.

Płodność

Brak szczegółowych danych dotyczących wpływu piperachiny na płodność, jednak do chwili obecnej nie zgłaszano występowania działań niepożądanych w trakcie stosowania klinicznego. Ponadto, dane uzyskane w badaniach na zwierzętach wskazują na brak wpływu artemimolu na płodność u samic i samców.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Dane dotyczące działań niepożądanych zebrane podczas badań klinicznych wskazują, że produkt leczniczy Eurartesim, po wyleczeniu ostrej infekcji u pacjenta, nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania produktu Eurartesim oceniano w dwóch otwartych badaniach klinicznych III fazy, w których uczestniczyło 1239 dzieci i młodzieży w wieku do 18 lat oraz 566 dorosłych pacjentów w wieku powyżej 18 lat, którzy byli leczeni produktem Eurartesim.

W randomizowanym badaniu, w którym 767 dorosłych i dzieci z niepowikłaną malarią wywołaną przez *P. falciparum* poddano ekspozycji na produkt Eurartesim, u 25% osób stwierdzono wystąpienie działań niepożądanych. Żadne pojedyncze działanie niepożądane nie wystąpiło z częstością $\geq 5\%$. Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi, występującymi z częstością $\geq 1\%$, były: ból głowy (3,9%), wydłużenie odstępu QTc w elektrokardiogramie (3,4%), zakażenie *P. falciparum* (3,0%), niedokrwistość (2,8%), eozynofilia (1,7%), zmniejszone stężenie hemoglobiny (1,7%), tachykardia zatokowa (1,7%), astenia (1,6%), zmniejszony hematokryt (1,6%), gorączka (1,5%), zmniejszenie liczby erytrocytów (1,4%). W sumie, u 6 (0,8%) uczestników badania wystąpiły ciężkie działania niepożądane.

W drugim randomizowanym badaniu, 1 038 dzieci w wieku od 6 miesięcy do 5 lat poddano ekspozycji na Eurartesim. Oceniono, że działania niepożądane wystąpiły u 71%. Obserwowano następujące działania niepożądane, występujące z częstością $\geq 5\%$: kaszel (32%), gorączka (22,4%), grypa (16,0%), zakażenie *P. falciparum* (14,1%), biegunka (9,4%), wymioty (5,5%) oraz brak łaknienia (5,2%). W sumie, u 15 (1,5%) uczestników badania wystąpiły ciężkie działania niepożądane.

Tabularyczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane wymieniono w poniższych tabelach zgodnie z klasyfikacją układów i narządów (ang. system organ class, SOC) oraz częstością występowania. W obrębie każdej grupy o określonej częstości działania niepożądane uporządkowane są według zmniejszającej się ciężkości, z zastosowaniem następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Tabela w tym punkcie dotyczy wyłącznie dorosłych pacjentów. Odpowiednia tabela dla dzieci i młodzieży znajduje się we właściwym podpunkcie poniżej.

Częstość występowania działań niepożądanych u dorosłych pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych produktu Eurartesim:

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Zakażenie <i>P. falciparum</i>	Infekcja dróg oddechowych Grypa
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Niedokrwistość	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			Jadłowstręt
Zaburzenia układu nerwowego		Ból głowy	Drgawki Zawroty głowy
Zaburzenia serca		Wydłużenie odstępu QTc Tachykardia	Zaburzenia przewodnictwa serca Arytmia zatokowa Bradykardia
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			Kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit			Wymioty Biegunka Nudności Ból brzucha
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			Zapalenie wątroby Powiększenie wątroby Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			Świąd
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			Ból stawów Ból mięśni
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Astenia Gorączka	

Opis wybranych działań niepożądanych

Działania niepożądane zaobserwowane podczas stosowania produktu Eurartesim zazwyczaj były łagodne, a większość miała charakter nieciężkich działań niepożądanych. Takie reakcje, jak kaszel, gorączka, ból głowy, zakażenie *P. falciparum*, niedokrwistość, astenia, brak łaknienia oraz zmiany w obrazie krwi, pokrywają się z reakcjami, jakie mogą wystąpić u pacjentów z ostrą postacią malarii. Wpływ na wydłużenie odstępu QTc obserwowano w 2. dniu, natomiast ustępował on w 7. dniu (kolejny punkt czasowy, w którym wykonywano badania EKG).

Dzieci i młodzież

Poniżej przedstawiono tabelaryczne podsumowanie częstości występowania działań niepożądanych u dzieci i młodzieży. Większość danych dotyczących dzieci i młodzieży uzyskano na podstawie badań dzieci afrykańskich w wieku od 6 miesięcy do 5 lat.

Częstość działań niepożądanych u dzieci i młodzieży uczestniczących w badaniach klinicznych produktu Eurartesim:

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Grypa Zakażenie <i>P. falciparum</i>	Infekcja dróg oddechowych Zapalenie ucha	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Trombocytopenia Leukopenia, neutropenia Leukocytoza niesklasyfikowana gdzie indziej Niedokrwistość	Nadpłytkowość Powiększenie śledziony Limfadenopatia Hipochromazja
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Jadłowstręt	
Zaburzenia układu nerwowego			Drgawki Ból głowy
Zaburzenia oka		Zapalenie spojówek	
Zaburzenia serca		Wydłużenie odstępu QT/QTc Nieregularny rytm serca	Zaburzenia przewodnictwa serca Szmer serca
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel		Wodnista wydzielina Krwawienie z nosa
Zaburzenia żołądka i jelit		Wymioty Biegunka Ból brzucha	Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej Nudności
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			Zapalenie wątroby Powiększenie wątroby Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby Żółtaczka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Zapalenie skóry Wysypka	Akantoza Świąd
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			Ból stawów
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka	Astenia	

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych dziewięcioro pacjentów otrzymało celowo podwójną skumulowaną dawkę produktu Eurartesim. Profil bezpieczeństwa u tych pacjentów nie różnił się od profilu bezpieczeństwa u pacjentów otrzymujących zalecaną dawkę. Żaden z pacjentów nie zgłosił podejrzenia wystąpienia zdarzenia niepożądanego.

W razie podejrzenia przedawkowania, należy zastosować odpowiednie leczenie objawowe i podtrzymujące, w tym monitorowanie elektrokardiograficzne ze względu na możliwość wydłużenia odstępu QTc (patrz punkt 4.4).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: środki pierwotniakobójcze, przeciwmalaryczne, artemizynina i pochodne, produkty złożone, kod ATC: P01BF05

Działanie farmakodynamiczne

Artemimol może osiągać duże stężenia w zarażonych pasożytem erytrocytach. Uważa się, że wewnętrzny mostek nadtlenowy odgrywa kluczową rolę w aktywności przeciwmalarycznej artemimolu, powodując wolnorodnikowe uszkodzenie błon komórkowych pasożytów, poprzez:

- hamowanie Ca-ATP-azy retikulum sarko-endoplazmatycznego pasożyta (*P. falciparum*);
- zakłócenie transportu elektronów w mitochondriach;
- zakłócenie transportu białek pasożyta;
- zaburzenie czynności mitochondriów.

Dokładny mechanizm działania piperachiny jest nieznany, ale prawdopodobnie przypomina on mechanizm działania chlorochiny, bliskiego analogu strukturalnego piperachiny. Chlorochina wiąże się z toksycznym hemem (pochodzącym z hemoglobiny pacjenta) wewnątrz pasożyta malarycznego, zapobiegając jego detoksykacji na drodze polimeryzacji.

Piperachina należy do grupy bichinolin, które wykazują dobrą aktywność przeciwmalaryczną *in vitro* przeciwko szczepom *Plasmodium* opornym na chlorochinę. Masywna struktura bichinolin może odgrywać istotną rolę w ich aktywności przeciwko szczepom opornym na chlorochinę, a możliwy mechanizm działania może obejmować:

- hamowanie transporterów, które powodują wydalanie chlorochiny z wakuoli pokarmowej pasożyta;
- hamowanie szlaku trawienia hemu w wakuoli pokarmowej pasożyta.

Zgłaszano przypadki oporności na piperachinę (stosowaną w monoterapii).

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Eurartesim oceniano w dwóch dużych, randomizowanych, otwartych badaniach klinicznych:

Badanie DM040010 było przeprowadzone u dorosłych oraz dzieci i młodzieży rasy azjatyckiej z niepowikłaną malarią, wywołaną *P. falciparum*. Leczenie produktem Eurartesim porównywano z leczeniem Artesunat + Meflochina (AS + MQ). Pierwszorzędownym punktem końcowym badania był odsetek wyleczeń potwierdzony badaniem PCR w 63. dniu badania.

Badanie DM040011 było przeprowadzone u dzieci i młodzieży rasy afrykańskiej z niepowikłaną malarią, wywołaną *P. falciparum*. Leczenie produktem Eurartesim porównywano z leczeniem Artemeter + Lumefantryna (A + L). Pierwszorzędownym punktem końcowym badania był odsetek wyleczeń potwierdzony badaniem PCR, w 28. dniu badania.

Wyniki dla pierwszorzędowych punktów końcowych w analizie zmodyfikowanej populacji ITT (m-ITT, ang. modified intent to treat) (zdefiniowanej jako grupa wszystkich pacjentów przydzielonych losowo, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku w badaniu, z wyłączeniem tych pacjentów, którzy z nieznanymi powodami nie kontynuowali badania), były następujące:

Badanie	Odsetek wyleczeń potwierdzony badaniem PCR (m-ITT)			95% dwustronny przedział ufności dla różnicy pomiędzy zastosowanym leczeniem (Eurartesim - Komparator); wartość 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

W każdym przypadku wyniki potwierdzają, że produkt Eurartesim był co najmniej równoważny terapeutycznie z komparatorem. W obydwu badaniach realny odsetek niepowodzenia terapii był poniżej 5% prognozy skuteczności ustalonego przez WHO.

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące odsetka wyleczeń potwierdzonego badaniem PCR, w zależności od wieku, w analizie zmodyfikowanej populacji ITT, odpowiednio dla badania azjatyckiego i afrykańskiego:

Badanie	Odsetek wyleczeń potwierdzony badaniem PCR (m-ITT)			95% dwustronny przedział ufności dla różnicy pomiędzy zastosowanym leczeniem (Eurartesim - Komparator); wartość p
	Eurartesim	AS + MQ	A + L	
DM040010 (n=1087)				
≤5 lat	100,0%	100,0%	-	-
>5 do ≤12 lat	98,2%	96,5%	-	(-3,67, 7,09) %; 0,605
>12 do ≤18 lat	97,3%	100,0%	-	(-6,40, 0,99) %; 1,000
>18 do ≤64 lat	96,6%	94,4%	-	(-0,98, 5,30) %; 0,146
DM040011 (n=1524)				
≤1 rok	91,5%	-	98,5%	(-12,66, -1,32) % ⁽¹⁾ ; 0,064
>1 do ≤2 lat	92,6%	-	94,6%	(-6,76, 2,63) %; 0,413
>2 do ≤5 lat	93,0%	-	94,0%	(-4,41, 2,47) %; 0,590

⁽¹⁾ przedział ufności asymptotyczny ze względu na brak możliwości wyliczenia dokładnej wartości

W rejestrze European Safety Registry 25 pacjentów o masie ciała ≥ 100 kg (zakres 100–121 kg) leczono przez 3 dni z zastosowaniem 4 tabletek zawierających 320 mg piperachiny i 40 mg artemimolu. U 22 z tych pacjentów wykazano brak pasożytów w ostatniej analizie mikroskopowej próbki krwi; u 3 pacjentów nie ukończono parazytologicznej analizy krwi. U wszystkich pacjentów uzyskano wyleczenie kliniczne.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Profile farmakokinetyczne artemimolu i piperachiny oceniano na modelach zwierzęcych oraz w różnych populacjach ludzkich (zdrowi ochotnicy, dorośli pacjenci oraz dzieci i młodzież).

Wchłanianie

Artemimol jest bardzo szybko wchłaniany z przewodu pokarmowego, T_{max} wynosił około 1-2 h po podaniu jednorazowym oraz wielokrotnym. U pacjentów, średnia wartość C_{max} (CV%) i AUC_{INF} dla artemimolu (obserwowana po pierwszej dawce produktu Eurartesim) wynosiła odpowiednio 752 (47%) ng/ml i 2 002 (45%) ng/ml*h.

Biodostępność artemimolu była większa u pacjentów z malarią niż u zdrowych ochotników. Prawdopodobnie, dlatego, że malaria *per se* wpływa na farmakokinetykę artemimolu. Może to odzwierciedlać związane z malarią zaburzenia czynności wątroby, powodujące zwiększenie biodostępności artemimolu (zmniejszenie efektu pierwszego przejścia), bez wpływu na pozorny okres półtrwania w fazie eliminacji, który ograniczony jest szybkością wchłaniania. U zdrowych ochotników płci męskiej, na czczo średnie wartości C_{max} i AUC_{INF} dla artemimolu mieściły się odpowiednio w zakresie 180-252 ng/ml i 516-684 ng/ml*h.

Ekspozycja ogólnoustrojowa na artemimol po podaniu ostatniej dawki produktu Eurartesim była nieco mniejsza (mniejsza do 15% niż po pierwszej dawce). Stwierdzono, że parametry farmakokinetyczne artemimolu były podobne u zdrowych ochotników rasy azjatyckiej i kaukaskiej. Ekspozycja ogólnoustrojowa na artemimol w ostatnim dniu leczenia była większa u kobiet niż u mężczyzn, a różnica wynosiła do 30%.

U zdrowych ochotników, ekspozycja na artemimol zwiększała się o 43%, jeżeli produkt leczniczy podawano jednocześnie z wysokotłuszczowym/wysokokalorycznym posiłkiem

Piperachina, cząsteczka o dużej lipofilności, jest powoli wchłaniana z przewodu pokarmowego. U ludzi T_{max} piperachiny wynosi około 5 godzin po jednorazowym i wielokrotnym podaniu. U pacjentów, średnia wartość C_{max} (CV%) i AUC_{0-24} (obserwowana po pierwszej dawce produktu Eurartesim) wynosiła odpowiednio 179 (62%) ng/ml i 1 679 (47%) ng/ml*h. Z powodu wolnego wydalania, piperachina kumuluje się w osoczu po podaniu dawek wielokrotnych, a współczynnik kumulacji wynosi około 3. Stwierdzono, że parametry farmakokinetyczne piperachiny były podobne u zdrowych ochotników rasy azjatyckiej i kaukaskiej. Z drugiej strony, maksymalne stężenie piperachiny w osoczu w ostatnim dniu podawania zdrowym ochotnikom produktu leczniczego Eurartesim, było większe u kobiet niż u mężczyzn, a różnica wynosiła od 30 do 50%.

U zdrowych ochotników, ekspozycja na piperachinę zwiększa się około trzykrotnie, jeżeli podawana jest jednocześnie z wysokotłuszczowym/wysokokalorycznym posiłkiem. Temu efektowi farmakokinetycznemu towarzyszy zwiększony wpływ na wydłużenie odstępu QT. Dlatego produkt Eurartesim należy przyjmować popijając wodą na nie mniej niż 3 godziny po spożyciu ostatniego posiłku oraz nie należy spożywać żadnych posiłków w okresie 3 godzin po podaniu każdej z dawek (patrz punkt 4.2).

Dystrybucja

Zarówno piperachina, jak i artemimol wiążą się w dużym stopniu z białkami ludzkiego osocza: w badaniach *in vitro* wiązanie z białkami osocza wynosiło 44 - 93% dla artemimolu i >99% dla piperachiny. Ponadto, z badań *in vitro* i *in vivo*, przeprowadzanych na zwierzętach, wynika, że piperachina i artemimol wykazują tendencję do kumulacji w erytrocytach.

Z obserwacji wynika, że artemimol ma małą objętość dystrybucji u ludzi (0,8 l/kg; CV 35,5%). Parametry farmakokinetyczne, jakie wyznaczono dla piperachiny u ludzi wskazują, że ta substancja czynna ma dużą objętość dystrybucji (730 l/kg; CV 37,5%).

Metabolizm

Artemimol jest przekształcany głównie w α -artemimolu- β -glukuronid (α -artemimol-G). Badania na ludzkich mikrosomach wątrobowych wykazały, że artemimol był metabolizowany przez UDP-glukuronozylotransferazę (UGT1A9 oraz UGT2B7) do α -artemimolu-G, bez pośrednictwa cytochromu P450. Badania *in vitro* dotyczące interakcji z innymi produktami leczniczymi wykazały, że artemimol jest inhibitorem CYP1A2, dlatego może on zwiększać stężenie substratów CYP1A2 w osoczu (patrz punkt 4.5).

Badania metabolizmu *in vitro* wykazały, że piperachina jest metabolizowana przez ludzkie hepatocyty (po 2 godzinach inkubacji w temperaturze 37°C pozostaje około 85% piperachiny). Piperachina była głównie metabolizowana przez CYP3A4 i w mniejszym stopniu przez CYP2C9 oraz CYP2C19. Ustalono, że piperachina jest inhibitorem CYP3A4 (również w sposób zależny od czasu) oraz, w mniejszym stopniu CYP2C19, podczas gdy pobudza ona aktywność CYP2E1.

Podczas inkubacji piperachiny razem z artemimolem nie odnotowano wpływu na profil metaboliczny piperachiny w ludzkich hepatocytach. Głównymi metabolitami piperachiny są: produkt rozpadu kwasu karboksylowego oraz produkt powstały na drodze mono-N-oksydacji.

W badaniach u ludzi wykazano, że piperachina jest łagodnym inhibitorem CYP3A4, natomiast silne inhibitory CYP3A4 powodują łagodne zahamowanie metabolizmu piperachiny (patrz punkt 4.5).

Eliminacja

Okres półtrwania artemimolu w fazie eliminacji wynosi około 1 h. Średnia wartość klirensu po podaniu doustnym u dorosłych pacjentów z malarią wynosiła 1,34 l/h/kg. Średnia wartość klirensu po podaniu doustnym była nieznacznie większa u dzieci, jednak różnica była niewielka (<20%). Artemimol eliminowany jest na drodze przemian metabolicznych (głównie sprzężanie z kwasem glukuronowym). Stwierdzono, że klirens artemimolu jest nieznacznie mniejszy u kobiet niż u mężczyzn, zdrowych ochotników uczestniczących w badaniu. Dane dotyczące wydalania artemimolu u ludzi są niewystarczające. W literaturze istnieją jednak doniesienia, że w przypadku pochodnych artemizyny, wydalanie substancji czynnej w postaci niezmienionej w moczu i kale u ludzi jest znikome.

Okres półtrwania piperachiny w fazie eliminacji wynosi około 22 doby u dorosłych pacjentów i około 20 dób u dzieci i młodzieży. Średnia wartość klirensu po podaniu doustnym u dorosłych pacjentów z malarią wynosiła 2,09 l/h/kg, podczas gdy u dzieci i młodzieży chorych na malarię 2,43 l/h/kg. Ze względu na długi okres półtrwania, piperachina kumuluje się po podaniu wielokrotnym.

Badania na zwierzętach wykazały, że znakowana radioizotopem piperachina jest wydalana z żółcią, podczas gdy wydalanie z moczem jest znikome.

Parametry farmakokinetyczne w szczególnych grupach pacjentów

Nie przeprowadzono specjalnych badań farmakokinetycznych u pacjentów z niewydolnością wątroby lub nerek ani u pacjentów w podeszłym wieku.

W badaniu farmakokinetycznych u dzieci i młodzieży, na podstawie bardzo ograniczonej liczby pobieranych próbek, obserwowano niewielkie różnice w parametrach farmakokinetycznych artemimolu pomiędzy populacją dzieci i młodzieży, a populacją dorosłych. Średni klirens (1,45 l/h/kg) był nieznacznie większy u dzieci i młodzieży niż u dorosłych pacjentów (1,34 l/h/kg), podczas gdy średnia objętość dystrybucji u dzieci i młodzieży (0,705 l/kg) była mniejsza niż u dorosłych (0,801 l/kg).

Takie same porównanie wykazało, że stała szybkości wchłaniania oraz końcowy okres półtrwania piperachiny u dzieci były przeważnie podobne jak u dorosłych. Natomiast pozorny klirens był większy (1,30 vs 1,14 l/h/kg), a pozorna całkowita objętość dystrybucji była mniejsza u dzieci i młodzieży (623 vs 730 l/kg).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność ogólna

Dane literaturowe dotyczące toksyczności przewlekłej piperachiny u psów i małp wskazują na hepatotoksyczność oraz niewielkie, przemijające zmniejszenie całkowitej liczby leukocytów i neutrofilii.

Najistotniejsze wnioski z nieklinicznych danych o bezpieczeństwie po podaniu wielokrotnym, dotyczą korelacji pomiędzy infiltracją makrofagów z zasadochłonnymi ziarnistościami w cytoplazmie, a fosfolipidozą i zmianami zwyrodnieniowymi wielu narządów i tkanek. Te działania niepożądane występowały u zwierząt po narażeniu podobnym do występującego w warunkach klinicznych, i mogą mieć one znaczenie w praktyce klinicznej. Nie wiadomo, czy tego typu działania toksyczne są odwracalne.

W badaniach *in vitro* i *in vivo*, artemimol i piperachina nie wykazywały właściwości genotoksycznych/klastogennych.

Nie przeprowadzono badań działania rakotwórczego.

Artenimol powoduje obumieranie płodów i wywołuje wady rozwojowe u szczurów i królików.

Piperachina nie powodowała wad rozwojowych u szczurów i królików. W badaniu przeprowadzonym w okresie okołoporodowym i poporodowym (segment III) przeprowadzonym na samicach szczurów otrzymujących dawkę 80 mg/kg, u niektórych zwierząt poród był opóźniony, co zwiększało śmiertelność noworodków. U samic, u których poród przebiegał prawidłowo, rozwój, zachowanie oraz wzrost potomstwa, które przeżyło, były prawidłowe, zarówno po ekspozycji *in utero*, jak i poprzez mleko.

Nie przeprowadzono badań toksyczności reprodukcyjnej dla skojarzenia artemimolu i piperachiny.

Toksyczność dotycząca ośrodkowego układu nerwowego (OUN)

Istnieje prawdopodobieństwo działania neurotoksycznego pochodnych artemizyniny u człowieka i zwierząt, które to działanie jest silnie zależne od dawki, drogi podania oraz od różnych proleków artemimolu. U ludzi, potencjalne działanie neurotoksyczne podanego doustnie artemimolu można uznać za bardzo mało prawdopodobne, biorąc pod uwagę szybki klirens artemimolu oraz krótki czas ekspozycji (3 dni terapii pacjentów z malarią). Nie wykazano, że artemimol powoduje zmiany w jądrach mózgowia szczurów i psów, nawet w dawce śmiertelnej.

Toksyczność sercowo-naczyniowa

Wpływ na ciśnienie krwi oraz na długość odstępu PR i zespołu QRS obserwowano jedynie dla dużych dawek piperachiny. Najistotniejsze potencjalne oddziaływanie na serce dotyczy przewodnictwa sercowego.

W teście blokowania kanału hERG, IC₅₀ wynosiło 0,15 μmol dla piperachiny oraz 7,7 μmol dla artemimolu. Skojarzenie artemimolu i piperachiny nie powodowało silniejszego blokowania kanału hERG niż pojedyncze cząsteczki.

Fototoksyczność

Nie ma ryzyka działania fototoksycznego artemimolu, ponieważ artemimol nie absorbuje światła w zakresie długości fal 290 – 700 nm.

Maksimum absorpcji piperachiny wynosi 352 nm. Ponieważ piperachina znajduje się w skórze (około 9% u szczura nieubarwionego i jedynie 3% u szczura ubarwionego), lekkie reakcje fototoksyczne (obrzęk i rumień) obserwowano po 24 godzinach po podaniu doustnym piperachiny myszom eksponowanym na promieniowanie UV.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Skrobia żelowana

Dekstryna

Hypromeloza (E464)

Kroskarmeloza sodowa

Magnezu stearynian (E572)

Otoczka

Hypromeloza (E464)

Tytanu dwutlenek (E171)

Makrogol 400

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tabletki Eurartesim pakowane są w blistry PVC/PVDC/Aluminium, zawierające 3 tabletki.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

Tel: +39 051 6489602

Faks: +39 051 388689

Email: antonietta.pazardjiklian@alfasigma.com

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/716/005

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27 października 2011

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 09 września 2016

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Eurartesim 320 mg/40 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 320 mg piperachiny tetrafosforanu (w postaci czterowodnej; PQP) oraz 40 mg artemimolu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana (tabletki).

Biała, podłużna, obustronnie wypukła tabletki powlekana (o wymiarach 16 x 8 mm, grubość 5,5 mm) z linią podziału, oznakowana na jednej stronie dwoma literami „σ”.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Eurartesim jest wskazany w leczeniu niepowikłanej malarii, wywołanej przez *Plasmodium falciparum*, u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku od 6 miesięcy oraz masie ciała 5 kg i powyżej.

Należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania przeciwmalarycznych produktów leczniczych, w tym informacje na temat występowania oporności na artemimol/piperachinę w regionie geograficznym, w którym doszło do zakażenia (patrz punkt 4.4).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawkę produktu Eurartesim należy podawać przez trzy kolejne dni, każdego dnia o tej samej porze, co stanowi łącznie trzy dawki.

Dawkowanie należy dostosować w zależności od masy ciała, zgodnie z poniższą tabelą:

Masa ciała (kg)	Dawka dobową (mg)		Moc tabletki oraz liczba tabletek przypadających na dawkę
	PQP	Artemimol	
5 do <7	80	10	½ x tabletki 160 mg/20 mg
7 do <13	160	20	1 x tabletki 160 mg/20 mg
13 do <24	320	40	1 x tabletki 320 mg/40 mg
24 do <36	640	80	2 x tabletki 320 mg/40 mg
36 do <75	960	120	3 x tabletki 320 mg/40 mg
>75*	1 280	160	4 x tabletki 320 mg/40 mg

* Patrz punkt 5.1.

Jeżeli w czasie 30 minut od przyjęcia produktu Eurartesim u pacjenta wystąpiły wymioty, należy ponownie podać pełną dawkę; jeśli wymioty wystąpiły w ciągu 30–60 minut od przyjęcia produktu, należy ponownie podać połowę dawki. Nie należy próbować ponownego podania dawki produktu

Eurartesim więcej niż jeden raz. Jeżeli druga dawka zostanie wymiotowana, należy wdrożyć alternatywne leczenie przeciwmalaryczne.

W razie pominięcia dawki, należy przyjąć ją natychmiast po przypomnieniu sobie o tym, a następnie należy kontynuować przyjmowanie zgodnie z zalecanym schematem dawkowania, aż do ukończenia pełnego cyklu leczenia.

Brak danych dotyczących powtórnych cykli leczenia.

Nie należy stosować więcej niż dwóch cykli leczenia produktem Eurartesim w okresie 12 miesięcy (patrz punkty 4.4 i 5.3).

Drugiego cyklu leczenia produktem Eurartesim nie należy podawać w okresie dwóch miesięcy po pierwszym cyklu ze względu na długi okres półtrwania piperachiny w fazie eliminacji (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Do badań klinicznych produktu Eurartesim nie zostali włączeni pacjenci w wieku 65 lat i starsi, dlatego nie można przedstawić zaleceń dotyczących dawkowania. Biorąc pod uwagę prawdopodobieństwo związanego z wiekiem osłabienia czynności wątroby i nerek, jak również możliwość zaburzeń serca (patrz punkty 4.3 i 4.4), należy zachować ostrożność w trakcie podawania produktu pacjentom w podeszłym wieku.

Zaburzenia czynności wątroby i nerek

Nie przeprowadzono oceny produktu Eurartesim u osób z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub wątroby. Dlatego należy zachować ostrożność podając produkt Eurartesim takim pacjentom (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Eurartesim u niemowląt w wieku poniżej 6 miesięcy oraz u dzieci o masie ciała mniejszej niż 5 kg. Dane dotyczące tej grupy dzieci nie są dostępne.

Sposób podawania

Produkt Eurartesim należy przyjmować doustnie, popijając wodą, poza posiłkami. Każdą dawkę należy przyjąć na nie mniej niż 3 godziny po spożyciu ostatniego posiłku. Nie należy spożywać żadnych posiłków w okresie 3 godzin po podaniu każdej z dawek.

Dla pacjentów, którzy nie są w stanie połknąć tabletek, takich jak niemowlęta lub małe dzieci, produkt Eurartesim można rozkruszyć i wymieszać z wodą. Mieszaninę należy zastosować natychmiast po przygotowaniu.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Ciężka postać malarii zgodnie z definicją WHO.
- Nagły zgon lub wrodzone wydłużenie odstępu QTc w wywiadzie rodzinnym.
- Rozpoznane wrodzone wydłużenie odstępu QTc lub jakikolwiek stan chorobowy, o którym wiadomo, że może powodować wydłużenie odstępu QTc.
- Objawowe zaburzenia rytmu serca w wywiadzie, również z klinicznie istotną bradykardią.

- Jakakolwiek choroba serca predysponująca do wystąpienia arytmii, taka jak ciężkie nadciśnienie tętnicze, przerost lewej komory mięśnia sercowego (w tym kardiomiopatia przerostowa z zawężeniem drogi odpływu z lewej komory) lub wrodzona niewydolność serca, której towarzyszy zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory.
- Zaburzenia równowagi elektrolitowej, w szczególności hipokaliemia, hipokalcemia i hipomagnezemia.
- Przyjmowanie produktów leczniczych, o których wiadomo, że wydłużają odstępow QTc. Do produktów tych należą (ale nie są do nich ograniczone):
 - przeciwarytmiczne produkty lecznicze (np. amiodaron, dyzopiramid, dofetylid, ibutyliid, prokainamid, chinidyna, hydrochinidyna, sotalol);
 - neuroleptyki (np. fenotiazyny, sertyndol, sultopryd, chlorpromazyna, haloperydol, mezorydazyna, pimozyd lub tiorydazyna), przeciwdepresyjne produkty lecznicze;
 - niektóre przeciwdrobnoustrojowe produkty lecznicze, w tym produkty lecznicze z następujących grup:
 - makrolidy (np. erytromycyna, klarytromycyna),
 - fluorochinolony (np. moksyflokscyna, sparflokscyna),
 - przeciwgrzybicze produkty lecznicze pochodne imidazolu i triazolu,
 - oraz również pentamidyna i sakwinawir.
 - niektóre przeciwhistaminowe produkty lecznicze niepowodujące senności (np. terfenadyna, astemizol, mizolastyna).
 - cyzapryd, droperydol, domperidon, beprydyl, difemanil, probukol, lewometadyl, metadon, alkaloidy Vinca, arsenu trójtlenek.
- niedawne leczenie produktami leczniczymi, o których wiadomo, że wydłużają odstępow QTc, które mogą się wciąż znajdować w krwiobieg w momencie rozpoczęcia podawania produktu Eurartesim (np. meflochina, halofantryna, lumefantryna, chlorochina, chinina oraz inne przeciwmalaryczne produkty lecznicze) biorąc pod uwagę ich okres półtrwania w fazie eliminacji.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produktu Eurartesim nie należy stosować w leczeniu ostrej postaci malarii wywołanej *Plasmodium falciparum* (patrz punkt 4.3) oraz ze względu na brak wystarczających danych nie należy go stosować w leczeniu malarii wywołanej *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae* lub *Plasmodium ovale*.

W przypadku rozpoczęcia stosowania innego leku przeciwmalarycznego, wskutek niepowodzenia leczenia lub nowego zakażenia malarią, należy wziąć pod uwagę długi okres półtrwania piperachiny (około 22 dni) (patrz poniżej oraz punkty 4.3 i 4.5).

Piperachina jest łagodnym inhibitorem CYP3A4. Zaleca się ostrożność podczas równoczesnego podawania produktu Eurartesim z innymi produktami leczniczymi wykazującymi różnorodny model hamowania, indukcji lub kompetycji CYP3A4, ponieważ lecznicze i (lub) toksyczne działanie niektórych jednocześnie podawanych produktów leczniczych może ulec zmianie.

Piperachina jest również substratem CYP3A4. Obserwowano umiarkowane (< 2-krotne) zwiększenie stężenia piperachiny w osoczu, gdy była ona podawana jednocześnie z silnymi inhibitorami CYP3A4, co powodowało potencjalne nasilenie działania wydłużającego odstępow QTc (patrz punkt 4.5).

Ekspozycja na piperachinę może być również zwiększona, gdy jest ona podawana jednocześnie z łagodnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4 (np. doustnymi środkami

antykonceptyjnymi). Dlatego należy zachować ostrożność, jeśli produkt Eurartesim podawany jest pacjentom przyjmującym inhibitory CYP3A4; należy rozważyć monitorowanie elektrokardiograficzne (EKG).

Ze względu na brak danych farmakokinetycznych dotyczących wielokrotnego podania piperachiny, po rozpoczęciu leczenia produktem Eurartesim (to znaczy po podaniu pierwszej dawki) należy odradzać przyjmowanie silnych inhibitorów CYP3A4 (patrz punkty 4.5 i 5.2).

Produktu Eurartesim nie należy stosować podczas pierwszego trymestru ciąży, w sytuacjach, kiedy dostępne są inne, odpowiednie i skuteczne leki przeciwmalaryczne (patrz punkt 4.6).

Ze względu na brak danych z badań rakotwórczości oraz brak doświadczenia klinicznego w wielokrotnym stosowaniu cyklu leczenia u ludzi, nie należy stosować więcej niż dwóch cykli leczenia produktem Eurartesim w okresie 12 miesięcy (patrz punkty 4.2 i 5.3).

Wpływ na repolaryzację serca

W badaniach klinicznych dotyczących produktu Eurartesim, w trakcie leczenia otrzymano ograniczoną ilość zapisów EKG. Wykazały one, że wydłużenie odstępu QTc występowało częściej i w większym zakresie w związku z leczeniem produktem Eurartesim, niż przy leczeniu komparatorami (patrz punkt 5.1, szczegóły dotyczące komparatorów). Analiza działań niepożądanych ze strony serca w badaniach klinicznych wykazała, że występują one częściej u pacjentów leczonym produktem Eurartesim niż u pacjentów, którym jako komparator podawano inny lek przeciwmalaryczny (patrz punkt 4.8). Przed podaniem trzeciej dawki produktu Eurartesim, w jednym z dwóch badań III fazy u 3/767 pacjentów (0,4%) odnotowano czas trwania odstępu QTcF >500 milisekund. W grupie porównawczej nie odnotowano takich wartości.

Zdolność do wydłużenia odstępu QTc przez produkt Eurartesim oceniano w równoległych grupach zdrowych ochotników, którzy przyjęli każdą z dawek z posiłkiem wysoko- (~1000 kcal) lub niskotłuszczowym/kalorycznym (~400 kcal) lub na czczo. W porównaniu do placebo, maksymalne średnie wydłużenie odstępu QTcF w 3. dniu dawkowania produktu Eurartesim wynosiło odpowiednio 45,2; 35,5 i 21,0 milisekund przy zachowaniu odpowiednich warunków dawkowania. Wydłużenie odstępu QTcF obserwowane na czczo utrzymywało się pomiędzy 4 i 11 godziną od podania ostatniej dawki w 3. dniu leczenia. Średnie wydłużenie odstępu QTcF w porównaniu do placebo zmniejszyło się do 11,8 milisekund po 24 godzinach oraz do 7,5 milisekund po 48 godzinach. U żadnej z osób, której podawano produkt na czczo, odstęp QTcF nie był większy niż 480 milisekund, a jego wydłużenie nie przekroczyło 60 milisekund. Liczba osób z wydłużeniem odstępu QTcF większym niż 480 milisekund po podawaniu z posiłkami niskotłuszczowymi wyniosła 3 z 64, podczas gdy u 10 z 64 osób odstęp QTcF przekroczył ten próg po podawaniu z posiłkami wysokotłuszczowymi. U żadnej z osób wartość odstępu QTcF nie była większa niż 500 milisekund.

W trakcie leczenia produktem Eurartesim, należy jak najwcześniej wykonać badanie EKG i pacjentów, u których występuje zwiększone ryzyko arytmii w związku z wydłużeniem odstępu QTc, należy monitorować elektrokardiograficzne (EKG) (patrz poniżej).

Gdy jest to klinicznie uzasadnione, należy wziąć pod uwagę przeprowadzenie badania EKG u wszystkich pacjentów przed podaniem ostatniej z trzech dawek dobowych i około 4-6 godzin po podaniu ostatniej dawki, ponieważ ryzyko wydłużenia odstępu QTc może być największe w tym okresie (patrz punkt 5.2). Odstępy QTc większe niż 500 milisekund związane są ze znaczącym ryzykiem wystąpienia zagrażających życiu tachyarytmii komorowych. W związku z tym, pacjentów, u których występuje tak znaczne wydłużenie odstępu QTc, należy monitorować elektrokardiograficznie w ciągu 24-48 godzin po podaniu. Tacy pacjenci nie powinni otrzymywać kolejnej dawki produktu Eurartesim i należy u nich włączyć alternatywne leczenie przeciwmalaryczne.

W porównaniu do dorosłych mężczyzn, pacjentki płci żeńskiej oraz pacjenci w podeszłym wieku mają wydłużony odstęp QTc. Dlatego mogą być oni bardziej wrażliwi na działanie leków wydłużających odstęp QTc, takich jak Eurartesim i w związku z tym należy zachować szczególną ostrożność.

Opóźniona niedokrwistość hemolityczna

Występowanie opóźnionej niedokrwistości hemolitycznej obserwowano przez okres do jednego miesiąca po podaniu dożylnym artesunatu oraz doustnej terapii skojarzonej opartej na artemizyninie (ACT), w tym także z zastosowaniem produktu Eurartesim. Czynnikiem ryzyka mogą być: młody wiek (dzieci w wieku poniżej 5 lat) oraz wcześniejsze leczenie podawanym dożylnie artesunatem.

Pacjentów i opiekunów należy poinformować, aby zwracali uwagę na objawy podmiotowe i przedmiotowe hemolizy występującej po leczeniu, takie jak bladość skóry, żółtaczka, ciemne zabarwienie moczu, gorączka, zmęczenie, duszności, zawroty głowy i splątanie.

Dzieci i młodzież

Zaleca się zachowanie szczególnej ostrożności u małych dzieci w przypadku wystąpienia wymiotów, ponieważ prawdopodobne jest wystąpienie zaburzeń równowagi elektrolitowej. Mogą one zwiększać działanie wydłużające odstępowanie QTc produktu Eurartesim (patrz punkt 4.3).

Zaburzenia czynności wątroby i nerek

Produktu Eurartesim nie badano u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek lub wątroby (patrz punkt 4.2). Ze względu na możliwość wystąpienia większych stężeń piperachiny w osoczu, zaleca się ostrożność, jeśli produkt Eurartesim podawany jest pacjentom z żółtaczką i (lub) umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności nerek lub wątroby oraz zaleca się monitorowanie elektrokardiograficzne (EKG) i kontrolowanie stężenia potasu we krwi.

Zróźnicowanie geograficzne oporności na lek

Wzorce oporności *P. falciparum* na lek mogą różnić się w zależności od lokalizacji geograficznej. Zgłaszano zwiększoną oporność *P. falciparum* na pochodne artemizyniny i (lub) piperachinę, szczególnie w Azji Południowo-Wschodniej. W przypadku potwierdzonych lub podejrzewanych nawrotów malarii po leczeniu arteminolem i piperachiną pacjenci powinni otrzymywać inny lek przeciwmalaryczny.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Produkt Eurartesim jest przeciwwskazany u pacjentów, którzy przyjmują już inne produkty lecznicze, o których wiadomo, że wydłużają odstępowanie QTc, ze względu na ryzyko interakcji farmakodynamicznej prowadzącej do efektu addytywnego na odstępowanie QTc (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Przeprowadzono ograniczoną liczbę badań farmakokinetycznych dotyczących interakcji produktu Eurartesim z innymi produktami leczniczymi u dorosłych, zdrowych ochotników. Dlatego ocenę możliwości wystąpienia interakcji z innymi produktami leczniczymi przeprowadzono na podstawie badań *in vivo* lub *in vitro*.

Wpływ produktu leczniczego Eurartesim na jednocześnie stosowane produkty lecznicze

Piperachina jest metabolizowana przez i jest inhibitorem CYP3A4. Jednoczesne podanie doustne produktu Eurartesim oraz midazolamu doustnie w dawce 7,5 mg, substratu badawczego CYP3A4, prowadziło do niewielkiego (≤ 2 -krotnego) zwiększenia ekspozycji na midazolam i jego metabolity u dorosłych, zdrowych ochotników. Działanie hamujące nie było obserwowane po tygodniu od ostatniego podania produktu Eurartesim. Dlatego szczególną uwagę należy zwrócić, kiedy produkty lecznicze o wąskim indeksie terapeutycznym (np. produkty lecznicze o działaniu przeciwtretowirusowym i cyklosporyna) są podawane jednocześnie z produktem Eurartesim.

Na podstawie danych z badań *in vitro* wiadomo, że piperachina jest metabolizowana w nieznacznym stopniu przez CYP2C19 i jednocześnie jest inhibitorem tego enzymu. Istnieje możliwość hamowania metabolizmu innych substratów tego enzymu, takich jak omeprazol, co w konsekwencji prowadzi do zwiększenia ich stężeń w surowicy i w związku z tym zwiększeniem ich toksyczności.

Piperachina może przyspieszać metabolizm substratów CYP2E1, czego skutkiem będzie zmniejszenie stężeń w osoczu takich substratów, jak paracetamol lub teofilina oraz wziewne środki do znieczulenia

ogólnego, jak enfluran, halotan i izofluran. Główną konsekwencją tej interakcji może być zmniejszenie skuteczności produktów leczniczych podawanych jednocześnie z produktem Eurartesim.

Podawanie artemimolu może powodować niewielkie zmniejszenie aktywności CYP1A2. W związku z tym, zaleca się zachowanie ostrożności podczas jednoczesnego podawania produktu Eurartesim z produktami leczniczymi o wąskim indeksie terapeutycznym, metabolizowanymi przez ten enzym, takimi jak teofilina. Jest mało prawdopodobne, aby jakiegokolwiek skutki tego oddziaływania utrzymywały się dłużej niż przez 24 godziny po przyjęciu ostatniej dawki artemimolu.

Wpływ jednocześnie podawanych produktów leczniczych na produkt Eurartesim

Piperachina jest metabolizowana *in vitro* przez CYP3A4. Jednoczesne podanie pojedynczej, doustnej dawki klarytromycyny (silnego badawczego inhibitora CYP3A4) oraz pojedynczej dawki doustnej produktu Eurartesim prowadziło do niewielkiego (≤ 2 -krotnego) zwiększenia ekspozycji na piperachinę u dorosłych, zdrowych ochotników. To zwiększenie ekspozycji na skojarzenie leków przeciwmalarycznych może spowodować nasilenie działania wydłużającego odstęp QTc (patrz punkt 4.4). Dlatego należy zachować szczególną ostrożność, jeśli produkt Eurartesim podawany jest pacjentom przyjmującym silne inhibitory CYP3A4 (np. niektóre inhibitory proteazy HIV [atazanawir, darunawir, indynawir, lopinawir, rytonawir] lub werapamil) oraz należy rozważyć monitorowanie EKG ze względu na ryzyko większych stężeń piperachiny w osoczu (patrz punkt 4.4).

Produkty lecznicze indukujące enzymy, takie jak ryfampicyna, karbamazepina, fenytoina, fenobarbital, ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*), mogą prowadzić do zmniejszenia stężeń piperachiny w osoczu. Stężenie artemimolu może być również zmniejszone.

W przypadku jednoczesnego podawania z efawirenzem stężenie piperachiny w osoczu było zmniejszone o 43%.

Zmniejszone stężenie piperachiny i (lub) artemimolu w osoczu może prowadzić do niepowodzenia leczenia. W związku z tym nie zaleca się jednoczesnego leczenia tymi produktami leczniczymi.

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji z innymi produktami leczniczymi przeprowadzono wyłącznie u osób dorosłych. Zakres interakcji u dzieci i młodzieży nie jest znany. Wymienione powyżej interakcje dotyczące dorosłych pacjentów oraz ostrzeżenia znajdujące się w punkcie 4.4 należy wziąć pod uwagę również u dzieci i młodzieży.

Doustne środki antykoncepcyjne

Podczas jednoczesnego podawania zdrowym kobietom produkt Eurartesim wywierał wyłącznie minimalny wpływ na leczenie złożonymi doustnymi środkami antykoncepcyjnymi zawierającymi estrogeny/progestageny, zwiększając szybkość wchłaniania etynyloestradiolu (wyrażoną jako średnia geometryczna C_{max}) o około 28%, nie zmieniając jednak znacząco ekspozycji na etynyloestradiol oraz lewonorgestrel, jak również nie wpływając na działanie antykoncepcyjne, co zostało potwierdzone poprzez obserwację podobnych stężeń w osoczu hormonu folikulotropowego (FSH), hormonu luteinizującego (LH) oraz progesteronu niezależnie od tego, czy produkt Eurartesim był jednocześnie podawany.

Interakcje z jedzeniem

Wchłanianie piperachiny zwiększa się w obecności pokarmu bogatego w tłuszcz (patrz punkty 4.4 i 5.2), który może nasilać jej wpływ na odstęp QTc. Dlatego, produkt Eurartesim należy przyjmować z wodą wyłącznie zgodnie z opisem zamieszczonym w punkcie 4.2. Produktu Eurartesim nie należy przyjmować z sokiem grejpfrutowym, ponieważ może on prowadzić do zwiększonych stężeń piperachiny w osoczu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Istnieją tylko ograniczone dane ($n = 3$) dotyczące stosowania skojarzenia artemimolu i piperachiny podczas pierwszego trymestru ciąży.

Na podstawie danych dotyczących zwierząt przypuszcza się, że produkt Eurartesim stosowany w pierwszym trymestrze ciąży może wywoływać ciężkie wady wrodzone (patrz punkty 4.4 i 5.3). Badania wpływu na rozrodczość z zastosowaniem pochodnych artemizyniny wykazały, że mogą one mieć działanie teratogenne, a ryzyko związane z ich stosowaniem jest zwiększone we wczesnej fazie ciąży (patrz punkt 5.3). Piperachina nie była teratogenna u szczurów i królików. Dlatego produktu Eurartesim nie należy stosować podczas pierwszego trymestru ciąży, w sytuacjach, kiedy dostępne są inne, odpowiednie i skuteczne leki przeciwmalaryczne (patrz punkt 4.4). Dane otrzymane z dużej liczby (ponad 3000 kobiet w ciąży poddanych ekspozycji) zastosowań produktu podczas drugiego i trzeciego trymestru wskazują, że skojarzenie artemimolu i piperachiny nie działa szkodliwie na płód. W badaniach przeprowadzanych w okresie okołoporodowym oraz poporodowym u szczurów podawanie piperachiny wiązało się z powikłaniami w czasie porodu. Nie występowały jednak opóźnienia w rozwoju noworodków zarówno po ekspozycji *in utero*, jak i poprzez mleko (patrz punkt 5.3). Jeśli zatem produkt Eurartesim jest bardziej odpowiedni dla kobiety w okresie ciąży niż inne terapie skojarzone z zastosowaniem pochodnych artemizyniny, w przypadku których istnieje większe doświadczenie, czy też skojarzenie sulfadoksyny i pirymetaminy, produkt Eurartesim można stosować w drugim i trzecim trymestrze ciąży.

Karmienie piersią

Dane uzyskane w badaniach na zwierzętach sugerują, że piperachina przenika do mleka, jednak brak informacji dotyczących ludzi. Kobiety przyjmujące produkt Eurartesim nie powinny karmić piersią w trakcie leczenia.

Płodność

Brak szczegółowych danych dotyczących wpływu piperachiny na płodność, jednak do chwili obecnej nie zgłaszano występowania działań niepożądanych w trakcie stosowania klinicznego. Ponadto, dane uzyskane w badaniach na zwierzętach wskazują na brak wpływu artemimolu na płodność u samic i samców.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Dane dotyczące działań niepożądanych zebrane podczas badań klinicznych wskazują, że produkt leczniczy Eurartesim, po wyleczeniu ostrej infekcji u pacjenta, nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania produktu Eurartesim oceniano w dwóch otwartych badaniach klinicznych III fazy, w których uczestniczyło 1239 dzieci i młodzieży w wieku do 18 lat oraz 566 dorosłych pacjentów w wieku powyżej 18 lat, którzy byli leczeni produktem Eurartesim.

W randomizowanym badaniu, w którym 767 dorosłych i dzieci z niepowikłaną malarią wywołaną przez *P. falciparum* poddano ekspozycji na produkt Eurartesim, u 25% osób stwierdzono wystąpienie działań niepożądanych. Żadne pojedyncze działanie niepożądane nie wystąpiło z częstością $\geq 5\%$. Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi, występującymi z częstością $\geq 1\%$, były: ból głowy (3,9%), wydłużenie odstępu QTc w elektrokardiogramie (3,4%), zakażenie *P. falciparum* (3,0%), niedokrwistość (2,8%), eozynofilia (1,7%), zmniejszone stężenie hemoglobiny (1,7%), tachykardia zatokowa (1,7%), astenia (1,6%), zmniejszony hematokryt (1,6%), gorączka (1,5%), zmniejszenie liczby erytrocytów (1,4%). W sumie, u 6 (0,8%) uczestników badania wystąpiły ciężkie działania niepożądane.

W drugim randomizowanym badaniu, 1 038 dzieci w wieku od 6 miesięcy do 5 lat poddano ekspozycji na Eurartesim. Oceniono, że działania niepożądane wystąpiły u 71%. Obserwowano następujące działania niepożądane, występujące z częstością $\geq 5\%$: kaszel (32%), gorączka (22,4%), grypa (16,0%), zakażenie *P. falciparum* (14,1%), biegunka (9,4%), wymioty (5,5%) oraz brak łaknienia (5,2%). W sumie, u 15 (1,5%) uczestników badania wystąpiły ciężkie działania niepożądane.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane wymieniono w poniższych tabelach zgodnie z klasyfikacją układów i narządów (ang. system organ class, SOC) oraz częstością występowania. W obrębie każdej grupy o określonej częstości działania niepożądane uporządkowane są według zmniejszającej się ciężkości, z zastosowaniem następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Tabela w tym punkcie dotyczy wyłącznie dorosłych pacjentów. Odpowiednia tabela dla dzieci i młodzieży znajduje się we właściwym podpunkcie poniżej.

Częstość występowania działań niepożądanych u dorosłych pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych produktu Eurartesim:

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Zakażenie <i>P. falciparum</i>	Infekcja dróg oddechowych Grypa
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Niedokrwistość	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			Jadłowstręt
Zaburzenia układu nerwowego		Ból głowy	Drgawki Zawroty głowy
Zaburzenia serca		Wydłużenie odstępu QTc Tachykardia	Zaburzenia przewodnictwa serca Arytmia zatokowa Bradykardia
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			Kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit			Wymioty Biegunka Nudności Ból brzucha
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			Zapalenie wątroby Powiększenie wątroby Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			Świąd
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			Ból stawów Ból mięśni
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Astenia Gorączka	

Opis wybranych działań niepożądanych

Działania niepożądane zaobserwowane podczas stosowania produktu Eurartesim zazwyczaj były łagodne, a większość miała charakter nieciężkich działań niepożądanych. Takie reakcje, jak kaszel, gorączka, ból głowy, zakażenie *P. falciparum*, niedokrwistość, astenia, brak łaknienia oraz zmiany w obrazie krwi, pokrywają się z reakcjami, jakie mogą wystąpić u pacjentów z ostrą postacią malarii. Wpływ na wydłużenie odstępu QTc obserwowano w 2. dniu, natomiast ustępował on w 7. dniu (kolejny punkt czasowy, w którym wykonywano badania EKG).

Dzieci i młodzież

Poniżej przedstawiono tabelaryczne podsumowanie częstości występowania działań niepożądanych u dzieci i młodzieży. Większość danych dotyczących dzieci i młodzieży uzyskano na podstawie badań dzieci afrykańskich w wieku od 6 miesięcy do 5 lat.

Częstość działań niepożądanych u dzieci i młodzieży uczestniczących w badaniach klinicznych produktu Eurartesim:

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Grypa Zakażenie <i>P. falciparum</i>	Infekcja dróg oddechowych Zapalenie ucha	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Trombocytopenia Leukopenia/neutropenia Leukocytoza niesklasyfikowana gdzie indziej Niedokrwistość	Nadpłytkowość Powiększenie śledziony Limfadenopatia Hipochromazja
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Jadłowstręt	
Zaburzenia układu nerwowego			Drgawki Ból głowy
Zaburzenia oka		Zapalenie spojówek	
Zaburzenia serca		Wydłużenie odstępu QT/QTc Nieregularny rytm serca	Zaburzenia przewodnictwa serca Szmer serca
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel		Wodnista wydzielina Krwawienie z nosa
Zaburzenia żołądka i jelit		Wymioty Biegunka Ból brzucha	Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej Nudności
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			Zapalenie wątroby Powiększenie wątroby Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby Żółtaczka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Zapalenie skóry Wysypka	Ąkantoza Świąd
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			Ból stawów
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka	Astenia	

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych dziewięć pacjentów otrzymało celowo podwójną skumulowaną dawkę produktu Eurartesim. Profil bezpieczeństwa u tych pacjentów nie różnił się od profilu bezpieczeństwa u pacjentów otrzymujących zalecaną dawkę. Żaden z pacjentów nie zgłosił podejrzenia wystąpienia zdarzenia niepożądanego.

W razie podejrzenia przedawkowania, należy zastosować odpowiednie leczenie objawowe i podtrzymujące, w tym monitorowanie elektrokardiograficzne ze względu na możliwość wydłużenia odstępu QTc (patrz punkt 4.4).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: środki pierwotniakobójcze, przeciwmalaryczne, artemizynina i pochodne, produkty złożone, kod ATC: P01BF05

Działanie farmakodynamiczne

Artemimol może osiągać duże stężenia w zarażonych pasożytem erytrocytach. Uważa się, że wewnętrzny mostek nadtlenowy odgrywa kluczową rolę w aktywności przeciwmalarycznej artemimolu, powodując wolnorodnikowe uszkodzenie błon komórkowych pasożytów, poprzez:

- hamowanie Ca-ATP-azy retikulum sarko-endoplazmatycznego pasożyta (*P. falciparum*);
- zakłócenie transportu elektronów w mitochondriach;
- zakłócenie transportu białek pasożyta;
- zaburzenie czynności mitochondriów.

Dokładny mechanizm działania piperachiny jest nieznan, ale prawdopodobnie przypomina on mechanizm działania chlorochiny, bliskiego analogu strukturalnego piperachiny. Chlorochina wiąże się z toksycznym hemem (pochodzącym z hemoglobiny pacjenta) wewnątrz pasożyta malarycznego, zapobiegając jego detoksykacji na drodze polimeryzacji.

Piperachina należy do grupy bichinolin, które wykazują dobrą aktywność przeciwmalaryczną *in vitro* przeciwko szczepom *Plasmodium* opornym na chlorochinę. Masywna struktura bichinolin może odgrywać istotną rolę w ich aktywności przeciwko szczepom opornym na chlorochinę, a możliwy mechanizm działania może obejmować:

- hamowanie transporterów, które powodują wydalanie chlorochiny z wakuoli pokarmowej pasożyta;
- hamowanie szlaku trawienia hemu w wakuoli pokarmowej pasożyta.

Zgłaszano przypadki oporności na piperachinę (stosowaną w monoterapii).

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Eurartesim oceniano w dwóch dużych, randomizowanych, otwartych badaniach klinicznych:

Badanie DM040010 było przeprowadzone u dorosłych oraz dzieci i młodzieży rasy azjatyckiej z niepowikłaną malarią, wywołaną *P. falciparum*. Leczenie produktem Eurartesim porównywano z leczeniem Artesunat + Meflochina (AS + MQ). Pierwszorzędownym punktem końcowym badania był odsetek wyleczeń potwierdzony badaniem PCR w 63. dniu badania.

Badanie DM040011 było przeprowadzone u dzieci i młodzieży rasy afrykańskiej z niepowikłaną malarią, wywołaną *P. falciparum*. Leczenie produktem Eurartesim porównywano z leczeniem Artemeter + Lumefantryna (A + L). Pierwszorzędownym punktem końcowym badania był odsetek wyleczeń potwierdzony badaniem PCR, w 28. dniu badania.

Wyniki dla pierwszorzędowych punktów końcowych w analizie zmodyfikowanej populacji ITT (m-ITT, ang. modified intent to treat) (zdefiniowanej jako grupa wszystkich pacjentów przydzielonych losowo, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku w badaniu, z wyłączeniem tych pacjentów, którzy z nieznanymi powodami nie kontynuowali badania), były następujące:

Badanie	Odsetek wyleczeń potwierdzony badaniem PCR (m-ITT)			95% dwustronny przedział ufności dla różnicy pomiędzy zastosowanym leczeniem (Eurartesim - Komparator); wartość 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

W każdym przypadku wyniki potwierdzają, że produkt Eurartesim był co najmniej równoważny terapeutycznie z komparatorem. W obydwu badaniach realny odsetek niepowodzenia terapii był poniżej 5% prognozy skuteczności ustalonego przez WHO.

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące odsetka wyleczeń potwierdzonego badaniem PCR, w zależności od wieku, w analizie zmodyfikowanej populacji ITT, odpowiednio dla badania azjatyckiego i afrykańskiego:

Badanie	Odsetek wyleczeń potwierdzony badaniem PCR (m-ITT)			95% dwustronny przedział ufności dla różnicy pomiędzy zastosowanym leczeniem (Eurartesim - Komparator); wartość p
	Eurartesim	AS + MQ	A + L	
DM040010 (n=1087)				
≤5 lat	100,0%	100,0%	-	-
>5 do ≤12 lat	98,2%	96,5%	-	(-3,67, 7,09) %; 0,605
>12 do ≤18 lat	97,3%	100,0%	-	(-6,40, 0,99) %; 1,000
>18 do ≤64 lat	96,6%	94,4%	-	(-0,98, 5,30) %; 0,146
DM040011 (n=1524)				
≤1 rok	91,5%	-	98,5%	(-12,66, -1,32) % ⁽¹⁾ ; 0,064
>1 do ≤2 lat	92,6%	-	94,6%	(-6,76, 2,63) %; 0,413
>2 do ≤5 lat	93,0%	-	94,0%	(-4,41, 2,47) %; 0,590

⁽¹⁾ przedział ufności asymptotyczny ze względu na brak możliwości wyliczenia dokładnej wartości

W rejestrze European Safety Registry 25 pacjentów o masie ciała ≥ 100 kg (zakres 100–121 kg) leczono przez 3 dni z zastosowaniem 4 tabletek zawierających 320 mg piperachiny i 40 mg artemimolu. U 22 z tych pacjentów wykazano brak pasożytów w ostatniej analizie mikroskopowej próbki krwi; u 3 pacjentów nie ukończono parazytologicznej analizy krwi. U wszystkich pacjentów uzyskano wyleczenie kliniczne.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Profile farmakokinetyczne artemimolu i piperachiny oceniano na modelach zwierzęcych oraz w różnych populacjach ludzkich (zdrowi ochotnicy, dorośli pacjenci oraz dzieci i młodzież).

Wchłanianie

Artemimol jest bardzo szybko wchłaniany z przewodu pokarmowego, T_{max} wynosił około 1-2 h po podaniu jednorazowym oraz wielokrotnym. U pacjentów, średnia wartość C_{max} (CV%) i AUC_{INF} dla artemimolu (obserwowana po pierwszej dawce produktu Eurartesim) wynosiła odpowiednio 752 (47%) ng/ml i 2 002 (45%) ng/ml*h.

Biodostępność artemimolu była większa u pacjentów z malarią niż u zdrowych ochotników. Prawdopodobnie, dlatego, że malaria *per se* wpływa na farmakokinetykę artemimolu. Może to odzwierciedlać związane z malarią zaburzenia czynności wątroby, powodujące zwiększenie biodostępności artemimolu (zmniejszenie efektu pierwszego przejścia), bez wpływu na pozorny okres półtrwania w fazie eliminacji, który ograniczony jest szybkością wchłaniania. U zdrowych ochotników płci męskiej, na czczo średnie wartości C_{max} i AUC_{INF} dla artemimolu mieściły się odpowiednio w zakresie 180-252 ng/ml i 516-684 ng/ml*h.

Ekspozycja ogólnoustrojowa na artemimol po podaniu ostatniej dawki produktu Eurartesim była nieco mniejsza (mniejsza do 15% niż po pierwszej dawce). Stwierdzono, że parametry farmakokinetyczne artemimolu były podobne u zdrowych ochotników rasy azjatyckiej i kaukaskiej. Ekspozycja ogólnoustrojowa na artemimol w ostatnim dniu leczenia była większa u kobiet niż u mężczyzn, a różnica wynosiła do 30%.

U zdrowych ochotników, ekspozycja na artemimol zwiększała się o 43%, jeżeli produkt leczniczy podawano jednocześnie z wysokotłuszczowym/wysokokalorycznym posiłkiem

Piperachina, cząsteczka o dużej lipofilności, jest powoli wchłaniana z przewodu pokarmowego. U ludzi T_{max} piperachiny wynosi około 5 godzin po jednorazowym i wielokrotnym podaniu. U pacjentów, średnia wartość C_{max} (CV%) i AUC_{0-24} (obserwowana po pierwszej dawce produktu Eurartesim) wynosiła odpowiednio 179 (62%) ng/ml i 1 679 (47%) ng/ml*h. Z powodu wolnego wydalania, piperachina kumuluje się w osoczu po podaniu dawek wielokrotnych, a współczynnik kumulacji wynosi około 3. Stwierdzono, że parametry farmakokinetyczne piperachiny były podobne u zdrowych ochotników rasy azjatyckiej i kaukaskiej. Z drugiej strony, maksymalne stężenie piperachiny w osoczu w ostatnim dniu podawania zdrowym ochotnikom produktu leczniczego Eurartesim, było większe u kobiet niż u mężczyzn, a różnica wynosiła od 30 do 50%.

U zdrowych ochotników, ekspozycja na piperachinę zwiększa się około trzykrotnie, jeżeli podawana jest jednocześnie z wysokotłuszczowym/wysokokalorycznym posiłkiem. Temu efektowi farmakokinetycznemu towarzyszy zwiększony wpływ na wydłużenie odstępu QT. Dlatego produkt Eurartesim należy przyjmować popijając wodą na nie mniej niż 3 godziny po spożyciu ostatniego posiłku oraz nie należy spożywać żadnych posiłków w okresie 3 godzin po podaniu każdej z dawek (patrz punkt 4.2).

Dystrybucja

Zarówno piperachina, jak i artemimol wiążą się w dużym stopniu z białkami ludzkiego osocza: w badaniach *in vitro* wiązanie z białkami osocza wynosiło 44 - 93% dla artemimolu i >99% dla piperachiny. Ponadto, z badań *in vitro* i *in vivo*, przeprowadzanych na zwierzętach, wynika, że piperachina i artemimol wykazują tendencję do kumulacji w erytrocytach.

Z obserwacji wynika, że artemimol ma małą objętość dystrybucji u ludzi (0,8 l/kg; CV 35,5%). Parametry farmakokinetyczne, jakie wyznaczono dla piperachiny u ludzi wskazują, że ta substancja czynna ma dużą objętość dystrybucji (730 l/kg; CV 37,5%).

Metabolizm

Artemimol jest przekształcany głównie w α -artemimol- β -glukuronid (α -artemimol-G). Badania na ludzkich mikrosomach wątrobowych wykazały, że artemimol był metabolizowany przez UDP-glukuronozylotransferazę (UGT1A9 oraz UGT2B7) do α -artemimolu-G, bez pośrednictwa cytochromu P450. Badania *in vitro* dotyczące interakcji z innymi produktami leczniczymi wykazały, że artemimol jest inhibitorem CYP1A2, dlatego może on zwiększać stężenie substratów CYP1A2 w osoczu (patrz punkt 4.5).

Badania metabolizmu *in vitro* wykazały, że piperachina jest metabolizowana przez ludzkie hepatocyty (po 2 godzinach inkubacji w temperaturze 37°C pozostaje około 85% piperachiny). Piperachina była głównie metabolizowana przez CYP3A4 i w mniejszym stopniu przez CYP2C9 oraz CYP2C19. Ustalono, że piperachina jest inhibitorem CYP3A4 (również w sposób zależny od czasu) oraz, w mniejszym stopniu CYP2C19, podczas gdy pobudza ona aktywność CYP2E1.

Podczas inkubacji piperachiny razem z artemimolem nie odnotowano wpływu na profil metaboliczny piperachiny w ludzkich hepatocytach. Głównymi metabolitami piperachiny są: produkt rozpadu kwasu karboksylowego oraz produkt powstały na drodze mono-N-oksydacji.

W badaniach u ludzi wykazano, że piperachina jest łagodnym inhibitorem CYP3A4, natomiast silne inhibitory CYP3A4 powodują łagodne zahamowanie metabolizmu piperachiny (patrz punkt 4.5).

Eliminacja

Okres półtrwania artemimolu w fazie eliminacji wynosi około 1 h. Średnia wartość klirensu po podaniu doustnym u dorosłych pacjentów z malarią wynosiła 1,34 l/h/kg. Średnia wartość klirensu po podaniu doustnym była nieznacznie większa u dzieci, jednak różnica była niewielka (<20%). Arteminol eliminowany jest na drodze przemian metabolicznych (głównie sprzężanie z kwasem glukuronowym). Stwierdzono, że klirens artemimolu jest nieznacznie mniejszy u kobiet niż u mężczyzn, zdrowych ochotników uczestniczących w badaniu. Dane dotyczące wydalania artemimolu u ludzi są niewystarczające. W literaturze istnieją jednak doniesienia, że w przypadku pochodnych artemizyny, wydalanie substancji czynnej w postaci niezmienionej w moczu i kale u ludzi jest znikome.

Okres półtrwania piperachiny w fazie eliminacji wynosi około 22 doby u dorosłych pacjentów i około 20 dób u dzieci i młodzieży. Średnia wartość klirensu po podaniu doustnym u dorosłych pacjentów z malarią wynosiła 2,09 l/h/kg, podczas gdy u dzieci i młodzieży chorych na malarię 2,43 l/h/kg. Ze względu na długi okres półtrwania, piperachina kumuluje się po podaniu wielokrotnym.

Badania na zwierzętach wykazały, że znakowana radioizotopem piperachina jest wydalana z żółcią, podczas gdy wydalanie z moczem jest znikome.

Parametry farmakokinetyczne w szczególnych grupach pacjentów

Nie przeprowadzono specjalnych badań farmakokinetycznych u pacjentów z niewydolnością wątroby lub nerek ani u pacjentów w podeszłym wieku.

W badaniu farmakokinetycznych u dzieci i młodzieży, na podstawie bardzo ograniczonej liczby pobieranych próbek, obserwowano niewielkie różnice w parametrach farmakokinetycznych artemimolu pomiędzy populacją dzieci i młodzieży, a populacją dorosłych. Średni klirens (1,45 l/h/kg) był nieznacznie większy u dzieci i młodzieży niż u dorosłych pacjentów (1,34 l/h/kg), podczas gdy średnia objętość dystrybucji u dzieci i młodzieży (0,705 l/kg) była mniejsza niż u dorosłych (0,801 l/kg).

Takie same porównanie wykazało, że stała szybkości wchłaniania oraz końcowy okres półtrwania piperachiny u dzieci były przeważnie podobne jak u dorosłych. Natomiast pozorny klirens był większy (1,30 vs 1,14 l/h/kg), a pozorna całkowita objętość dystrybucji była mniejsza u dzieci i młodzieży (623 vs 730 l/kg).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność ogólna

Dane literaturowe dotyczące toksyczności przewlekłej piperachiny u psów i małp wskazują na hepatotoksyczność oraz niewielkie, przemijające zmniejszenie całkowitej liczby leukocytów i neutrofilii.

Najistotniejsze wnioski z nieklinicznych danych o bezpieczeństwie po podaniu wielokrotnym, dotyczą korelacji pomiędzy infiltracją makrofagów z zasadochłonnymi ziarnistościami w cytoplazmie, a fosfolipidozą i zmianami zwyrodnieniowymi wielu narządów i tkanek. Te działania niepożądane występowały u zwierząt po narażeniu podobnym do występującego w warunkach klinicznych, i mogą mieć one znaczenie w praktyce klinicznej. Nie wiadomo, czy tego typu działania toksyczne są odwracalne.

W badaniach *in vitro* i *in vivo*, arteminol i piperachina nie wykazywały właściwości genotoksycznych/klastogennych.

Nie przeprowadzono badań działania rakotwórczego.

Arteminol powoduje obumieranie płodów i wywołuje wady rozwojowe u szczurów i królików.

Piperachina nie powodowała wad rozwojowych u szczurów i królików. W badaniu przeprowadzonym w okresie okołoporodowym i poporodowym (segment III) przeprowadzonym na samicach szczurów otrzymujących dawkę 80 mg/kg, u niektórych zwierząt poród był opóźniony, co zwiększało śmiertelność noworodków. U samic, u których poród przebiegał prawidłowo, rozwój, zachowanie oraz wzrost potomstwa, które przeżyło, były prawidłowe, zarówno po ekspozycji *in utero*, jak i poprzez mleko.

Nie przeprowadzono badań toksyczności reprodukcyjnej dla skojarzenia arteminolu i piperachiny.

Toksyczność dotycząca ośrodkowego układu nerwowego (OUN)

Istnieje prawdopodobieństwo działania neurotoksycznego pochodnych artemizyniny u człowieka i zwierząt, które to działanie jest silnie zależne od dawki, drogi podania oraz od różnych proleków arteminolu. U ludzi, potencjalne działanie neurotoksyczne podanego doustnie arteminolu można uznać za bardzo mało prawdopodobne, biorąc pod uwagę szybki klirens arteminolu oraz krótki czas ekspozycji (3 dni terapii pacjentów z malarią). Nie wykazano, że arteminol powoduje zmiany w jądrach mózgowia szczurów i psów, nawet w dawce śmiertelnej.

Toksyczność sercowo-naczyniowa

Wpływ na ciśnienie krwi oraz na długość odstępu PR i zespołu QRS obserwowano jedynie dla dużych dawek piperachiny. Najistotniejsze potencjalne oddziaływanie na serce dotyczy przewodnictwa sercowego.

W teście blokowania kanału hERG, IC₅₀ wynosiło 0,15 μmol dla piperachiny oraz 7,7 μmol dla arteminolu. Skojarzenie arteminolu i piperachiny nie powodowało silniejszego blokowania kanału hERG niż pojedyncze cząsteczki.

Fototoksyczność

Nie ma ryzyka działania fototoksycznego arteminolu, ponieważ arteminol nie absorbuje światła w zakresie długości fal 290 – 700 nm.

Maksimum absorpcji piperachiny wynosi 352 nm. Ponieważ piperachina znajduje się w skórze (około 9% u szczura nieubarwionego i jedynie 3% u szczura ubarwionego), lekkie reakcje fototoksyczne (obrzęk i rumień) obserwowano po 24 godzinach po podaniu doustnym piperachiny myszom eksponowanym na promieniowanie UV.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Skrobia żelowana

Dekstryna

Hypromeloza (E464)

Kroskarmeloza sodowa

Magnezu stearynian (E572)

Otoczka

Hypromeloza (E464)

Tytanu dwutlenek (E171)

Makrogol 400

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30 C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tabletki Eurartesim pakowane są w blistry PVC/PVDC/Aluminium, zawierające 3, 6, 9, 12, 270 lub 300 tabletek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Alfasigma S.p.A

Via Ragazzi del '99, n. 5

40133 Bologna

Włochy

Tel: +39 051 6489602

Faks: +39 051 388689

Email: antonietta.pazardjiklian@alfasigma.com

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/716/001

EU/1/11/716/002

EU/1/11/716/003

EU/1/11/716/004

EU/1/11/716/006

EU/1/11/716/007

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27 października 2011

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 09 września 2016

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Jeśli daty przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP są zbliżone, raporty należy złożyć w tym samym czasie.

- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Podmiot odpowiedzialny powinien dopilnować, aby wszystkim lekarzom, dla których zakłada się, że będą przepisywać lub stosować produkt Eurartesim, dostarczyć zestaw edukacyjny dla wykwalifikowanych pracowników służby zdrowia zawierający:

- Charakterystykę Produktu Leczniczego
- Ulotkę dla pacjenta
- Ulotkę dla lekarza zawierającą Przeciwwskazania dotyczące Warunków Stosowania oraz wykaz Leków Przeciwwskazanych do jednoczesnego stosowania

Ulotka dla lekarza powinna zawierać następujące kluczowe informacje:

- Produkt Eurartesim może powodować wydłużenie odstępu QTc, co może prowadzić do wystąpienia potencjalnie śmiertelnych zaburzeń rytmu serca.
- Wchłanianie piperachiny zwiększa się w obecności pokarmu, dlatego w celu zmniejszenia ryzyka wydłużenia odstępu QTc, należy pouczyć pacjentów, aby przyjmowali tabletki z wodą, poza posiłkami, na nie mniej niż 3 godziny po spożyciu ostatniego posiłku. Nie należy spożywać żadnych posiłków w ciągu 3 godzin po podaniu każdej z dawek.
- Produkt Eurartesim jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężką postacią malarii zgodnie z definicją WHO, u pacjentów z jakimkolwiek stanem chorobowym, o którym wiadomo, że może powodować wydłużenie odstępu QTc oraz u pacjentów przyjmujących produkty lecznicze, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QTc.
- Zalecenia dotyczące monitorowania elektrokardiograficznego (EKG).
- Zakres i stosowanie Przeciwwskazań dotyczących Warunków Stosowania oraz wykaz Leków Przeciwwskazanych do jednoczesnego stosowania.
- Ze względu na potencjalne ryzyko działania teratogennego produktu Eurartesim nie należy stosować w pierwszym trymestrze ciąży, w sytuacjach, kiedy dostępne są inne, odpowiednie i skuteczne leki przeciwmalaryczne.
- Informacja o konieczności pouczenia pacjenta o istotnym ryzyku wynikającym ze stosowania produktu leczniczego Eurartesim oraz środkach ostrożności, które należy powziąć w trakcie stosowania tego produktu leczniczego.
- Informacja o konieczności poinformowania pacjentów, że powinni skontaktować się z lekarzem prowadzącym w przypadku wystąpienia działań niepożądanych oraz o konieczności zgłaszania podejrzeń wystąpienia działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu Eurartesim przez lekarzy i farmaceutów. Dotyczy to w szczególności działań niepożądanych związanych z wydłużeniem odstępu QT.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKSTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Eurartesim 160 mg/20 mg tabletki powlekane
piperachiny tetrafosforan/artenimol

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletki powlekana zawiera 160 mg piperachiny tetrafosforanu (w postaci czterowodnej) i 20 mg artenimolu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletki powlekane
3 tabletki.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Lek należy przyjąć co najmniej 3 godziny przed lub po posiłku.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/716/005 3 tabletki powlekane

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Eurartesim

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC: {numer} [kod produktu]
SN: {numer} [numer seryjny]
NN: {numer} [krajowy numer refundacyjny lub inny krajowy numer identyfikujący produkt leczniczy]

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Eurartesim 160 mg/20 mg tabletki
piperachiny tetrafosforan/artenimol

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Alfasigma S.p.A

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Eurartesim 320 mg/40 mg tabletki powlekane
piperachiny tetrafosforan/artenimol

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletki powlekana zawiera 320 mg piperachiny tetrafosforanu (w postaci czterowodnej) i 40 mg artenimolu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletki powlekane. 3 tabletki
Tabletki powlekane. 6 tabletek
Tabletki powlekane. 9 tabletek
Tabletki powlekane. 12 tabletek
Tabletki powlekane. 270 tabletek
Tabletki powlekane. 300 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Lek należy przyjąć co najmniej 3 godziny przed lub po posiłku.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/716/001 3 tabletki powlekane
EU/1/11/716/002 6 tabletek powlekanych
EU/1/11/716/003 9 tabletek powlekanych
EU/1/11/716/004 12 tabletek powlekanych
EU/1/11/716/006 270 tabletek powlekanych
EU/1/11/716/007 300 tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Eurartesim

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC: {numer} [kod produktu]
SN: {numer} [numer seryjny]
NN: {numer} [krajowy numer refundacyjny lub inny krajowy numer identyfikujący produkt leczniczy]

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Eurartesim 320 mg/40 mg tabletki
piperachiny tetrafosforan/artenimol

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Alfasigma S.p.A

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Eurartesim 160 mg/20 mg tabletki powlekane Piperachiny tetrafosforan/artenimol

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Eurartesim i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem lub podaniem dziecku leku Eurartesim
3. Jak przyjmować lek Eurartesim
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Eurartesim
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest Eurartesim i w jakim celu się go stosuje

Lek Eurartesim zawiera jako substancje czynne: piperachiny tetrafosforan oraz artenimol. Jest on stosowany w leczeniu niepowikłanej malarii, kiedy właściwe jest zastosowanie leku podawanego doustnie.

Malaria jest wywoływana przez zakażenie pasożytem nazywanym *Plasmodium*, rozprzestrzeganym przez ukąszenie zarażonego komara. Występują różne rodzaje pasożyta *Plasmodium*. Lek Eurartesim zabija pasożyta *Plasmodium falciparum*.

Lek może być przyjmowany przez dorosłych, młodzież, dzieci i niemowlęta w wieku powyżej 6 miesięcy i masie ciała 5 kilogramów lub więcej.

2. Informacje ważne przed przyjęciem lub podaniem dziecku leku Eurartesim

Kiedy nie przyjmować leku Eurartesim:

- jeśli pacjent dorosły lub dziecko ma uczulenie na substancje czynne, piperachiny tetrafosforan lub artenimol, lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- jeśli u pacjenta dorosłego lub dziecka występuje ciężka postać malarii, która zaatakowała części ciała, takie jak mózg, płuca lub nerki;
- jeśli u pacjenta dorosłego lub dziecka występuje schorzenie serca, takie jak zmiany rytmu lub częstotści bicia serca lub choroba serca;
- jeśli którykolwiek z członków rodziny (rodziców, dziadków, braci lub sióstr) nagle zmarł na skutek problemów z sercem lub urodził się z zaburzeniami serca;
- jeśli u pacjenta występują zmiany stężeń soli w organizmie (brak równowagi elektrolitowej);
- jeśli pacjent dorosły lub dziecko przyjmuje inne leki, które mogą mieć wpływ na rytm serca, takie jak:

- chinidyna, dyzopiramid, prokainamid, amiodaron, dofetylid, ibutyliid, hydrochinidyna lub sotalol;
- leki stosowane w leczeniu depresji, takie jak amitryptylina, fluoksetyna lub sertralina;
- leki stosowane w leczeniu zaburzeń psychicznych, takie jak fenotiazyny, sertyndol, sultopryd, chlorpromazyna, haloperydol, mezorydazyna, pimozyd lub tiorydazyna;
- leki stosowane w leczeniu zakażeń. Należą do nich: niektóre rodzaje leków stosowanych w leczeniu zakażeń bakteryjnych (makrolidy [takie jak erytromycyna lub klarytromycyna] i fluorochinolony [takie jak moksyflokscyna i sparflokscyna]) lub zakażeń grzybiczych (w tym flukonazol i imidazol), jak również pentamidyna (stosowana w leczeniu szczególnych rodzajów zapalenia płuc) oraz sakwinawir (w leczeniu zakażeń HIV);
- leki przeciwhistaminowe stosowane w leczeniu alergii lub stanów zapalnych, takie jak terfenadyna, astemizol lub mizolastyna;
- niektóre leki stosowane w leczeniu dolegliwości żołądkowych, takie jak cyzapryd, domperidon lub droperydol;
- inne leki, takie jak alkaloidy Vinca i arsenu trójtlenek (stosowany w leczeniu niektórych rodzajów nowotworów), beprydyl (stosowany w leczeniu dławicy piersiowej), difemanil (stosowany w leczeniu zaburzeń żołądka), lewometadyl i metadon (stosowane w leczeniu uzależnienia lekowego) oraz probukol (stosowany w leczeniu dużych stężeń cholesterolu we krwi).
- jeśli pacjent dorosły lub dziecko w ostatnim okresie (na przykład w okresie około jednego miesiąca) było leczone na malarię niektórymi lekami lub przyjmowało niektóre leki w celu zapobiegania malarii. Do leków tych należą: meflochina, halofantryna, lumefantryna, chlorochina lub chinina.

Jeśli którykolwiek z punktów powyżej dotyczy pacjenta dorosłego lub dziecka, lub w razie wątpliwości, należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą przed przyjęciem lub podaniem leku Eurartesim.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Eurartesim należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą, jeśli:

- u pacjenta dorosłego lub dziecka występują problemy z wątrobą lub nerkami;
- u pacjenta dorosłego lub dziecka występuje zakażenie malarią spowodowane pasożytem innym niż *Plasmodium falciparum*;
- pacjent przyjmuje lub przyjmował jakiegokolwiek inne leki w celu leczenia malarii (inne niż te wymienione powyżej);
- pacjentka jest w pierwszym trymestrze ciąży lub karmi piersią (patrz poniżej);
- lek będzie stosowany przez kobietę lub dziewczynkę, pacjent jest w podeszłym wieku (powyżej 65 lat) lub wymiotuje;
- pacjent dorosły lub dziecko przyjmuje niektóre inne leki, które mogą powodować interakcje metaboliczne. Przykłady wymienione są w punkcie „Lek Eurartesim a inne leki”;
- po leczeniu lekiem Eurartesim nawroty malarii będą się powtarzać lub malaria nie zostanie wyleczona, lekarz może przepisać inny lek.

W razie wątpliwości związanych z którąkolwiek z powyżej wymienionych sytuacji, należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Dzieci

Nie należy podawać tego leku niemowlętom w wieku poniżej 6 miesięcy lub o masie ciała poniżej 5 kg.

Lek Eurartesim a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio lekach, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Niektóre leki mogą wpływać na sposób działania leku Eurartesim. Lekarz może zdecydować, że lek Eurartesim nie jest odpowiedni lub że potrzebne są dodatkowe badania w trakcie przyjmowania przez dorosłego lub

dziecko leków, które mogą powodować interakcje. Przykłady znajdują się poniżej (jednakże jest również wiele innych):

- niektóre leki stosowane w leczeniu dużego stężenia cholesterolu we krwi (takie jak atorwastatyna, lowastatyna, symwastatyna);
- leki stosowane w leczeniu nadciśnienia tętniczego i problemów z sercem (takie jak diltiazem, nifedypina, nitrendypina, werapamil, felodypina, amlodypina);
- niektóre leki stosowane w leczeniu zakażenia HIV (leki przeciwretrowirusowe): inhibitory proteazy HIV (takie jak atazanawir, darunawir, indynawir, lopinawir, rytonawir), nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (takie jak efawirenz, newirapina);
- niektóre leki stosowane w leczeniu zakażeń drobnoustrojami (takie jak telitromycyna, ryfampicyna, dapson);
- leki ułatwiające zasypianie: benzodiazepiny (takie jak midazolam, triazolam, diazepam, alprazolam), zaleplon, zolpidem;
- leki stosowane w zapobieganiu lub leczeniu napadów padaczkowych: barbiturany (takie jak fenobarbital), karbamazepina lub fenytoina;
- leki stosowane po przeszczepie narządu i w chorobach autoimmunologicznych (takie jak cyklosporyna, takrolimus);
- hormony płciowe, w tym te znajdujące się w hormonalnych środkach antykoncepcyjnych (takie jak gestoden, progesteron, estradiol), testosteron;
- glikokortykosteroidy (hydrokortyzon, deksametazon);
- omeprazol (stosowany w leczeniu chorób związanych z nadmiernym wydzielaniem kwasu żołądkowego);
- paracetamol (stosowany w leczeniu bólu i gorączki);
- teofilina (stosowana w celu poprawy przepływu powietrza przez oskrzela);
- nefazodon (stosowany w leczeniu depresji);
- aprepitant (stosowany w leczeniu nudności);
- niektóre gazy (takie jak enfluran, halotan oraz izofluran) stosowane do wywoływania znieczulenia ogólnego.

Stosowanie leku Eurartesim z jedzeniem i pićciem

Lek Eurartesim tabletki należy przyjmować wyłącznie z wodą.

Leku Eurartesim nie należy przyjmować z sokiem grapefruitowym ze względu na możliwość interakcji.

Ciąża i karmienie piersią

Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjentka jest w pierwszym trymestrze ciąży, przypuszcza że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko bądź karmi piersią. Na podstawie danych dotyczących zwierząt przypuszcza się, że lek Eurartesim stosowany w pierwszych trzech miesiącach ciąży może być szkodliwy dla nienarodzonego dziecka. Dlatego leku Eurartesim nie wolno stosować w pierwszym trymestrze ciąży, jeśli lekarz może podać alternatywny lek. Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę w ciągu jednego miesiąca od przyjęcia leku Eurartesim, należy poinformować o tym lekarza. Stosowanie leku u kobiet w drugim i trzecim trymestrze ciąży nie wiązało się z żadnym szkodliwym wpływem na nienarodzone dziecko. Jeśli lek Eurartesim jest bardziej odpowiedni dla kobiety w okresie ciąży niż inne terapie skojarzone z zastosowaniem pochodnych artemizyniny, w przypadku których istnieje większe doświadczenie, czy też skojarzenie sulfadoksyny i pirymetaminy, lek Eurartesim można stosować w drugim i trzecim trymestrze ciąży.

Nie należy karmić piersią dziecka podczas przyjmowania tego leku, ponieważ może on przeniknąć do organizmu dziecka z mlekiem matki.

Jeśli przyjmowane są suplementy kwasu foliowego w celu zapobiegania możliwym wadom wrodzonym cewy nerwowej, przyjmowanie ich może być kontynuowane jednocześnie z lekiem Eurartesim.

Przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku w okresie ciąży lub karmienia piersią należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Po przyjęciu leku Eurartesim, pacjent, u którego ustąpiły objawy choroby, może prowadzić pojazdy lub obsługiwać maszyny.

3. Jak przyjmować lek Eurartesim

Lek Eurartesim należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Lek ten należy przyjmować lub podawać dziecku na pusty żołądek. Należy przyjmować lub podawać dziecku każdą dawkę na nie mniej niż 3 godziny po spożyciu ostatniego posiłku oraz nie należy spożywać żadnych posiłków w ciągu 3 godzin po podaniu każdej z dawek leku Eurartesim. W dowolnym momencie można przyjmować lub podawać dziecku wodę.

Jeżeli tabletki są trudne do przełknięcia, można je pokruszyć i wymieszać z wodą; mieszaninę należy natychmiast wypić.

Cykl leczenia lekiem Eurartesim trwa przez trzy kolejne dni. Każdego dnia należy przyjmować jedną dawkę leku. Należy próbować przyjmować dawkę o mniej więcej tej samej porze każdego z trzech dni.

Dawka dobową zależy od **masy ciała** pacjenta. Lekarz powinien przepisać dawkę, odpowiednią do masy ciała dorosłego lub dziecka, zgodnie z poniższym opisem:

Masa ciała (kg)	Dawka dobową (mg)	Całkowita liczba tabletek na leczenie
5 do mniej niż 7	Półowa tabletki 160 mg/20 mg na dobę	1,5 tabletki
7 do mniej niż 13	Jedna tabletki 160 mg/20 mg na dobę	3 tabletki
13 do mniej niż 24	Jedna tabletki 320 mg/40 mg na dobę	3 tabletki
24 do mniej niż 36	Dwie tabletki 320 mg/40 mg na dobę	6 tabletek
36 do mniej niż 75	Trzy tabletki 320 mg/40 mg na dobę	9 tabletek
>75	Cztery tabletki 320 mg/40 mg na dobę	12 tabletek

Wymioty podczas przyjmowania leku

Jeśli wystąpią w ciągu:

- 30 minut po przyjęciu leku Eurartesim, należy ponownie przyjąć pełną dawkę.
- 31-60 minut, należy ponownie przyjąć połowę dawki.

Jeśli pacjent dorosły lub dziecko zwymiotowało również drugą dawkę, nie należy podawać dorosłemu lub dziecku kolejnej dawki. Należy pilnie skontaktować się z lekarzem, aby otrzymać alternatywne leczenie przeciw malarii.

Przyjmowanie tego leku, jeśli wystąpi nawrót zakażenia malarią

- Jeśli u pacjenta dorosłego lub dziecka wystąpi ponowny napad malarii, drugi cykl leczenia może być podany w ciągu roku, jeśli lekarz uzna, że jest to właściwe leczenie. Dorosły lub dziecko nie może przyjmować więcej niż dwóch cykli leczenia w ciągu roku. W takim przypadku należy porozumieć się z lekarzem. Pacjent dorosły lub dziecko nie może przyjąć drugiego cyklu leczenia w okresie 2 miesięcy po pierwszym cyklu.
- Jeśli zakażenie występuje u pacjenta dorosłego lub dziecka częściej niż dwa razy w roku, lekarz przepisze leczenie alternatywne.

Przyjęcie przez dorosłego lub dziecko większej niż zalecana dawki leku Eurartesim

Jeśli dorosły lub dziecko przyjmie większą niż zalecana dawkę, należy porozumieć się z lekarzem. Lekarz może zalecić specjalne monitorowanie stanu pacjenta dorosłego lub dziecka, ponieważ dawki większe od zalecanych mogą mieć ciężkie, niepożądane działanie na serce (patrz również punkt 4).

Pominięcie przez dorosłego lub dziecko przyjęcia leku Eurartesim

W przypadku pominięcia przez dorosłego lub dziecko przyjęcia o właściwej porze drugiej dawki leku Eurartesim, należy ją przyjąć (lub podać) jak najszybciej po przypomnieniu sobie o tym. Następnie należy przyjąć trzecią (ostatnią) dawkę na około 24 godziny od podania drugiej dawki. W przypadku pominięcia przez dorosłego lub dziecko przyjęcia o właściwej porze trzeciej (ostatniej) dawki, należy ją przyjąć (lub podać) jak najszybciej po przypomnieniu sobie o tym. Nigdy nie należy przyjmować więcej niż jednej dawki tego samego dnia w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Przerwanie przez dorosłego lub dziecko przyjmowania leku Eurartesim

Aby lek działał skutecznie, dorosły lub dziecko powinien przyjmować tabletki zgodnie z zaleceniami i ukończyć 3-dniowy cykl leczenia. Jeśli dziecko lub dorosły nie jest w stanie spełnić tych warunków, należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Większość działań niepożądanych nie jest ciężka i zazwyczaj ustępuje w trakcie kilku dni lub tygodni po leczeniu.

Jeżeli u dorosłego lub dziecka wystąpi wysypka, opuchnięcie twarzy, ust, języka lub gardła z trudnościami w przełykaniu lub oddychaniu, mogą to być objawy reakcji alergicznej. Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub udać się na izbę przyjęć najbliższego szpitala zabierając ze sobą tę ulotkę.

W trakcie przyjmowania leku Eurartesim i przez kilka dni od przyjęcia ostatniej dawki u pacjentów może wystąpić zaburzenie serca nazywane wydłużeniem odstępu QT. Może to powodować zagrażające życiu zaburzenia rytmu serca.

Lekarz może wykonać zapis czynności elektrycznej serca (elektrokardiogram, EKG) w trakcie leczenia dorosłego lub dziecka i po podaniu ostatniej dawki. Lekarz poinformuje, kiedy taki zapis zostanie wykonany.

Jeśli u dorosłego lub dziecka wystąpi jakakolwiek różnica w rytmie jego serca lub ma objawy (takie jak kołatanie serca lub nieregularne bicie serca), należy tak szybko jak to możliwe skontaktować się z lekarzem przed podaniem kolejnej dawki.

Czasami po leczeniu przeciwmalarycznym może wystąpić problem z czerwonymi krwinkami, czyli tak zwana niedokrwistość hemolityczna. W przypadku zauważenia jednego lub więcej z następujących objawów po leczeniu produktem Eurartesim należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem: błądź skóry, ogólne osłabienie, ból głowy, duszności i przyspieszona akcja serca, zwłaszcza przy wysiłku fizycznym, dezorientacja, zawroty głowy lub ciemne zabarwienie moczu.

Działania niepożądane u dorosłych

Często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 osoby na 10)

Niedokrwistość, ból głowy, zaburzenia rytmu serca (zmiany w EKG lub zauważenie wyjątkowo szybkiego bicia serca lub kołatania serca), gorączka, ogólne osłabienie.

Niezbyt często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 osoby na 100)

Grypa, zakażenie dróg oddechowych, słaby apetyt lub brak apetytu, zawroty głowy, drgawki (napady), nieregularna lub wolna praca serca, kaszel, wymioty, ból brzucha, biegunka, nudności, zapalenie lub powiększenie wątroby, nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby, świąd, ból mięśni lub stawów.

Działania niepożądane u dzieci

Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 osoby na 10)

Grypa, kaszel, gorączka.

Często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 osoby na 10)

Zakażenie dróg oddechowych, zakażenie ucha, niedokrwistość, nieprawidłowości dotyczące różnych rodzajów komórek krwi (białych krwinek i płytek krwi), słaby apetyt lub brak apetytu, zakażenie oka, zaburzenia rytmu serca (zmiany jak u dorosłych, zmiany w EKG), ból brzucha, wymioty, biegunka, stany zapalne skóry, wysypka, ogólne osłabienie.

Niezbyt często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 osoby na 100)

Nieprawidłowości czerwonych krwinek, zbyt duża liczba płytek krwi, powiększenie niektórych narządów (takich jak wątroba lub śledziona), powiększone węzły chłonne, drgawki, ból głowy, nieprawidłowe dźwięki serca (słyszane przez lekarza przy użyciu stetoskopu), krwawienie z nosa, wodnista wydzielina z nosa, nudności, zapalenie jamy ustnej, zapalenie lub powiększenie wątroby, żółtaczka, nieprawidłowe wyniki wykonanych z krwi badań czynności wątroby, świąd i zapalenie skóry, ból stawów.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłoszeniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Eurartesim

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku po: Termin ważności (EXP). Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się, że blister jest otwarty.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Eurartesim

Substancjami czynnymi leku są piperachiny tetrafosforan i artemimol.

Każda tabletkowa powlekana zawiera 160 mg piperachiny tetrafosforanu (w postaci czterowodnej) i 20 mg artemimolu.

Pozostałe składniki to:

Rdzeń tabletki: skrobia żelowana, dekstryna, hypromeloza (E464), kroskarmeloza sodowa, magnezu stearynian (E572).

Otoczka: hypromeloza, tytanu dwutlenek (E171), makrogol 400.

Jak wygląda lek Eurartesim i co zawiera opakowanie

Lek Eurartesim to białe tabletki powlekane, wytłoczone i z linią podziału pośrodku.

Tabletki 160 mg/20 mg na jednej ze stron mają litery 'S' i 'T' i dostępne są w blistrach zawierających 3 tabletki.

Podmiot odpowiedzialny

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

Tel: +39 051 6489602
Faks: +39 051 388689
Email: antonia.pazardjiklian@alfasigma.com

Wytwórca

Alfasigma S.p.A.
Via Pontina km. 30,400
00071 Pomezia (Rzym)
Włochy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

Luxembourg/Luxemburg

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

Nederland

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

España

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

France

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

Deutschland

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

Portugal

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

Ελλάδα

A VPharma International A.E.

Τηλ: +30 210-6194170

info@avipharma.gr

Italy

Alfasigma S.p.A.

Tel: +39051 6489602

antionetta.pazardjikian@alfasigma.com

Κύπρος

ISANGEN PHARMA CYPRUS LTD

Τηλ: +357 24-638833,

info@isangenpharma.com.cy

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

Alfasigma S.p.A.

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

Тел/Тел/Тlf/Сíми/Рuh: +39 051 6489602

alfasigmaspa@legalmail.it

Data ostatniej aktualizacji ulotki: miesiąc RRRR

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Eurartesim 320 mg/40 mg tabletki powlekane Piperachiny tetrafosforan/artenimol

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Eurartesim i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem lub podaniem dziecku leku Eurartesim
3. Jak przyjmować lek Eurartesim
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Eurartesim
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest Eurartesim i w jakim celu się go stosuje

Lek Eurartesim zawiera jako substancje czynne: piperachiny tetrafosforan oraz artenimol. Jest on stosowany w leczeniu niepowikłanej malarii, kiedy właściwe jest zastosowanie leku podawanego doustnie.

Malaria jest wywoływana przez zakażenie pasożytem nazywanym *Plasmodium*, rozprzestrzeganym przez ukąszenie zarażonego komara. Występują różne rodzaje pasożyta *Plasmodium*. Lek Eurartesim zabija pasożyta *Plasmodium falciparum*.

Lek może być przyjmowany przez dorosłych, młodzież, dzieci i niemowlęta w wieku powyżej 6 miesięcy i masie ciała 5 kilogramów lub więcej.

2. Informacje ważne przed przyjęciem lub podaniem dziecku leku Eurartesim

Kiedy nie przyjmować leku Eurartesim:

- jeśli pacjent dorosły lub dziecko ma uczulenie na substancje czynne, piperachiny tetrafosforan lub artenimol, lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- jeśli u pacjenta dorosłego lub dziecka występuje ciężka postać malarii, która zaatakowała części ciała, takie jak mózg, płuca lub nerki;
- jeśli u pacjenta dorosłego lub dziecka występuje schorzenie serca, takie jak zmiany rytmu lub częstotści bicia serca lub choroba serca;
- jeśli którykolwiek z członków rodziny (rodziców, dziadków, braci lub sióstr) nagle zmarł na skutek problemów z sercem lub urodził się z zaburzeniami serca;
- jeśli u pacjenta występują zmiany stężeń soli w organizmie (brak równowagi elektrolitowej);
- jeśli pacjent dorosły lub dziecko przyjmuje inne leki, które mogą mieć wpływ na rytm serca, takie jak:

- chinidyna, dyzopiramid, prokainamid, amiodaron, dofetylid, ibutyliid, hydrochinidyna lub sotalol;
- leki stosowane w leczeniu depresji, takie jak amitryptylina, fluoksetyna lub sertralina;
- leki stosowane w leczeniu zaburzeń psychicznych, takie jak fenotiazyny, sertyndol, sultopryd, chlorpromazyna, haloperydol, mezorydazyna, pimozyd lub tiorydazyna;
- leki stosowane w leczeniu zakażeń. Należą do nich: niektóre rodzaje leków stosowanych w leczeniu zakażeń bakteryjnych (makrolidy [takie jak erytromycyna lub klarytromycyna] i fluorochinolony [takie jak moksyflokscyna i sparflokscyna]) lub zakażeń grzybiczych (w tym flukonazol i imidazol), jak również pentamidyna (stosowana w leczeniu szczególnych rodzajów zapalenia płuc) oraz sakwinawir (w leczeniu zakażeń HIV);
- leki przeciwhistaminowe stosowane w leczeniu alergii lub stanów zapalnych, takie jak terfenadyna, astemizol lub mizolastyna;
- niektóre leki stosowane w leczeniu dolegliwości żołądkowych, takie jak cyzapryd, domperidon lub droperydol;
- inne leki, takie jak alkaloidy Vinca i arsenu trójtlenek (stosowany w leczeniu niektórych rodzajów nowotworów), beprydyl (stosowany w leczeniu dławicy piersiowej), difemanil (stosowany w leczeniu zaburzeń żołądka), lewometadyl i metadon (stosowane w leczeniu uzależnienia lekowego) oraz probukol (stosowany w leczeniu dużych stężeń cholesterolu we krwi).
- jeśli pacjent dorosły lub dziecko w ostatnim okresie (na przykład w okresie około jednego miesiąca) było leczone na malarię niektórymi lekami lub przyjmowało niektóre leki w celu zapobiegania malarii. Do leków tych należą: meflochina, halofantryna, lumefantryna, chlorochina lub chinina.

Jeśli którykolwiek z punktów powyżej dotyczy pacjenta dorosłego lub dziecka, lub w razie wątpliwości, należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą przed przyjęciem lub podaniem leku Eurartesim.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Eurartesim należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą, jeśli:

- u pacjenta dorosłego lub dziecka występują problemy z wątrobą lub nerkami;
- u pacjenta dorosłego lub dziecka występuje zakażenie malarią spowodowane pasożytem innym niż *Plasmodium falciparum*;
- pacjent przyjmuje lub przyjmował jakiegokolwiek inne leki w celu leczenia malarii (inne niż te wymienione powyżej);
- pacjentka jest w pierwszym trymestrze ciąży lub karmi piersią (patrz poniżej);
- lek będzie stosowany przez kobietę lub dziewczynkę, pacjent jest w podeszłym wieku (powyżej 65 lat) lub wymiotuje;
- pacjent dorosły lub dziecko przyjmuje niektóre inne leki, które mogą powodować interakcje metaboliczne. Przykłady wymienione są w punkcie „Lek Eurartesim a inne leki”;
- po leczeniu lekiem Eurartesim nawroty malarii będą się powtarzać lub malaria nie zostanie wyleczona, lekarz może przepisać inny lek.

W razie wątpliwości związanych z którąkolwiek z powyżej wymienionych sytuacji, należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Dzieci

Nie należy podawać tego leku niemowlętom w wieku poniżej 6 miesięcy lub o masie ciała poniżej 5 kg.

Lek Eurartesim a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio lekach, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Niektóre leki mogą wpływać na sposób działania leku Eurartesim. Lekarz może zdecydować, że lek Eurartesim nie jest odpowiedni lub że potrzebne są dodatkowe badania w trakcie przyjmowania przez dorosłego lub

dziecko leków, które mogą powodować interakcje. Przykłady znajdują się poniżej (jednakże jest również wiele innych):

- niektóre leki stosowane w leczeniu dużego stężenia cholesterolu we krwi (takie jak atorwastatyna, lowastatyna, symwastatyna);
- leki stosowane w leczeniu nadciśnienia tętniczego i problemów z sercem (takie jak diltiazem, nifedypina, nitrendypina, werapamil, felodypina, amlodypina);
- niektóre leki stosowane w leczeniu zakażenia HIV (leki przeciwretrowirusowe): inhibitory proteazy HIV (takie jak atazanawir, darunawir, indynawir, lopinawir, rytonawir), nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (takie jak efawirenz, newirapina);
- niektóre leki stosowane w leczeniu zakażeń drobnoustrojami (takie jak telitromycyna, ryfampicyna, dapson);
- leki ułatwiające zasypianie: benzodiazepiny (takie jak midazolam, triazolam, diazepam, alprazolam), zaleplon, zolpidem;
- leki stosowane w zapobieganiu lub leczeniu napadów padaczkowych: barbiturany (takie jak fenobarbital), karbamazepina lub fenytoina;
- leki stosowane po przeszczepie narządu i w chorobach autoimmunologicznych (takie jak cyklosporyna, takrolimus);
- hormony płciowe, w tym te znajdujące się w hormonalnych środkach antykoncepcyjnych (takie jak gestoden, progesteron, estradiol), testosteron;
- glikokortykosteroidy (hydrokortyzon, deksametazon);
- omeprazol (stosowany w leczeniu chorób związanych z nadmiernym wydzielaniem kwasu żołądkowego);
- paracetamol (stosowany w leczeniu bólu i gorączki);
- teofilina (stosowana w celu poprawy przepływu powietrza przez oskrzela);
- nefazodon (stosowany w leczeniu depresji);
- aprepitant (stosowany w leczeniu nudności);
- niektóre gazy (takie jak enfluran, halotan oraz izofluran) stosowane do wywoływania znieczulenia ogólnego.

Stosowanie leku Eurartesim z jedzeniem i piciem

Lek Eurartesim tabletki należy przyjmować wyłącznie z wodą.

Leku Eurartesim nie należy przyjmować z sokiem grapefruitowym ze względu na możliwość interakcji.

Ciąża i karmienie piersią

Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjentka jest w pierwszym trymestrze ciąży, przypuszcza że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko bądź karmi piersią. Na podstawie danych dotyczących zwierząt przypuszcza się, że lek Eurartesim stosowany w pierwszych trzech miesiącach ciąży może być szkodliwy dla nienarodzonego dziecka. Dlatego leku Eurartesim nie wolno stosować w pierwszym trymestrze ciąży, jeśli lekarz może podać alternatywny lek. Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę w ciągu jednego miesiąca od przyjęcia leku Eurartesim, należy poinformować o tym lekarza. Stosowanie leku u kobiet w drugim i trzecim trymestrze ciąży nie wiązało się z żadnym szkodliwym wpływem na nienarodzone dziecko. Jeśli lek Eurartesim jest bardziej odpowiedni dla kobiety w okresie ciąży niż inne terapie skojarzone z zastosowaniem pochodnych artemizyniny, w przypadku których istnieje większe doświadczenie, czy też skojarzenie sulfadoksyny i pirymetaminy, lek Eurartesim można stosować w drugim i trzecim trymestrze ciąży.

Nie należy karmić piersią dziecka podczas przyjmowania tego leku, ponieważ może on przeniknąć do organizmu dziecka z mlekiem matki.

Jeśli przyjmowane są suplementy kwasu foliowego w celu zapobiegania możliwym wadom wrodzonym cewy nerwowej, przyjmowanie ich może być kontynuowane jednocześnie z lekiem Eurartesim.

Przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku w okresie ciąży lub karmienia piersią należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Po przyjęciu leku Eurartesim, pacjent, u którego ustąpiły objawy choroby, może prowadzić pojazdy lub obsługiwać maszyny.

3. Jak przyjmować lek Eurartesim

Lek Eurartesim należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Lek ten należy przyjmować lub podawać dziecku na pusty żołądek. Należy przyjmować lub podawać dziecku każdą dawkę na nie mniej niż 3 godziny po spożyciu ostatniego posiłku oraz nie należy spożywać żadnych posiłków w ciągu 3 godzin po podaniu każdej z dawek leku Eurartesim. W dowolnym momencie można przyjmować lub podawać dziecku wodę.

Jeżeli tabletki są trudne do przełknięcia, można je pokruszyć i wymieszać z wodą; mieszaninę należy natychmiast wypić.

Cykl leczenia lekiem Eurartesim trwa przez trzy kolejne dni. Każdego dnia należy przyjmować jedną dawkę leku. Należy próbować przyjmować dawkę o mniej więcej tej samej porze każdego z trzech dni.

Dawka dobową zależy od **masy ciała** pacjenta. Lekarz powinien przepisać dawkę, odpowiednią do masy ciała dorosłego lub dziecka, zgodnie z poniższym opisem:

Masa ciała (kg)	Dawka dobową (mg)	Całkowita liczba tabletek na leczenie
5 do mniej niż 7	Półowa tabletki 160 mg/20 mg na dobę	1,5 tabletki
7 do mniej niż 13	Jedna tabletki 160 mg/20 mg na dobę	3 tabletki
13 do mniej niż 24	Jedna tabletki 320 mg/40 mg na dobę	3 tabletki
24 do mniej niż 36	Dwie tabletki 320 mg/40 mg na dobę	6 tabletek
36 do mniej niż 75	Trzy tabletki 320 mg/40 mg na dobę	9 tabletek
>75	Cztery tabletki 320 mg/40 mg na dobę	12 tabletek

Wymioty podczas przyjmowania leku

Jeśli wystąpią w ciągu:

- 30 minut po przyjęciu leku Eurartesim, należy ponownie przyjąć pełną dawkę.
- 31-60 minut, należy ponownie przyjąć połowę dawki.

Jeśli pacjent dorosły lub dziecko zwymiotowało również drugą dawkę, nie należy podawać dorosłemu lub dziecku kolejnej dawki. Należy pilnie skontaktować się z lekarzem, aby otrzymać alternatywne leczenie przeciw malarii.

Przyjmowanie tego leku, jeśli wystąpi nawrót zakażenia malarią

- Jeśli u pacjenta dorosłego lub dziecka wystąpi ponowny napad malarii, drugi cykl leczenia może być podany w ciągu roku, jeśli lekarz uzna, że jest to właściwe leczenie. Dorosły lub dziecko nie może przyjmować więcej niż dwóch cykli leczenia w ciągu roku. W takim przypadku należy porozumieć się z lekarzem. Pacjent dorosły lub dziecko nie może przyjąć drugiego cyklu leczenia w okresie 2 miesięcy po pierwszym cyklu.
- Jeśli zakażenie występuje u pacjenta dorosłego lub dziecka częściej niż dwa razy w roku, lekarz przepisze leczenie alternatywne.

Przyjęcie przez dorosłego lub dziecko większej niż zalecana dawki leku Eurartesim

Jeśli dorosły lub dziecko przyjmie większą niż zalecana dawkę, należy porozumieć się z lekarzem. Lekarz może zalecić specjalne monitorowanie stanu pacjenta dorosłego lub dziecka, ponieważ dawki większe od zalecanych mogą mieć ciężkie, niepożądane działanie na serce (patrz również punkt 4).

Pominięcie przez dorosłego lub dziecko przyjęcia leku Eurartesim

W przypadku pominięcia przez dorosłego lub dziecko przyjęcia o właściwej porze drugiej dawki leku Eurartesim, należy ją przyjąć (lub podać) jak najszybciej po przypomnieniu sobie o tym. Następnie należy przyjąć trzecią (ostatnią) dawkę na około 24 godziny od podania drugiej dawki. W przypadku pominięcia przez dorosłego lub dziecko przyjęcia o właściwej porze trzeciej (ostatniej) dawki, należy ją przyjąć (lub podać) jak najszybciej po przypomnieniu sobie o tym. Nigdy nie należy przyjmować więcej niż jednej dawki tego samego dnia w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Przerwanie przez dorosłego lub dziecko przyjmowania leku Eurartesim

Aby lek działał skutecznie, dorosły lub dziecko powinien przyjmować tabletki zgodnie z zaleceniami i ukończyć 3-dniowy cykl leczenia. Jeśli dziecko lub dorosły nie jest w stanie spełnić tych warunków, należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Większość działań niepożądanych nie jest ciężka i zazwyczaj ustępuje w trakcie kilku dni lub tygodni po leczeniu.

Jeżeli u dorosłego lub dziecka wystąpi wysypka, opuchnięcie twarzy, ust, języka lub gardła z trudnościami w przełykaniu lub oddychaniu, mogą to być objawy reakcji alergicznej. Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub udać się na izbę przyjęć najbliższego szpitala zabierając ze sobą tę ulotkę.

W trakcie przyjmowania leku Eurartesim i przez kilka dni od przyjęcia ostatniej dawki u pacjentów może wystąpić zaburzenie serca nazywane wydłużeniem odstępu QT. Może to powodować zagrażające życiu zaburzenia rytmu serca.

Lekarz może wykonać zapis czynności elektrycznej serca (elektrokardiogram, EKG) w trakcie leczenia dorosłego lub dziecka i po podaniu ostatniej dawki. Lekarz poinformuje, kiedy taki zapis zostanie wykonany.

Jeśli u dorosłego lub dziecka wystąpi jakakolwiek różnica w rytmie jego serca lub ma objawy (takie jak kołatanie serca lub nieregularne bicie serca), należy tak szybko jak to możliwe skontaktować się z lekarzem przed podaniem kolejnej dawki.

Czasami po leczeniu przeciwmalarycznym może wystąpić problem z czerwonymi krwinkami, czyli tak zwana niedokrwistość hemolityczna. W przypadku zauważenia jednego lub więcej z następujących objawów po leczeniu produktem Eurartesim należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem: błądliwość skóry, ogólne osłabienie, ból głowy, duszności i przyspieszona akcja serca, zwłaszcza przy wysiłku fizycznym, dezorientacja, zawroty głowy lub ciemne zabarwienie moczu.

Działania niepożądane u dorosłych

Często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 osoby na 10)

Niedokrwistość, ból głowy, zaburzenia rytmu serca (zmiany w EKG lub zauważenie wyjątkowo szybkiego bicia serca lub kołatania serca), gorączka, ogólne osłabienie.

Niezbyt często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 osoby na 100)

Grypa, zakażenie dróg oddechowych, słaby apetyt lub brak apetytu, zawroty głowy, drgawki (napady), nieregularna lub wolna praca serca, kaszel, wymioty, ból brzucha, biegunka, nudności, zapalenie lub powiększenie wątroby, nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby, świąd, ból mięśni lub stawów.

Działania niepożądane u dzieci

Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 osoby na 10)

Grypa, kaszel, gorączka.

Często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 osoby na 10)

Zakażenie dróg oddechowych, zakażenie ucha, niedokrwistość, nieprawidłowości dotyczące różnych rodzajów komórek krwi (białych krwinek i płytek krwi), słaby apetyt lub brak apetytu, zakażenie oka, zaburzenia rytmu serca (zmiany jak u dorosłych, zmiany w EKG), ból brzucha, wymioty, biegunka, stany zapalne skóry, wysypka, ogólne osłabienie.

Niezbyt często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 osoby na 100)

Nieprawidłowości czerwonych krwinek, zbyt duża liczba płytek krwi, powiększenie niektórych narządów (takich jak wątroba lub śledziona), powiększone węzły chłonne, drgawki, ból głowy, nieprawidłowe dźwięki serca (słyszane przez lekarza przy użyciu stetoskopu), krwawienie z nosa, wodnista wydzielina z nosa, nudności, zapalenie jamy ustnej, zapalenie lub powiększenie wątroby, żółtaczka, nieprawidłowe wyniki wykonanych z krwi badań czynności wątroby, świąd i zapalenie skóry, ból stawów.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Eurartesim

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku po: Termin ważności (EXP). Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się, że blister jest otwarty.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Eurartesim

Substancjami czynnymi leku są piperachiny tetrafosforan i artemimol.

Każda tabletkowa powlekana zawiera 320 mg piperachiny tetrafosforanu (w postaci czterowodnej) i 40 mg artemimolu.

Pozostałe składniki to:

Rdzeń tabletki: skrobia żelowana, dekstryna, hypromeloza (E464), kroskarmeloza sodowa, magnezu stearynian (E572).

Otoczka: hypromeloza, tytanu dwutlenek (E171), makrogol 400.

Jak wygląda lek Eurartesim i co zawiera opakowanie

Lek Eurartesim to białe tabletki powlekane, wytłoczone i z linią podziału pośrodku.

Tabletki 320 mg/40 mg na jednej ze stron posiadają dwie litery ‘σ’ i dostępne są w blistrach zawierających 3, 6, 9, 12, 270 oraz 300 tabletek.

Podmiot odpowiedzialny

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

Tel: +39 051 6489602
Faks: +39 051 388689
Email: antoinetta.pazardjiklian@alfasigma.com

Wytwórca

Alfasigma S.p.A.
Via Pontina km. 30,400
00071 Pomezia (Rzym)
Włochy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

Luxembourg/Luxemburg

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

Nederland

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

Deutschland

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

España

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

Portugal

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

France

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

Ελλάδα

A VIPharma International A.E.

Τηλ: +30 210-6194170

info@avipharma.gr

Italy

Alfasigma S.p.A.

Tel: +39051 6489602

antionetta.pazardjikian@alfasigma.com

Κύπρος

ISANGEN PHARMA CYPRUS LTD

Τηλ: +357 24-638833

info@isangenpharma.com.cy

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

Alfasigma S.p.A.

Италия, Olaszország, Itàlie, Italja, Italien, Italia, Itàalia, Włochy, Italija, Ítalia, taliansko, Itālija

Тел/Tel/Tlf/Sími/Puh: +39 051 6489602

alfasigmaspa@legalmail.it

Data ostatniej aktualizacji ulotki: miesiąc RRRR

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.