

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Eurartesim 160 mg/20 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 160 mg tetrafosfát-piperachinu (vo forme tetrahydrátu; PQP) a 20 mg artemimolu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Bielá podlhovastá obojstranne vypuklá filmom obalená tableta (rozmery 11,5 x 5,5 mm / hrúbka 4,4 mm) s deliacou ryhou a z jednej strany označená písmenami „S“ a „T“.

Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Eurartesim je indikovaný na liečbu nekomplikovanej malárie zapríčinenej parazitom *Plasmodium falciparum* dospelým, dospievajúcim, deťom a dojčatám vo veku 6 mesiacov a viac a s hmotnosťou 5 kg alebo vyššou.

Je potrebné vziať do úvahy oficiálne usmernenie pre vhodné používanie antimalariík.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Eurartesim sa má podávať počas troch po sebe nasledujúcich dní v celkovom počte troch dávok užitých v tom istom čase každý deň.

Dávkovanie má vychádzať z telesnej hmotnosti, tak ako sa uvádza v tabuľke dole:

Telesná hmotnosť (kg)	Denná dávka (mg)		Sila tablety a počet tabliet v dávke
	PQP	Artenimol	
5 až < 7	80	10	½ x 160 mg / 20 mg tableta
7 až < 13	160	20	1 x 160 mg / 20 mg tableta
13 až < 24	320	40	1 x 320 mg / 40 mg tableta
24 až < 36	640	80	2 x 320 mg / 40 mg tablety
36 až < 75	960	120	3 x 320 mg / 40 mg tablety
75 až 100	1 280	160	4 x 320 mg / 40 mg tablety
> 100	Nie sú k dispozícii žiadne údaje, na základe ktorých sa má zvoliť doporučené dávkovanie u pacientov vážiacich > 100 kg.		

Ak pacient v priebehu 30 minút od užitia Eurartesimu vracia, má sa znovu podať celá dávka; ak pacient vracia v priebehu 30-60 minút, má sa znovu podať polovičná dávka. Pokus o opakované podanie dávky Eurartesimu sa má uskutočniť len raz. Ak pacient vyvráti aj druhú dávku, má sa nasadiť alternatívna antimalarická liečba.

Ak sa dávka vynechá, má sa užiť hneď, ako si na to pacient spomenie, a potom pokračovať v odporúčanom dávkovaní až do úplného ukončenia liečebnej kúry.

O druhej liečebnej kúre nie sú k dispozícii žiadne údaje.

Nesmú sa podať viac než dve liečebné kúry Eurartesimu v priebehu 12 mesiacov (pozri časť 4.4 a 5.3). Druhá liečebná kúra Eurartesimu sa nemá podávať do dvoch mesiacov od ukončenia prvej kúry z dôvodu dlhého polčasu eliminácie piperachinu (pozri časť 4.4 a 5.2).

Špeciálne populácie

Staršie osoby

Klinické štúdie s Eurartesimom nezahŕňali pacientov vo veku 65 rokov a starších, preto nebolo možné stanoviť odporúčania k dávkovaniu. Vzhľadom k možnosti výskytu s vekom súvisiaceho poklesu hepatálnej a renálnej funkcie, rovnako ako aj možnému výskytu srdcových ochorení (pozri časť 4.3 a 4.4), je nutná opatrnosť pri podávaní lieku starším osobám.

Porucha funkcie pečene a obličiek

Eurartesim sa nehodnotil u osôb so stredne závažnou alebo závažnou renálnou a hepatálnou insuficienciou. Preto sa pri podávaní Eurartesimu týmto pacientom odporúča opatrnosť (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Eurartesimu u dojčiat vo veku menej ako 6 mesiacov a u detí s telesnou hmotnosťou menej ako 5 kg neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje pre tieto pediatrické podskupiny.

Spôsob podávania

Eurartesim sa má užívať perorálne s vodou a bez jedla.
Každá dávka sa má užiť nie menej než 3 hodiny po poslednom jedle.
Žiadna potrava sa nemá prijímať 3 hodiny po užití každej dávky.

Pre pacientov, ktorí nie sú schopní prehltnúť tablety, ako sú dojčatá a malé deti, sa môže Eurartesim rozdrviť a zmiešať s vodou. Zmes sa má použiť bezprostredne po príprave.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Závažná malária podľa definície WHO.
- Rodinná anamnéza náhleho úmrtia alebo kongenitálneho predĺženia QTc intervalu.
- Známe kongenitálne predĺženie QTc intervalu alebo ktorékoľvek klinické ochorenie, o ktorom je známe, že predlžuje QTc interval.
- Anamnéza symptomatických srdcových arytmií alebo klinicky závažnej bradykardie.
- Akákoľvek predispozícia k srdcovým ochoreniam, ktoré vyvolávajú náchylnosť na arytmiu, ako je závažná hypertenzia, hypertrofia ľavej komory (vrátane hypertrofickej kardiomyopatie) alebo kongestívne srdcové zlyhanie sprevádzané zníženou ejekčnou frakciou ľavej komory.
- Poruchy elektrolytov, najmä hypokaliémia, hypokalciémia alebo hypomagneziémia.
- Užívanie liekov, o ktorých je známe, že predlžujú QTc interval. Sem patria (ale nielen tieto):
 - Antiarytmiká (napr. amiodarón, dizopyramid, dofetilid, ibutilid, prokaínamid, chinidín, hydrochinidín, sotalol).
 - Neuroleptiká (napr. fenotiazíny, sertindol, sultoprid, chlórpromazín, haloperidol, mesoridazín, pimozid alebo tioridazín), antidepresíva.
 - Niektoré antimikrobiálne liečivá vrátane liečiv z nasledujúcich tried:
 - makrolidy (napr. erytromycín, klaritromycín).
 - fluorochinolóny, (napr. moxifloxacín, sparfloxacín).
 - imidazolové a triazolové antimykotiká
 - a tiež pentamidín a sachinavir.
 - Niektoré nesedatívne antihistaminiká (napr. terfenadín, astemizol, mizolastín)
 - Cisaprid, droperidol, domperidón, bepridil, difemanil, probukol, levometadyl, metadón, vinka-alkaloidy, oxid arzenitý.
- Nedávna liečba liekmi, o ktorých je známe, že predlžujú QTc interval, ktoré môžu byť stále prítomné v cirkulácii v čase nasadzovania Eurartesimu (napr. meflochín, halofantrín, lumefantrín, chlorochín, chinín a iné antimalariká), pričom treba vziať do úvahy ich eliminačný polčas.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Eurartesim sa nemá používať na liečbu závažnej malárie zapríčinennej parazitom *Plasmodium falciparum* (pozri časť 4.3), a taktiež – vzhľadom na nedostatok údajov – sa nemá používať na liečbu malárie zapríčinennej parazitmi *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae* ani *Plasmodium ovale*.

Dlhý polčas piperachinu (približne 22 dní) je potrebné mať na pamäti v prípade, že sa začína podávať iné antimalarikum z dôvodu zlyhania liečby alebo z dôvodu novej infekcie malárie (pozri nižšie a časť 4.3 a 4.5).

Piperachin je slabý inhibítor CYP3A4. Opatrnosť sa odporúča pri vzájomnom užívaní Eurartesimu s liekmi vykazujúcimi rôzne typy inhibície, indukcie alebo súťaženia o CYP3A4, pretože terapeutické a/alebo toxické účinky niektorých spolu podávaných liekov môžu byť zmenené.

Piperachin je aj substrát pre CYP3A4. Stredné zvýšenie plazmatickej koncentrácie piperachinu (< 2krát) sa pozorovalo pri súčasnom podávaní silných inhibítorov CYP3A4, čo malo za následok potenciálnu exacerbáciu účinku na predĺženie QTc intervalu (pozri časť 4.5).

Expozícia piperachinu sa môže tiež zvýšiť pri súčasnom podávaní so slabými alebo stredne silnými inhibítormi CYP3A4 (napr. perorálna antikoncepcia). Preto treba pri súčasnom podaní Eurartesimu s akýmkoľvek inhibítorom CYP3A4 dodržiavať zvýšenú opatrnosť a zvážiť monitorovanie EKG.

Pre nedostatok údajov o farmakokinetike pri viacnásobných dávkach piperachinu sa podanie akéhokoľvek silného inhibítora CYP3A4 po začatí podávania Eurartesimu (tzn. po prvej dávke) neodporúča (pozri časti 4.5 a 5.2).

Eurartesim sa nemá podávať v tehotenstve, pokiaľ je možné použiť iné vhodné a účinné antimalariká (pozri časť 4.6).

Vzhľadom k absencii údajov štúdie na karcinogenitu a vzhľadom k nedostatku klinických skúseností s opakovanými liečebnými kúrami u ľudí, neodporúčajú sa viac než dve liečebné kúry Eurartesimom v priebehu 12 mesiacov (pozri časti 4.2 a 5.3).

Účinky na srdcovú repolarizáciu

Počas klinických štúdií s Eurartesimom boli získané obmedzené záznamy EKG v priebehu liečby. Tieto preukázali, že predĺženie intervalu QTc sa vyskytuje častejšie a výraznejšie v súvislosti s liečbou Eurartesimom než s porovnávacími látkami (pozri časť 5.1 pre detaily porovnávaných látok). Analýza srdcových nežiaducich udalostí vyskytujúcich sa počas klinických skúšaní preukázala, že tieto sa vyskytujú častejšie u pacientov liečených Eurartesimom než u pacientov liečených porovnávacími antimalarikami (pozri časť 4.8). Pred tretou dávkou Eurartesimu sa v jednej z dvoch štúdií fázy III u 3/767 pacientov (0,4 %) zaznamenala hodnota QTcF > 500 ms oproti žiadnemu prípadu v porovnávacej skupine.

Potenciál Eurartesimu predlžovať QTc interval sa skúmal u paralelných skupín zdravých dobrovoľníkov, ktorí užívali každú dávku spolu s jedlom s vysokým (~1 000 Kcal) alebo nízkym (~400 Kcal) obsahom tukov/kalórií alebo nalačno. V porovnaní s placebo boli maximálne priemerné zvýšenia QTcF na 3. deň užívania Eurartesimu 45,2, 35,5 a 21,0 ms za dodržania príslušného dávkovania. Predĺženie QTcF pozorované nalačno pretrvávalo 4 až 11 hodín po poslednej dávke na 3. deň. Priemerné predĺženie QTcF v porovnaní s placebo sa znížilo na 11,8 ms po 24 hodinách a na 7,5 ms po 48 hodinách. U žiadneho zdravého jedinca s dávkou nalačno sa nepreukázalo QTcF väčšie ako 480 ms ani zvýšenie viac ako o 60 ms oproti východiskovej hodnote. Počet osôb s hodnotou QTcF vyššou než 480 ms v podmienkach s nízkym obsahom tukov bol 3/64, kým 10/64 prekročilo túto hodnotu QTcF v podmienkach s vysokým obsahom tukov. Žiadna osoba nemala hodnotu QTcF väčšiu ako 500 ms v ktorýchkoľvek podmienkach dávkovania.

Záznam EKG sa má získať čo najskôr po začatí liečby Eurartesimom a u pacientov s vyšším rizikom vzniku arytmie sa odporúča monitorovanie EKG v súvislosti s predĺžením intervalu QTc (pozri nižšie).

Ak je to klinicky možné, treba zvážiť získanie záznamu EKG všetkých pacientov pred podaním poslednej z troch denných dávok a približne 4-6 hodín po podaní poslednej dávky, nakoľko môže byť riziko predĺženia QTc najvyššie v tomto čase (pozri časť 5.2). QTc interval vyšší než 500 ms môže byť spojený so zvýšeným rizikom vzniku potenciálne život ohrozujúcej ventrikulárnej tachyarytmie. Preto u pacientov s predĺžením takéhoto rozsahu sa odporúča monitorovanie EKG počas nasledujúcich 24-48 hodín. Títo pacienti nemajú dostať ďalšiu dávku Eurartesimu a je potrebné začať alternatívnu antimalarickú liečbu.

V porovnaní s dospelými pacientmi-mužmi, pacientky a starší pacienti vykazujú dlhší QTc interval. Z tohto dôvodu môžu byť citlivejší na účinok liekov predlžujúcich QTc, napr. Eurartesimu, preto je nutná zvýšená opatrnosť.

Pediatrická populácia

Zvýšená opatnosť sa odporúča u malých detí, ak vracajú, pretože je u nich pravdepodobný rozvoj porúch elektrolytov. Tie môžu viesť k zvýšeniu QTc predlžujúceho efektu Eurartesimu (pozri časť 4.3).

Porucha funkcie pečene a obličiek

Eurartesim nebol hodnotený u pacientov so stredne závažnou alebo závažnou renálnou alebo hepatálnou insuficienciou (pozri časť 4.2). Z dôvodu potenciálu pre výskyt vyšších plazmatických koncentrácií piperachinu sa odporúča opatnosť pri podávaní Eurartesimu pacientom so žltackou a/alebo so stredne závažnou alebo závažnou renálnou alebo hepatálnou insuficienciou, taktiež sa odporúča monitorovanie EKG a hladiny draslíka v krvi.

4.5 Liekové a iné interakcie

Eurartesim je kontraindikovaný u pacientov, ktorí už užívajú iné lieky, o ktorých je známe, že predlžujú QTc interval, z dôvodu rizika farmakodynamickej interakcie, ktorá vedie k aditívnemu účinku na QTc interval (pozri časti 4.3 a 4.4).

Uskutočnilo sa len obmedzené množstvo farmakokinetických interakčných štúdií liečivo-liečivo s Eurartesimom u zdravých dospelých. Z toho dôvodu posúdenie potenciálu pre výskyt interakcií liečivo-liečivo vychádza buď zo štúdií *in vivo* alebo *in vitro*.

Vplyv Eurartesimu na súbežne podávané lieky

Piperachin je metabolizovaný enzýmom CYP3A4 a je jeho inhibítorom. Súbežné perorálne podanie Eurartesimu a 7,5 mg perorálneho midazolamu, ako testovacieho substrátu CYP3A4, viedlo k miernemu zvýšeniu (≤ 2 -krát) expozície midazolamu a jeho metabolitov u zdravých dospelých. Po týždni od posledného podania Eurartesimu už nebol tento inhibičný efekt zrejмый. Preto je potrebná mimoriadna pozornosť, keď sa lieky s úzkym terapeutickým indexom (napr. antiretrovirotiká a cyklosporín) podávajú súbežne s Eurartesimom.

Na základe *in vitro* údajov piperachin podlieha nízkemu stupňu metabolizmu enzýmom CYP2C19 a je tiež inhibítorom tohto enzýmu. Existuje potenciál zníženej miery metabolizmu iných substrátov tohto enzýmu, ako je omeprazol, s následným zvýšením ich plazmatickej koncentrácie a tým aj ich toxicity.

Piperachin má potenciál zvyšovať mieru metabolizmu substrátov CYP2E1, čo vedie k zníženiu plazmatických koncentrácií substrátov, ako je paracetamol alebo teofylín a anestetické plyny enflurán, halotan a izoflurán. Hlavným dôsledkom tejto interakcie by mohlo byť zníženie účinnosti súbežne podávaných liekov.

Podávanie artemimolu môže mať za následok mierne zníženie aktivity CYP1A2. Opatnosť sa preto odporúča pri podávaní Eurartesimu súbežne s liekmi metabolizovanými týmto enzýmom, ktoré majú úzky terapeutický index, ako je teofylín. Je nepravdepodobné, že by akékoľvek účinky pretrvávali dlhšie ako 24 hodín po poslednom užití artemimolu.

Vplyv súbežne podávaných liekov na Eurartesim

Piperachin je metabolizovaný enzýmom CYP3A4 *in vitro*. Súčasné podanie jednotlivej dávky perorálneho klaritromycínu (testovací silný inhibítor CYP3A4) s jednotlivou dávkou Eurartesimu viedlo k miernemu zvýšeniu (≤ 2 -krát) expozície piperachinu u zdravých dospelých. Toto zvýšenie expozície pri kombinácii antimalariík môže viesť k exacerbácii jeho efektu na QTc interval (pozri časť 4.4). Preto je potrebná mimoriadna opatnosť, keď sa Eurartesim podáva pacientom, ktorí užívajú silné inhibítory CYP3A4 (napr. niektoré inhibítory proteáz [amprenavir, atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir], nefazodón alebo verapamil) a z dôvodu rizika vyšších plazmatických koncentrácií piperachinu sa má zvážiť sledovanie EKG (pozri časť 4.4)

U liekov, ktoré pôsobia ako indukory enzýmov, napr. rifampicín, karbamazepín, fenytoín, fenobarbital, ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*) je veľká pravdepodobnosť zníženia plazmatických koncentrácií piperachinu. Rovnako aj koncentrácia artemimolu môže byť redukovaná. Súbežná liečba takýmito liekmi sa neodporúča.

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie liečivo-liečivo sa uskutočnili len u dospelých. Rozsah interakcií u pediatrickej populácie nie je známy. Vyššie menované interakcie, ktoré sa pozorovali u dospelých a upozornenia v časti 4.4 by sa mali brať do úvahy aj u pediatrickej populácie.

Perorálna antikoncepcia

Pri súbežnom podaní zdravým ženám mal Eurartesim len minimálny efekt na liečbu kombinovanou estrogén-progesterónovou antikoncepciou. O 28% zvyšoval rozsah absorpcie etynilestradiolu (vyjadrenú geometrickým priemerom C_{max}), ale expozíciu etynilestradiolu a levonorgestrelu menil len nesignifikantne. Neovplyvňoval kontraktívnu aktivitu, čo sa dokázalo podobnými plazmatickými koncentraciami folikuly-stimulujúceho hormónu (FSH), luteinizačného hormónu (LH) a progesterónu, ktoré sa pozorovali po liečbe perorálnou antikoncepciou s alebo bez súčasného podania Eurartesimu.

Interakcia s jedlom

Absorpcia piperachinu sa zvyšuje za prítomnosti mastného jedla (pozri časť 4.4 a 5.2), čo môže zvýšiť jeho účinok na QTc interval. Preto sa má Eurartesim užívať s vodou a tak, ako je to popísané v časti 4.2. Eurartesim sa nemá užívať spoločne s grapefruitovým džúsom, pretože hrozí zvýšenie plazmatickej koncentrácie piperachinu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

K dispozícii sú nedostatočné údaje o používaní artemimolu a piperachinu u gravidných žien. Na základe údajov u zvierat sa predpokladá, že Eurartesim spôsobuje závažné vrodené defekty, keď sa podáva počas prvého trimestra gravidity (pozri časti 4.4 a 5.3). Reprodukčné štúdie s derivátmi artemisinínu preukázali teratogénny potenciál so zvýšeným rizikom počas skoršej gestácie (pozri časť 5.3). Piperachin nebol u potkanov ani u králikov teratogénny. V perinatálnych a postnatálnych štúdiách u potkanov piperachin súvisel s pôrodnými komplikáciami. Po expozícii *in utero* alebo cez mlieko sa však nezaznamenalo žiadne oneskorenie neonatálneho vývoja.

Eurartesim sa nemá používať počas gravidity v situáciách, kde sú dostupné iné vhodné a účinné antimalariká (pozri časť 4.4).

Dojčenie

Údaje u zvierat naznačujú vylučovanie piperachinu do materského mlieka, u ľudí však nie sú dostupné žiadne údaje. Ženy užívajúce Eurartesim nemajú dojčiť počas liečby.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne špecifické údaje týkajúce sa účinkov piperachinu na fertilitu, počas klinického používania sa však nezaznamenali žiadne nežiaduce účinky. Okrem toho údaje získané počas štúdií na zvieratách dokazujú, že artemimol nemá účinok na fertilitu u samcov ani samičiek.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Údaje o nežiaducich udalostiach zhromaždené v klinických skúšaní naznačujú, že Eurartesim nemá žiadny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje po vyliečení pacienta z akútnej infekcie.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Bezpečnosť Eurartesimu sa hodnotila v dvoch otvorených štúdiách fázy III, ktoré zahŕňali 1 239 detských a dospievajúcich pacientov vo veku do 18 rokov a 566 dospelých pacientov vo veku > 18 rokov liečených Eurartesimom.

V randomizovanom skúšaní, počas ktorého bolo 767 dospelých a detí s nekomplikovanou maláriou zapríčinenou parazitom *P. falciparum* vystavených účinku Eurartesimu, u 25 % osôb sa vyskytla nežiaduca lieková reakcia (ADR). Žiadny jednotlivý typ ADR sa nevyskytol u ≥ 5 %. Najčastejšie ADR pozorované s výskytom $\geq 1,0$ % boli: bolesť hlavy (3,9 %), predĺženie QTc na elektrokardiograme (3,4 %), infekcia zapríčinená parazitom *P. falciparum* (3,0 %), anémia (2,8 %), eozinofília (1,7 %), zníženie hemoglobínu (1,7 %), sínusová tachykardia (1,7 %), asténia (1,6 %), [znížený] hematokrit (1,6 %), pyrexia (1,5 %), zníženie počtu červených krviniek (1,4 %). V štúdií malo celkovo 6 (0,8 %) osôb závažné ADR.

V druhom randomizovanom skúšaní bolo 1 038 detí vo veku od 6 mesiacov do 5 rokov vystavených účinku Eurartesimu a 71 % bolo ohodnotených ako pacienti, u ktorých sa vyskytovala ADR. Nasledujúce ADR sa pozorovali s frekvenciou výskytu ≥ 5 %: kašeľ (32 %), pyrexia (22,4 %), chrípka (16,0 %), infekcia zapríčinená parazitom *P. falciparum* (14,1 %), hnačka (9,4 %), vracanie (5,5 %) a anorexia (5,2 %). V štúdií malo celkovo 15 (1,5 %) osôb závažné ADR.

Zoznam nežiaducich reakcií zoradených do tabuľky

V nižšie uvedenej tabuľke sú ADR vymenované podľa tried orgánových systémov (TOS) a zoradené pod názvami frekvencie. V každej skupine frekvencií sú nežiaduce reakcie zoradené podľa klesajúcej závažnosti, pomocou nasledovného pravidla: Veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov). Tabuľka v tejto časti je len pre dospelých pacientov. Zodpovedajúca tabuľka pre detských a dospievajúcich pacientov je uvedená vo zvlášťnej časti nižšie.

Frekvencia ADR u dospelých pacientov, ktorí sa zúčastnili klinických štúdií s Eurartesimom:

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté
Infekcie a nákazy		Infekcia zapríčinená parazitom <i>P. falciparum</i>	Infekcie dýchacej sústavy Chrípka
Poruchy krvi a lymfatického systému		Anémia	
Poruchy metabolizmu a výživy			Anorexia
Poruchy nervového systému		Bolesť hlavy	Kľč Závrat
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Predĺženie QTc Tachykardia	Poruchy srdcového prevodu Sínusové arytmie Bradykardia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína			Kašeľ
Poruchy gastrointestinálneho traktu			Vracanie Hnačka Nauzea Bolesť brucha
Poruchy pečene a žlčových ciest			Hepatitída Hepatomegália Abnormálne výsledky testov funkcií pečene

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté
Poruchy kože a podkožného tkaniva			Pruritus
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva			Artralgia Myalgia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		Asténia Pyrexia	

Popis vybraných nežiaducich reakcií

ADR uvedené pre Eurartesim boli zvyčajne mierne závažné a väčšina bola nezávažná. Reakcie, ako je kašeľ, pyrexia, bolesť hlavy, infekcia zapríčinená parazitom *P. falciparum*, anémia, asténia, anorexia a pozorované zmeny parametrov krviniek sa zhodovali s reakciami, ktoré sa očakávali u pacientov s akútnou maláriou. Vplyv na predĺženie QTc intervalu sa pozoroval na 2. deň a ustúpil do 7. dňa (nasledujúci časový bod, pri ktorom sa uskutočnilo EKG).

Pediatrická populácia

Nižšie je uvedený tabuľkový prehľad frekvencie ADR u detských a dospelých pacientov. Väčšina pediatrických skúseností pochádza od afrických detí vo veku od 6 mesiacov do 5 rokov.

Frekvencia ADR u detských a dospelých pacientov, ktorí sa zúčastnili klinických štúdií s Eurartesimom:

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté
Infekcie a nákazy	Chrípka Infekcia zapríčinená parazitom <i>P. falciparum</i>	Infekcia dýchacej sústavy Infekcia ucha	
Poruchy krvi a lymfatického systému		Trombocytopénia Leukopénie/neutropénia Leukocytózy, inde neklasifikované Anémia	Trombocytémia Splenomegália Lymfadenopatia Hypochromáza
Poruchy metabolizmu a výživy		Anorexia	
Poruchy nervového systému			Kŕč Bolesť hlavy
Poruchy oka		Konjunktivitída	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Predĺženie QT/QTc Nepravdivý srdcový rytmus	Poruchy srdcového prevodu Srdcový šelest
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Kašeľ		Rinorea Epistaxa
Poruchy gastrointestinálneho traktu		Vracanie Hnačka Bolesť brucha	Stomatitída Nauzea

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté
Poruchy pečene a žlčových ciest			Hepatitída Hepatomegália Abnormálne výsledky testov funkcií pečene Žltacka
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Dermatitída Vyrážka	Akantóza Pruritus
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva			Artralgia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Pyrexia	Asténia	

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.**

4.9 Predávkovanie

V klinických skúšaních dostalo deväť pacientov dvojnásobok kumulatívnej plánovanej dávky Eurartesimu. Bezpečnostný profil týchto pacientov sa neodlišoval od profilu pacientov, ktorí dostávali odporúčanú dávku, pričom u žiadneho pacienta sa nezaznamenali závažné nežiaduce udalosti (SAE).

V prípadoch podozrenia na predávkovanie sa má podľa potreby podať symptomatická a podporná liečba, zahrňujúca monitorovanie EKG z dôvodu možnosti predĺženia QTc intervalu (pozri časť 4.4).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antiprotozoiká, antimalariká, artemisinín a deriváty, kombinácie
ATC kód: P01BF05

Farmakodynamické účinky

Artenimol je schopný dosiahnuť vysoké koncentrácie v erytrocytoch napadnutých parazitmi. Jeho endoperoxidový mostík sa považuje za nevyhnutný pre jeho antimalarickú aktivitu, čo spôsobuje poškodenie membránových systémov parazitov voľnými radikálmi vrátane:

- Inhibície vápnikovej ATPázy sarkoplazmaticko-endoplazmatického retikula *falciparum*.
- Interferencie s transportom mitochondriálnych elektrónov.
- Interferencie s transportnými proteínmi parazitov.
- Prerušenia mitochondriálnej funkcie parazitov.

Presný mechanizmus účinku piperachinu je neznámy, pravdepodobne však odráža mechanizmus účinku chlorochínu, štruktúralne blízkeho analógu. Chlorochín sa viaže na toxický hem (odvodený od hemoglobínu pacienta) v parazite malárie, čím zabraňuje jeho detoxikácii prostredníctvom polymerizačného kroku.

Piperachin je bischinolín a táto trieda preukázala dobrú antimalarickú aktivitu proti kmeňom *Plasmodium* rezistentným voči chlorochínu *in vitro*. Objemná bischinolónová štruktúra môže byť

dôležitá pre aktivitu proti kmeňom rezistentným na chlorochín a môže pôsobiť prostredníctvom nasledujúcich mechanizmov:

- Inhibíciou transportérov, ktoré vynášajú chlorochín z potravinovej vakuoly parazitov
- Inhibíciou tráviacej dráhy hemu v potravinovej vakuole parazitov.

Zaznamenala sa rezistencia voči piperachínu (keď sa používa v monoterapii).

Účinnosť a bezpečnosť Eurartesimu sa hodnotila v dvoch rozsiahlych otvorených randomizovaných klinických skúšaniach:

Štúdia DM040010 sa uskutočnila u ázijských dospelých, detských a dospievajúcich pacientov s nekomplikovanou maláriou zapríčinenou parazitom *P. falciparum*. Liečba Eurartesimom sa porovnávala s Artesunátom + Meflochínom (AS + MQ). Primárnym koncovým ukazovateľom bola miera vyliečenia v 63. dni upravená PCR.

Štúdia DM040011 sa uskutočnila u afrických detských a dospievajúcich pacientov s nekomplikovanou maláriou zapríčinenou parazitom *P. falciparum*. Liečba Eurartesimom sa porovnávala s Artemeterom + Lumefantrínom (A + L). Primárnym koncovým ukazovateľom bola miera vyliečenia v 28. dni upravená PCR.

Výsledky primárneho koncového ukazovateľa v populáciách s modifikovaným liečebným zámerom (m-ITT) (definovaných ako súhrn všetkých randomizovaných pacientov, ktorým bola podaná aspoň jedna dávka skúšanej liečby, s vylúčením pacientov, ktorí nepokračovali z neznámych dôvodov) boli nasledovné:

Štúdia	Miera vyliečenia upravená PCR (m-ITT)			
	Eurartesim	AS + MQ	A + L	95 % obojstranný CI pre rozdiel v liečbe (Eurartesim – Porovnávací látka); p-hodnota
DM040010 (n = 1 087)	97,0 %	95,3 %	-	(-0,84, 4,19) %; p = 0,161
DM040011 (n = 1 524)	92,7 %	-	94,8 %	(-4,59, 0,45) %; p = 0,128

V každom prípade výsledky potvrdili, že Eurartesim nebol menej účinný ako porovnávací liek. V oboch štúdiách bola miera skutočného zlyhania liečby nižšia ako 5 % prahovej hodnoty účinnosti stanovenej WHO.

Miery vyliečenia upravené vekovo špecifickým PCR v m-ITT populáciách sú uvedené v tabuľke nižšie, a to pre ázijské a africké štúdie:

Štúdia	Miera vyliečenia upravená PCR (m-ITT)			
	Eurartesim	AS + MQ	A + L	95 % obojstranný CI pre rozdiel v liečbe (Eurartesim – Porovnávací látka); p-hodnota
DM040010 (n = 1 087)				
≤ 5 rokov	100,0 %	100,0 %	-	-
> 5 až ≤ 12 rokov	98,2 %	96,5 %	-	(-3,67, 7,09) %; 0,605
> 12 až ≤ 18 rokov	97,3 %	100,0 %	-	(-6,40, 0,99) %; 1,000
> 18 až ≤ 64 rokov	96,6 %	94,4 %	-	(-0,98, 5,30) %; 0,146
DM040011 (n = 1 524)				
≤ 1 rok	91,5 %	-	98,5 %	(-12,66, -1,32) % ⁽¹⁾ ; 0,064

Štúdia	Miera vyliečenia upravená PCR (m-ITT)			
	Eurartesim	AS + MQ	A + L	95 % obojstranný CI pre rozdiel v liečbe (Eurartesim – Porovnávacía látka); p-hodnota
> 1 až ≤ 2 roky	92,6 %	-	94,6 %	(-6,76, 2,63) %; 0,413
> 2 až ≤ 5 rokov	93,0 %	-	94,0 %	(-4,41, 2,47) %; 0,590

⁽¹⁾ Tento CI je asymptotický, pretože presný CI nie je možné vyčísliť.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické profily artemimolu a piperachinu sa skúmali u zvieracích modelov a u rozličných ľudských populácií (zdraví dobrovoľníci, dospelí pacienti, detský a dospelávajúci pacienti).

Absorpcia

Artemimol sa veľmi rýchlo absorbuje. Po jednorazovom a viacnásobnom podaní dávky bol T_{max} približne 1-2 hodiny. U pacientov, priemerná C_{max} (CV %) a AUC_{INF} u artemimolu (pozorovaná po podaní prvej dávky Eurartesimu) bola 752 (47 %) ng/ml a 2 002 (45 %) ng/ml*h, respektívne.

Zdá sa, že biologická dostupnosť artemimolu je vyššia u pacientov s maláriou ako u zdravých dobrovoľníkov pravdepodobne preto, že malária sama o sebe má vplyv na dispozíciu artemimolu. To môže odrážať poruchu funkcie pečene v súvislosti s maláriou, čo vyvoláva zvýšenie biologickej dostupnosti artemimolu (zníženie vplyvu prvého prechodu pečťou) bez ovplyvnenia jeho zdanlivého eliminačného polčasu, ktorý je limitovaný mierou absorpcie. U zdravých mužských dobrovoľníkov v podmienkach hladovania sa u artemimolu priemerná C_{max} pohybovala v rozmedzí 180-252 ng/ml a AUC_{INF} v rozmedzí 516-684 ng/ml*h.

Systémová expozícia artemimolu bola trochu nižšia po podaní poslednej dávky Eurartesimu (nižšia než po prvej dávke o až do 15 %). Farmakokinetické parametre artemimolu sa ukázali byť podobné u zdravých dobrovoľníkov ázijského pôvodu a belochov. Systémová expozícia artemimolu v poslednom dni liečby bola vyššia u žien ako u mužov, s rozdielom v rámci 30 %.

U zdravých dobrovoľníkov sa expozícia artemimolu zvýšila o 43 %, keď sa podával s jedlom s vysokým obsahom tuku/vysokým obsahom kalórií.

Piperachin, vysoko lipofilná látka, sa absorbuje pomaly. U ľudí má piperachin po jednorazovej a opakovanej dávke hodnotu T_{max} približne 5 hodín. U pacientov priemerná C_{max} (CV %) a AUC_{0-24} (pozorovaná po podaní prvej dávky Eurartesimu) bola 179 (62 %) ng/ml a 1 679 (47 %) ng/ml*h. Kvôli svojej pomalej eliminácii sa piperachin kumuluje v plazme po viacnásobných dávkach s faktorom akumulácie približne 3. Zistilo sa, že farmakokinetické parametre piperachinu sú podobné u zdravých dobrovoľníkov ázijského pôvodu a belochov. Na druhej strane v poslednom dni liečby Eurartesimom bola maximálna plazmatická koncentrácia piperachinu vyššia u zdravých dobrovoľníkov ženského pohlavia ako u mužského pohlavia, pričom rozdiel je rádovo 30 až 50 %.

U zdravých dobrovoľníkov sa expozícia piperachinu zvýšila približne 3-násobne pri podávaní s jedlom s vysokým obsahom tuku/vysokým obsahom kalórií. Tento farmakokinetický vplyv je sprevádzaný zvýšeným účinkom na predĺženie QT intervalu. Eurartesim sa má preto podávať s vodou nie skôr ako 3 hodiny po poslednom požití jedla a po každej dávke sa nemá požívať jedlo v priebehu 3 hodín (pozri časť 4.2).

Distribúcia

Piperachin aj artemimol sa v značnej miere viažu na ľudské plazmatické proteíny: väzba na proteíny pozorovaná v štúdiách *in vitro* bola 44-93 % pre artemimol a > 99 % pre piperachin. Okrem toho z údajov *in vitro* a *in vivo* u zvierat vyplýva, že piperachin a artemimol majú tendenciu sa kumulovať v červených krvinkách.

Pozorovalo sa, že artemimol má malý distribučný objem u ľudí (0,8 l/kg; CV 35,5 %). Farmakokinetické parametre pozorované pre piperachin u ľudí naznačujú, že táto účinná látka má veľký distribučný objem (730 l/kg; CV 37,5 %).

Biotransformácia

Artemimol sa konvertuje predovšetkým na α -artemimol- β -glukuronid (α -artemimol-G). Štúdie s ľudskými pečeňovými mikrozómami preukázali, že artemimol sa metabolizuje prostredníctvom UDP-glukuronozyltransferázy (UGT1A9 a UGT2B7) na α -artemimol-G bez metabolizmu sprostredkovaného cytochrómom P450. Interakčné štúdie liečivo-liečivo *in vitro* odhalili, že artemimol je inhibítorom CYP1A2, preto existuje potenciál pre artemimol zvyšovať plazmatické koncentrácie substrátov CYP1A2 (pozri časť 4.5).

In vitro štúdie metabolizmu preukázali, že piperachin sa metabolizuje ľudskými hepatocytmi (približne 85 % piperachinu zostáva po 2-hodinovej inkubácii pri 37 °C). Piperachin sa metabolizuje predovšetkým prostredníctvom CYP3A4 a v menšej miere CYP2C9 a CYP2C19. Zistilo sa, že piperachin je inhibítorom CYP3A4 (taktiež spôsobom závislým od času) a v menšej miere CYP2C19, zatiaľ čo stimuluje aktivitu CYP2E1.

Pri súbežnej inkubácii piperachinu s artemimolom sa nepozoroval žiadny vplyv na profil metabolitov piperachinu v ľudských hepatocytoch. Hlavnými metabolitmi piperachinu boli produkt rozkladu kyselina karboxylová a mono-N-oxidovaný produkt.

V humánných štúdiách sa zistilo, že piperachin je slabý inhibítor CYP3A4 enzýmu, zatiaľ čo silné inhibítory CYP3A4 aktivity spôsobujú slabú inhibíciu metabolizmu piperachinu (pozri časť 4.5).

Eliminácia

Eliminačný polčas artemimolu je približne 1 hodina. Priemerný perorálny klírens u dospelých pacientov s maláriou bol 1,34 l/h/kg. Priemerný perorálny klírens bol mierne vyšší u detských a dospievajúcich pacientov, rozdiely boli však menej významné (< 20 %). Artemimol sa eliminuje metabolizmom (predovšetkým glukurokonjugáciou). Zistilo sa, že jeho klírens je mierne nižší u zdravých dobrovoľníkov ženského pohlavia v porovnaní s mužským pohlavím. Údaje týkajúce sa vylučovania artemimolu u ľudí sú nedostatočné. V literatúre sa však zaznamenalo, že vylučovanie nezmenenej účinnej látky v moči a v stolici ľudí je zanedbateľné pre deriváty artemisinínu.

Eliminačný polčas piperachinu je približne 22 dní u dospelých pacientov a približne 20 dní u detských a dospievajúcich pacientov. Priemerný perorálny klírens u dospelých pacientov s maláriou bol 2,09 l/h/kg, zatiaľ čo u detských a dospievajúcich pacientov bol 2,43 l/h/kg. V dôsledku jeho dlhého eliminačného polčasu sa piperachin po viacnásobnom podaní kumuluje.

Štúdie u zvierat preukázali, že rádioaktívne značený piperachin sa vylučuje biliárnou cestou, zatiaľ čo vylučovanie močom je zanedbateľné.

Farmakokinetika u špeciálnych populácií pacientov

U pacientov s insuficienciou pečene alebo obličiek ani u starších osôb sa neuskutočnili žiadne špecifické farmakokinetické štúdie.

V pediatrickej farmakokinetickej štúdií a na základe veľmi obmedzeného odberu vzoriek sa pozorovali menšie rozdiely vo farmakokinetike artemimol medzi pediatrickou a dospelou populáciou. Priemerný klírens (1,45 l/h/kg) bol mierne rýchlejší u detských a dospievajúcich pacientov ako u dospelých pacientov (1,34 l/h/kg), zatiaľ čo priemerný distribučný objem u detských a dospievajúcich pacientov (0,705 l/kg) bol nižší ako u dospelých (0,801 l/kg).

Rovnaké porovnanie preukázalo, že konštantné hodnoty miery absorpcie a terminálny polčas piperachinu u detí boli veľmi podobné konštantám pozorovaným u dospelých. Zdanlivý klírens bol však rýchlejší (1,30 oproti 1,14 l/h/kg) a zdanlivý celkový distribučný objem bol nižší u detí a dospievajúcich (623 oproti 730 l/kg).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Všeobecná toxicita

Údaje týkajúce sa chronickej toxicity piperachinu u psov a opíc v literatúre naznačujú určitú hepatotoxicitu a miernu reverzibilnú depresiu celkového počtu bielych krviniek a neutrofilov.

Najvýznamnejšie neklinické zistenia o bezpečnosti po opakovanom podaní dávky boli infiltrácia makrofágov s intracytoplazmatickým bazofilným granulárnym materiálom zhodná s fosfolipidózou a degeneratívne lézie u veľkého počtu orgánov a tkanív. Tieto nežiaduce reakcie boli pozorované u zvierat pri expozíciách podobných klinickým a s možným významom pre klinické použitie. Nie je známe, či tieto toxické účinky sú reverzibilné.

Artenimol a piperachin neboli genotoxické/klastogénne vychádzajúc zo skúšania *in vitro* a *in vivo*.

Neuskutočnili sa žiadne štúdie karcinogenity.

Artenimol spôsobuje embryoletalitu a teratogenitu u potkanov a králikov.

Piperachin nevyvolal malformáciu u potkanov a králikov. V štúdiu perinatálneho a postnatálneho vývoja (segment III) u samíc potkanov liečených 80 mg/kg mali niektoré zvieratá oneskorený pôrod, čo spôsobilo mortalitu novonarodených mláďat. U samíc, ktoré porodili normálne, boli vývoj, správanie a rast prežívajúceho potomstva normálne po expozícii *in utero* alebo cez mlieko.

S kombináciou artenimolu a piperachinu sa neuskutočnili žiadne štúdie reprodukčnej toxicity.

Toxicita centrálného nervového systému (CNS)

U ľudí a zvierat existuje potenciál pre neurotoxicitu derivátov artemisinínu, ktorý do značnej miery súvisí s dávkou, cestou podania a zložením rozličných proliečiv artenimolu. U ľudí sa potenciál pre neurotoxicitu perorálne podávaného artenimolu môže považovať za vysoko nepravdepodobný vzhľadom na rýchly klírens artenimolu a jeho krátku expozíciu (3 dni liečby u pacientov s maláriou). V špecifickom jadre potkanov alebo psov sa nezaznamenal žiadny dôkaz lézií spôsobených artenimolom, dokonca ani pri letálnej dávke.

Kardiovaskulárna toxicita

Účinky na krvný tlak a trvanie PR a QRS sa pozorovali pri vysokých dávkach piperachinu. Najvýznamnejší potenciálny účinok na srdce súvisel so srdcovým prevodom.

V hERG teste bola IC_{50} 0,15 μ mol pre piperachin a 7,7 μ mol pre artenimol. Kombinácia artenimolu a piperachinu nevyvolala väčšiu inhibíciu hERG ako jednotlivé zložky.

Fototoxicita

V súvislosti s artenimolom neexistujú žiadne obavy týkajúce sa fototoxicity, pretože v rozmedzí 290-700 nm neabsorbuje. Piperachin dosahuje maximum absorpcie pri 352 nm. Keďže piperachin je prítomný v koži (približne 9 % u nepigmentovaného potkana a len 3 % u pigmentovaného potkana), 24 hodín po perorálnej liečbe u myši vystavených UV žiareniu sa pozorovali mierne fototoxické reakcie (opuch a erytém).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

Predželatinovaný škrob,
Dextrín,
Hypromelóza (E464),
Sodná soľ kroskarmelózy,
Magnéziumstearát (E572).

Filmový obal:

Hypromelóza (E464),
Oxid titaničitý (E171),
Makrogol 400.

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.
Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Eurartesim tablety sú balené v PVC/PVDC/hliníkových blistroch obsahujúcich 3 tablety.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/11/716/005

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 27. október 2011

Dátum posledného predĺženia registrácie: 09. September 2016

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Eurartesim 320 mg/40 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 320 mg tetrafosfátiperachinu (vo forme tetrahydrátu; PQP) a 40 mg artemimolu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Biela podlhovastá obojstranne vypuklá filmom obalená tableta (rozmery 16 x 8 mm / hrúbka 5,5 mm) s deliacou ryhou a z jednej strany označená dvoma písmenami „σ“.

Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Eurartesim je indikovaný na liečbu nekomplikovanej malárie zapríčinenej parazitom *Plasmodium falciparum* dospelým, dospelievajúcim, deťom a dojčatám vo veku 6 mesiacov a viac a s hmotnosťou 5 kg alebo vyššou.

Je potrebné vziať do úvahy oficiálne usmernenie pre vhodné používanie antimalariík.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Eurartesim sa má podávať počas troch po sebe nasledujúcich dní v celkovom počte troch dávok užitých v tom istom čase každý deň.

Dávkovanie má vychádzať z telesnej hmotnosti, tak ako sa uvádza v tabuľke dole:

Telesná hmotnosť (kg)	Denná dávka (mg)		Sila tablety a počet tabliet v dávke
	PQP	Artenimol	
5 až < 7	80	10	½ x 160 mg / 20 mg tableta
7 až < 13	160	20	1 x 160 mg / 20 mg tableta
13 až < 24	320	40	1 x 320 mg / 40 mg tableta
24 až < 36	640	80	2 x 320 mg / 40 mg tablety
36 až < 75	960	120	3 x 320 mg / 40 mg tablety
75 až 100	1 280	160	4 x 320 mg / 40 mg tablety
> 100	Nie sú k dispozícii žiadne údaje, na základe ktorých sa má zvoliť doporučené dávkovanie u pacientov vážiacich > 100 kg.		

Ak pacient v priebehu 30 minút od užitia Eurartesimu vracia, má sa znovu podať celá dávka; ak pacient vracia v priebehu 30-60 minút, má sa znovu podať polovičná dávka. Pokus o opakované podanie dávky Eurartesimu sa má uskutočniť len raz. Ak pacient vyvráti aj druhú dávku, má sa nasadiť alternatívna antimalarická liečba.

Ak sa dávka vynechá, má sa užiť hneď, ako si na to pacient spomenie, a potom pokračovať v odporúčanom dávkovaní až do úplného ukončenia liečebnej kúry.

O druhej liečebnej kúre nie sú k dispozícii žiadne údaje.

Nesmú sa podať viac než dve liečebné kúry Eurartesimu v priebehu 12 mesiacov (pozri časť 4.4 a 5.3). Druhá liečebná kúra Eurartesimu sa nemá podávať do dvoch mesiacov od ukončenia prvej kúry z dôvodu dlhého polčasu eliminácie piperachinu (pozri časť 4.4 a 5.2).

Špeciálne populácie

Staršie osoby

Klinické štúdie s Eurartesimom nezahŕňali pacientov vo veku 65 rokov a starších, preto nebolo možné stanoviť odporúčania k dávkovaniu. Vzhľadom k možnosti výskytu s vekom súvisiaceho poklesu hepatálnej a renálnej funkcie, rovnako ako aj možnému výskytu srdcových ochorení (pozri časť 4.3 a 4.4), je nutná opatrnosť pri podávaní lieku starším osobám.

Porucha funkcie pečene a obličiek

Eurartesim sa nehodnotil u osôb so stredne závažnou alebo závažnou renálnou a hepatálnou insuficienciou. Preto sa pri podávaní Eurartesimu týmto pacientom odporúča opatrnosť (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Eurartesimu u dojčiat vo veku menej ako 6 mesiacov a u detí s telesnou hmotnosťou menej ako 5 kg neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje pre tieto pediatrické podskupiny.

Spôsob podávania

<p>Eurartesim sa má užívať perorálne s vodou a bez jedla. Každá dávka sa má užiť nie menej než 3 hodiny po poslednom jedle. Žiadna potrava sa nemá prijímať 3 hodiny po užití každej dávky.</p>

Pre pacientov, ktorí nie sú schopní prehltnúť tablety, ako sú dojčatá a malé deti, sa môže Eurartesim rozdrviť a zmiešať s vodou. Zmes sa má použiť bezprostredne po príprave.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Závažná malária podľa definície WHO.
- Rodinná anamnéza náhleho úmrtia alebo kongenitálneho predĺženia QTc intervalu.
- Známe kongenitálne predĺženie QTc intervalu alebo ktorékoľvek klinické ochorenie, o ktorom je známe, že predlžuje QTc interval.
- Anamnéza symptomatických srdcových arytmií alebo klinicky závažnej bradykardie.
- Akákoľvek predispozícia k srdcovým ochoreniam, ktoré vyvolávajú náchylnosť na arytmiu, ako je závažná hypertenzia, hypertrofia ľavej komory (vrátane hypertrofickej kardiomyopatie) alebo kongestívne srdcové zlyhanie sprevádzané zníženou ejekčnou frakciou ľavej komory.
- Poruchy elektrolytov, najmä hypokaliémia, hypokalciémia alebo hypomagneziémia.
- Užívanie liekov, o ktorých je známe, že predlžujú QTc interval. Sem patria (ale nielen tieto):
 - Antiarytmiká (napr. amiodarón, dizopyramid, dofetilid, ibutilid, prokaínamid, chinidín, hydrochinidín, sotalol).
 - Neuroleptiká (napr. fenotiazíny, sertindol, sultoprid, chlórpromazín, haloperidol, mesoridazín, pimozid alebo tioridazín), antidepresíva.
 - Niektoré antimikrobiálne liečivá vrátane liečiv z nasledujúcich tried:
 - makrolidy (napr. erytromycín, klaritromycín).
 - fluorochinolóny, (napr. moxifloxacín, sparfloxacín).
 - imidazolové a triazolové antimykotiká
 - a tiež pentamidín a sachinavir.
 - Niektoré nesedatívne antihistaminiká (napr. terfenadín, astemizol, mizolastín)
 - Cisaprid, droperidol, domperidón, bepridil, difemanil, probukol, levometadyl, metadón, vinka-alkaloidy, oxid arzenitý.
- Nedávna liečba liekmi, o ktorých je známe, že predlžujú QTc interval, ktoré môžu byť stále prítomné v cirkulácii v čase nasadzovania Eurartesimu (napr. meflochín, halofantrín, lumefantrín, chlorochín, chinín a iné antimalariká), pričom treba vziať do úvahy ich eliminačný polčas.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Eurartesim sa nemá používať na liečbu závažnej malárie zapríčinennej parazitom *Plasmodium falciparum* (pozri časť 4.3), a taktiež – vzhľadom na nedostatok údajov – sa nemá používať na liečbu malárie zapríčinennej parazitmi *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae* ani *Plasmodium ovale*.

Dlhý polčas piperachinu (približne 22 dní) je potrebné mať na pamäti v prípade, že sa začína podávať iné antimalarikum z dôvodu zlyhania liečby alebo z dôvodu novej infekcie malárie (pozri nižšie a časť 4.3 a 4.5).

Piperachin je slabý inhibítor CYP3A4. Opatrnosť sa odporúča pri vzájomnom užívaní Eurartesimu s liekmi vykazujúcimi rôzne typy inhibície, indukcie alebo súťaženia o CYP3A4, pretože terapeutické a/alebo toxické účinky niektorých spolu podávaných liekov môžu byť zmenené.

Piperachin je aj substrát pre CYP3A4. Stredné zvýšenie plazmatickej koncentrácie piperachinu (< 2krát) sa pozorovalo pri súčasnom podávaní silných inhibítorov CYP3A4, čo malo za následok potenciálnu exacerbáciu účinku na predĺženie QTc intervalu (pozri časť 4.5).

Expozícia piperachinu sa môže tiež zvýšiť pri súčasnom podávaní so slabými alebo stredne silnými inhibítormi CYP3A4 (napr. perorálna antikoncepcia). Preto treba pri súčasnom podaní Eurartesimu s akýmkoľvek inhibítorom CYP3A4 dodržiavať zvýšenú opatrnosť a zvážiť monitorovanie EKG.

Pre nedostatok údajov o farmakokinetike pri viacnásobných dávkach piperachinu sa podanie akéhokoľvek silného inhibítora CYP3A4 po začatí podávania Eurartesimu (tzn. po prvej dávke) neodporúča (pozri časti 4.5 a 5.2).

Eurartesim sa nemá podávať v tehotenstve, pokiaľ je možné použiť iné vhodné a účinné antimalariká (pozri časť 4.6).

Vzhľadom k absencii údajov štúdie na karcinogenitu a vzhľadom k nedostatku klinických skúseností s opakovanými liečebnými kúrami u ľudí, neodporúčajú sa viac než dve liečebné kúry Eurartesimom v priebehu 12 mesiacov (pozri časti 4.2 a 5.3).

Účinky na srdcovú repolarizáciu

Počas klinických štúdií s Eurartesimom boli získané obmedzené záznamy EKG v priebehu liečby. Tieto preukázali, že predĺženie intervalu QTc sa vyskytuje častejšie a výraznejšie v súvislosti s liečbou Eurartesimom než s porovnávacími látkami (pozri časť 5.1 pre detaily porovnávaných látok). Analýza srdcových nežiaducich udalostí vyskytujúcich sa počas klinických skúšaní preukázala, že tieto sa vyskytujú častejšie u pacientov liečených Eurartesimom než u pacientov liečených porovnávacími antimalarikami (pozri časť 4.8). Pred tretou dávkou Eurartesimu sa v jednej z dvoch štúdií fázy III u 3/767 pacientov (0,4 %) zaznamenala hodnota QTcF > 500 ms oproti žiadnemu prípadu v porovnávacej skupine.

Potenciál Eurartesimu predlžovať QTc interval sa skúmal u paralelných skupín zdravých dobrovoľníkov, ktorí užívali každú dávku spolu s jedlom s vysokým (~1 000 Kcal) alebo nízkym (~400 Kcal) obsahom tukov/kalórií alebo nalačno. V porovnaní s placebo boli maximálne priemerné zvýšenia QTcF na 3. deň užívania Eurartesimu 45,2, 35,5 a 21,0 ms za dodržania príslušného dávkovania. Predĺženie QTcF pozorované nalačno pretrvávalo 4 až 11 hodín po poslednej dávke na 3. deň. Priemerné predĺženie QTcF v porovnaní s placebo sa znížilo na 11,8 ms po 24 hodinách a na 7,5 ms po 48 hodinách. U žiadneho zdravého jedinca s dávkou nalačno sa nepreukázalo QTcF väčšie ako 480 ms ani zvýšenie viac ako o 60 ms oproti východiskovej hodnote. Počet osôb s hodnotou QTcF vyššou než 480 ms v podmienkach s nízkym obsahom tukov bol 3/64, kým 10/64 prekročilo túto hodnotu QTcF v podmienkach s vysokým obsahom tukov. Žiadna osoba nemala hodnotu QTcF väčšiu ako 500 ms v ktorýchkoľvek podmienkach dávkovania.

Záznam EKG sa má získať čo najskôr po začatí liečby Eurartesimom a u pacientov s vyšším rizikom vzniku arytmie sa odporúča monitorovanie EKG v súvislosti s predĺžením intervalu QTc (pozri nižšie).

Ak je to klinicky možné, treba zvážiť získanie záznamu EKG všetkých pacientov pred podaním poslednej z troch denných dávok a približne 4-6 hodín po podaní poslednej dávky, nakoľko môže byť riziko predĺženia QTc najvyššie v tomto čase (pozri časť 5.2). QTc interval vyšší než 500 ms môže byť spojený so zvýšeným rizikom vzniku potenciálne život ohrozujúcej ventrikulárnej tachyarytmie. Preto u pacientov s predĺžením takéhoto rozsahu sa odporúča monitorovanie EKG počas nasledujúcich 24-48 hodín. Títo pacienti nemajú dostať ďalšiu dávku Eurartesimu a je potrebné začať alternatívnu antimalarickú liečbu.

V porovnaní s dospelými pacientmi-mužmi, pacientky a starší pacienti vykazujú dlhší QTc interval. Z tohto dôvodu môžu byť citlivejší na účinok liekov predlžujúcich QTc, napr. Eurartesimu, preto je nutná zvýšená opatrnosť.

Pediatriká populácia

Zvýšená opatnosť sa odporúča u malých detí, ak vracajú, pretože je u nich pravdepodobný rozvoj porúch elektrolytov. Tie môžu viesť k zvýšeniu QTc predlžujúceho efektu Eurartesimu (pozri časť 4.3).

Porucha funkcie pečene a obličiek

Eurartesim nebol hodnotený u pacientov so stredne závažnou alebo závažnou renálnou alebo hepatálnou insuficienciou (pozri časť 4.2). Z dôvodu potenciálu pre výskyt vyšších plazmatických koncentrácií piperachinu sa odporúča opatnosť pri podávaní Eurartesimu pacientom so žltáčkou a/alebo so stredne závažnou alebo závažnou renálnou alebo hepatálnou insuficienciou, taktiež sa odporúča monitorovanie EKG a hladiny draslíka v krvi.

4.5 Liekové a iné interakcie

Eurartesim je kontraindikovaný u pacientov, ktorí už užívajú iné lieky, o ktorých je známe, že predlžujú QTc interval, z dôvodu rizika farmakodynamickej interakcie, ktorá vedie k aditívnemu účinku na QTc interval (pozri časti 4.3 a 4.4).

Uskutočnilo sa len obmedzené množstvo farmakokinetických interakčných štúdií liečivo-liečivo s Eurartesimom u zdravých dospelých. Z toho dôvodu posúdenie potenciálu pre výskyt interakcií liečivo-liečivo vychádza buď zo štúdií *in vivo* alebo *in vitro*.

Vplyv Eurartesimu na súbežne podávané lieky

Piperachin je metabolizovaný enzýmom CYP3A4 a je jeho inhibítorom. Súbežné perorálne podanie Eurartesimu a 7,5 mg perorálneho midazolamu, ako testovacieho substrátu CYP3A4, viedlo k miernemu zvýšeniu (≤ 2 -krát) expozície midazolamu a jeho metabolitov u zdravých dospelých. Po týždni od posledného podania Eurartesimu už nebol tento inhibičný efekt zrejмый. Preto je potrebná mimoriadna pozornosť, keď sa lieky s úzkym terapeutickým indexom (napr. antiretrovirotiká a cyklosporín) podávajú súbežne s Eurartesimom.

Na základe *in vitro* údajov piperachin podlieha nízkemu stupňu metabolizmu enzýmom CYP2C19 a je tiež inhibítorom tohto enzýmu. Existuje potenciál zníženej miery metabolizmu iných substrátov tohto enzýmu, ako je omeprazol, s následným zvýšením ich plazmatickej koncentrácie a tým aj ich toxicity.

Piperachin má potenciál zvyšovať mieru metabolizmu substrátov CYP2E1, čo vedie k zníženiu plazmatických koncentrácií substrátov, ako je paracetamol alebo teofylín a anestetické plyny enflurán, halotan a izoflurán. Hlavným dôsledkom tejto interakcie by mohlo byť zníženie účinnosti súbežne podávaných liekov.

Podávanie artemimolu môže mať za následok mierne zníženie aktivity CYP1A2. Opatnosť sa preto odporúča pri podávaní Eurartesimu súbežne s liekmi metabolizovanými týmto enzýmom, ktoré majú úzky terapeutický index, ako je teofylín. Je nepravdepodobné, že by akékoľvek účinky pretrvávali dlhšie ako 24 hodín po poslednom užití artemimolu.

Vplyv súbežne podávaných liekov na Eurartesim

Piperachin je metabolizovaný enzýmom CYP3A4 *in vitro*. Súčasné podanie jednotlivej dávky perorálneho klaritromycínu (testovací silný inhibítor CYP3A4) s jednotlivou dávkou Eurartesimu viedlo k miernemu zvýšeniu (≤ 2 -krát) expozície piperachinu u zdravých dospelých. Toto zvýšenie expozície pri kombinácii antimalariík môže viesť k exacerbácii jeho efektu na QTc interval (pozri časť 4.4). Preto je potrebná mimoriadna opatnosť, keď sa Eurartesim podáva pacientom, ktorí užívajú silné inhibítory CYP3A4 (napr. niektoré inhibítory proteáz [amprenavir, atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir], nefazodón alebo verapamil) a z dôvodu rizika vyšších plazmatických koncentrácií piperachinu sa má zväziť sledovanie EKG (pozri časť 4.4)

U liekov, ktoré pôsobia ako indukory enzýmov, napr. rifampicín, karbamazepín, fenytoín, fenobarbital, ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*) je veľká pravdepodobnosť zníženia plazmatických koncentrácií piperachinu. Rovnako aj koncentrácia artemimolu môže byť redukovaná. Súbežná liečba takýmito liekmi sa neodporúča.

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie liečivo-liečivo sa uskutočnili len u dospelých. Rozsah interakcií u pediatrickej populácie nie je známy. Vyššie menované interakcie, ktoré sa pozorovali u dospelých a upozornenia v časti 4.4. by sa mali brať do úvahy aj u pediatrickej populácie.

Perorálna antikoncepcia

Pri súbežnom podaní zdravým ženám mal Eurartesim len minimálny efekt na liečbu kombinovanou estrogén-progesterónovou antikoncepciou. O 28% zvyšoval rozsah absorpcie etynilestradiolu (vyjadrenú geometrickým priemerom C_{max}), ale expozíciu etynilestradiolu a levonorgestrelu menil len nesignifikantne. Neovplyvňoval kontraktívnu aktivitu, čo sa dokázalo podobnými plazmatickými koncentraciami folikuly-stimulujúceho hormónu (FSH), luteinizačného hormónu (LH) a progesterónu, ktoré sa pozorovali po liečbe perorálnou antikoncepciou s alebo bez súčasného podania Eurartesimu.

Interakcia s jedlom

Absorpcia piperachinu sa zvyšuje za prítomnosti mastného jedla (pozri časť 4.4 a 5.2), čo môže zvýšiť jeho účinok na QTc interval. Preto sa má Eurartesim užívať s vodou a tak, ako je to popísané v časti 4.2. Eurartesim sa nemá užívať spoločne s grapefruitovým džúsom, pretože hrozí zvýšenie plazmatickej koncentrácie piperachinu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

K dispozícii sú nedostatočné údaje o používaní artemimolu a piperachinu u gravidných žien. Na základe údajov u zvierat sa predpokladá, že Eurartesim spôsobuje závažné vrodené defekty, keď sa podáva počas prvého trimestra gravidity (pozri časti 4.4 a 5.3). Reprodukčné štúdie s derivátmi artemisinínu preukázali teratogénny potenciál so zvýšeným rizikom počas skoršej gestácie (pozri časť 5.3). Piperachin nebol u potkanov ani u králikov teratogénny. V perinatálnych a postnatálnych štúdiách u potkanov piperachin súvisel s pôrodnými komplikáciami. Po expozícii *in utero* alebo cez mlieko sa však nezaznamenalo žiadne oneskorenie neonatálneho vývoja.

Eurartesim sa nemá používať počas gravidity v situáciách, kde sú dostupné iné vhodné a účinné antimalariká (pozri časť 4.4).

Dojčenie

Údaje u zvierat naznačujú vylučovanie piperachinu do materského mlieka, u ľudí však nie sú dostupné žiadne údaje. Ženy užívajúce Eurartesim nemajú dojčiť počas liečby.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne špecifické údaje týkajúce sa účinkov piperachinu na fertilitu, počas klinického používania sa však nezaznamenali žiadne nežiaduce účinky. Okrem toho údaje získané počas štúdií na zvieratách dokazujú, že artemimol nemá účinok na fertilitu u samcov ani samičiek.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Údaje o nežiaducich udalostiach zhromaždené v klinických skúškach naznačujú, že Eurartesim nemá žiadny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje po vyliečení pacienta z akútnej infekcie.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Bezpečnosť Eurartesimu sa hodnotila v dvoch otvorených štúdiách fázy III, ktoré zahŕňali 1 239 detských a dospievajúcich pacientov vo veku do 18 rokov a 566 dospelých pacientov vo veku > 18 rokov liečených Eurartesimom.

V randomizovanom skúšaní, počas ktorého bolo 767 dospelých a detí s nekomplikovanou maláriou zapríčinenou parazitom *P. falciparum* vystavených účinku Eurartesimu, u 25 % osôb sa vyskytla nežiaduca lieková reakcia (ADR). Žiadny jednotlivý typ ADR sa nevyskytol u ≥ 5 %. Najčastejšie ADR pozorované s výskytom $\geq 1,0$ % boli: bolesť hlavy (3,9 %), predĺženie QTc na elektrokardiograme (3,4 %), infekcia zapríčinená parazitom *P. falciparum* (3,0 %), anémia (2,8 %), eozinofília (1,7 %), zníženie hemoglobínu (1,7 %), sínusová tachykardia (1,7 %), asténia (1,6 %), [znížený] hematokrit (1,6 %), pyrexia (1,5 %), zníženie počtu červených krviniek (1,4 %). V štúdiu malo celkovo 6 (0,8 %) osôb závažné ADR.

V druhom randomizovanom skúšaní bolo 1 038 detí vo veku od 6 mesiacov do 5 rokov vystavených účinku Eurartesimu a 71 % bolo ohodnotených ako pacienti, u ktorých sa vyskytovala ADR. Nasledujúce ADR sa pozorovali s frekvenciou výskytu ≥ 5 %: kašeľ (32 %), pyrexia (22,4 %), chrípka (16,0 %), infekcia zapríčinená parazitom *P. falciparum* (14,1 %), hnačka (9,4 %), vracanie (5,5 %) a anorexia (5,2 %). V štúdiu malo celkovo 15 (1,5 %) osôb závažné ADR.

Zoznam nežiaducich reakcií zoradených do tabuľky

V nižšie uvedenej tabuľke sú ADR vymenované podľa tried orgánových systémov (TOS) a zoradené pod názvami frekvencie. V každej skupine frekvencií sú nežiaduce reakcie zoradené podľa klesajúcej závažnosti, pomocou nasledovného pravidla: Veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$), neznáme (z dostupných údajov). Tabuľka v tejto časti je len pre dospelých pacientov. Zodpovedajúca tabuľka pre detských a dospievajúcich pacientov je uvedená vo zvlášťnej časti nižšie.

Frekvencia ADR u dospelých pacientov, ktorí sa zúčastnili klinických štúdií s Eurartesimom:

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté
Infekcie a nákazy		Infekcia zapríčinená parazitom <i>P. falciparum</i>	Infekcie dýchacej sústavy Chrípka
Poruchy krvi a lymfatického systému		Anémia	
Poruchy metabolizmu a výživy			Anorexia
Poruchy nervového systému		Bolesť hlavy	Kľč Závrat
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Predĺženie QTc Tachykardia	Poruchy srdcového prevodu Sínusové arytmie Bradykardia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína			Kašeľ
Poruchy gastrointestinálneho traktu			Vracanie Hnačka Nauzea Bolesť brucha
Poruchy pečene a žlčových ciest			Hepatitída Hepatomegália Abnormálne výsledky testov funkcií pečene

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté
Poruchy kože a podkožného tkaniva			Pruritus
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva			Artralgia Myalgia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		Asténia Pyrexia	

Popis vybraných nežiaducich reakcií

ADR uvedené pre Eurartesim boli zvyčajne mierne závažné a väčšina bola nezávažná. Reakcie, ako je kašeľ, pyrexia, bolesť hlavy, infekcia zapríčinená parazitom *P. falciparum*, anémia, asténia, anorexia a pozorované zmeny parametrov krviniek sa zhodovali s reakciami, ktoré sa očakávali u pacientov s akútnou maláriou. Vplyv na predĺženie QTc intervalu sa pozoroval na 2. deň a ustúpil do 7. dňa (nasledujúci časový bod, pri ktorom sa uskutočnilo EKG).

Pediatrická populácia

Nižšie je uvedený tabuľkový prehľad frekvencie ADR u detských a dospelých pacientov. Väčšina pediatrických skúseností pochádza od afrických detí vo veku od 6 mesiacov do 5 rokov.

Frekvencia ADR u detských a dospelých pacientov, ktorí sa zúčastnili klinických štúdií s Eurartesimom:

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté
Infekcie a nákazy	Chrípka Infekcia zapríčinená parazitom <i>P. falciparum</i>	Infekcia dýchacej sústavy Infekcia ucha	
Poruchy krvi a lymfatického systému		Trombocytopénia Leukopénie/ neutropénia Leukocytózy, inde neklasifikované Anémia	Trombocytémia Splenomegália Lymfadenopatia Hypochromáza
Poruchy metabolizmu a výživy		Anorexia	
Poruchy nervového systému			Kŕč Bolesť hlavy
Poruchy oka		Konjunktivitída	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Predĺženie QT/QTc Nepravdivý srdcový rytmus	Poruchy srdcového prevodu Srdcový šelest
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Kašeľ		Rinorea Epistaxa
Poruchy gastrointestinálneho traktu		Vracanie Hnačka Bolesť brucha	Stomatitída Nauzea
Poruchy pečene a žlčových ciest			Hepatitída Hepatomegália

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté
			Abnormálne výsledky testov funkcií pečene Žltacka
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Dermatitída Vyrážka	Akantóza Pruritus
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva			Artralgia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Pyrexia	Asténia	

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

V klinických skúšaníach dostalo deväť pacientov dvojnásobok kumulatívnej plánovanej dávky Eurartesimu. Bezpečnostný profil týchto pacientov sa neodlišoval od profilu pacientov, ktorí dostávali odporúčanú dávku, pričom u žiadneho pacienta sa nezaznamenali závažné nežiaduce udalosti (SAE).

V prípadoch podozrenia na predávkovanie sa má podľa potreby podať symptomatická a podporná liečba, zahrňujúca monitorovanie EKG z dôvodu možnosti predĺženia QTc intervalu (pozri časť 4.4).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antiprotozoiká, antimalariká, artemisinín a deriváty, kombinácie
ATC kód: P01BF05

Farmakodynamické účinky

Artemimol je schopný dosiahnuť vysoké koncentrácie v erytrocytoch napadnutých parazitmi. Jeho endoperoxidový mostík sa považuje za nevyhnutný pre jeho antimalarickú aktivitu, čo spôsobuje poškodenie membránových systémov parazitov voľnými radikálmi vrátane:

- Inhibície vápnikovej ATPázy sarkoplazmaticko-endoplazmatického retikula *falciparum*.
- Interferencie s transportom mitochondriálnych elektrónov.
- Interferencie s transportnými proteínmi parazitov.
- Prerušenia mitochondriálnej funkcie parazitov.

Presný mechanizmus účinku piperachinu je neznámy, pravdepodobne však odráža mechanizmus účinku chlorochínu, štruktúrne blízkeho analógu. Chlorochín sa viaže na toxický hem (odvodený od hemoglobínu pacienta) v parazite malárie, čím zabraňuje jeho detoxikácii prostredníctvom polymerizačného kroku.

Piperachin je bischinolín a táto trieda preukázala dobrú antimalarickú aktivitu proti kmeňom *Plasmodium* rezistentným voči chlorochínu *in vitro*. Objemná bischinolónová štruktúra môže byť dôležitá pre aktivitu proti kmeňom rezistentným na chlorochín a môže pôsobiť prostredníctvom nasledujúcich mechanizmov:

- Inhibíciou transportérov, ktoré vynášajú chlorochín z potravinovej vakuoly parazitov
- Inhibíciou tráviacej dráhy hemu v potravinovej vakuole parazitov.

Zaznamenala sa rezistencia voči piperachínu (keď sa používa v monoterapii).

Účinnosť a bezpečnosť Eurartesimu sa hodnotila v dvoch rozsiahlych otvorených randomizovaných klinických skúšaníach:

Štúdia DM040010 sa uskutočnila u ázijských dospelých, detských a dospievajúcich pacientov s nekomplikovanou maláriou zapríčinenou parazitom *P. falciparum*. Liečba Eurartesimom sa porovnávala s Artesunátom + Meflochínom (AS + MQ). Primárnym koncovým ukazovateľom bola miera vyliečenia v 63. dni upravená PCR.

Štúdia DM040011 sa uskutočnila u afrických detských a dospievajúcich pacientov s nekomplikovanou maláriou zapríčinenou parazitom *P. falciparum*. Liečba Eurartesimom sa porovnávala s Artemeterom + Lumefantrínom (A + L). Primárnym koncovým ukazovateľom bola miera vyliečenia v 28. dni upravená PCR.

Výsledky primárneho koncového ukazovateľa v populáciách s modifikovaným liečebným zámerom (m-ITT) (definovaných ako súhrn všetkých randomizovaných pacientov, ktorým bola podaná aspoň jedna dávka skúšanej liečby, s vylúčením pacientov, ktorí nepokračovali z neznámych dôvodov) boli nasledovné:

Štúdia	Miera vyliečenia upravená PCR (m-ITT)			
	Eurartesim	AS + MQ	A + L	95 % obojstranný CI pre rozdiel v liečbe (Eurartesim – Porovnávací látka); p-hodnota
DM040010 (n = 1 087)	97,0 %	95,3 %	-	(-0,84, 4,19) %; p = 0,161
DM040011 (n = 1 524)	92,7 %	-	94,8 %	(-4,59, 0,45) %; p = 0,128

V každom prípade výsledky potvrdili, že Eurartesim nebol menej účinný ako porovnávací liek. V oboch štúdiách bola miera skutočného zlyhania liečby nižšia ako 5 % prahovej hodnoty účinnosti stanovenej WHO.

Miery vyliečenia upravené vekovo špecifickým PCR v m-ITT populáciách sú uvedené v tabuľke nižšie, a to pre ázijské a africké štúdie:

Štúdia	Miera vyliečenia upravená PCR (m-ITT)			
	Eurartesim	AS + MQ	A + L	95 % obojstranný CI pre rozdiel v liečbe (Eurartesim – Porovnávací látka); p-hodnota
DM040010 (n = 1 087)				
≤ 5 rokov	100,0 %	100,0 %	-	-
> 5 až ≤ 12 rokov	98,2 %	96,5 %	-	(-3,67, 7,09) %; 0,605
> 12 až ≤ 18 rokov	97,3 %	100,0 %	-	(-6,40, 0,99) %; 1,000
> 18 až ≤ 64 rokov	96,6 %	94,4 %	-	(-0,98, 5,30) %; 0,146
DM040011 (n = 1 524)				
≤ 1 rok	91,5 %	-	98,5 %	(-12,66, -1,32) % ⁽¹⁾ ; 0,064
> 1 až ≤ 2 roky	92,6 %	-	94,6 %	(-6,76, 2,63) %; 0,413

Štúdia	Miera vyliečenia upravená PCR (m-ITT)			
	Eurartesim	AS + MQ	A + L	95 % obojstranný CI pre rozdiel v liečbe (Eurartesim – Porovnávacía látka); p-hodnota
> 2 až ≤ 5 rokov	93,0 %	-	94,0 %	(-4,41, 2,47) %; 0,590

⁽¹⁾ Tento CI je asymptotický, pretože presný CI nie je možné vyčísliť.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické profily artemimolu a piperachinu sa skúmali u zvieracích modelov a u rozličných ľudských populácií (zdraví dobrovoľníci, dospelí pacienti, detský a dospelievajúci pacienti).

Absorpcia

Artemimol sa veľmi rýchlo absorbuje. Po jednorazovom a viacnásobnom podaní dávky bol T_{max} približne 1-2 hodiny. U pacientov, priemerná C_{max} (CV %) a AUC_{INF} u artemimolu (pozorovaná po podaní prvej dávky Eurartesimu) bola 752 (47 %) ng/ml a 2 002 (45 %) ng/ml*h, respektívne.

Zdá sa, že biologická dostupnosť artemimolu je vyššia u pacientov s maláriou ako u zdravých dobrovoľníkov pravdepodobne preto, že malária sama o sebe má vplyv na dispozíciu artemimolu. To môže odrážať poruchu funkcie pečene v súvislosti s maláriou, čo vyvoláva zvýšenie biologickej dostupnosti artemimolu (zníženie vplyvu prvého prechodu pečťou) bez ovplyvnenia jeho zdanlivého eliminačného polčasu, ktorý je limitovaný mierou absorpcie. U zdravých mužských dobrovoľníkov v podmienkach hladovania sa u artemimolu priemerná C_{max} pohybovala v rozmedzí 180-252 ng/ml a AUC_{INF} v rozmedzí 516-684 ng/ml*h.

Systémová expozícia artemimolu bola trochu nižšia po podaní poslednej dávky Eurartesimu (nižšia než po prvej dávke o až do 15 %). Farmakokinetické parametre artemimolu sa ukázali byť podobné u zdravých dobrovoľníkov ázijského pôvodu a belocho. Systémová expozícia artemimolu v poslednom dni liečby bola vyššia u žien ako u mužov, s rozdielom v rámci 30 %.

U zdravých dobrovoľníkov sa expozícia artemimolu zvýšila o 43 %, keď sa podával s jedlom s vysokým obsahom tuku/vysokým obsahom kalórií.

Piperachin, vysoko lipofilná látka, sa absorbuje pomaly. U ľudí má piperachin po jednorazovej a opakovanej dávke hodnotu T_{max} približne 5 hodín. U pacientov priemerná C_{max} (CV %) a AUC_{0-24} (pozorovaná po podaní prvej dávky Eurartesimu) bola 179 (62 %) ng/ml a 1 679 (47 %) ng/ml*h. Kvôli svojej pomalej eliminácii sa piperachin kumuluje v plazme po viacnásobných dávkach s faktorom akumulácie približne 3. Zistilo sa, že farmakokinetické parametre piperachinu sú podobné u zdravých dobrovoľníkov ázijského pôvodu a belocho. Na druhej strane v poslednom dni liečby Eurartesimom bola maximálna plazmatická koncentrácia piperachinu vyššia u zdravých dobrovoľníkov ženského pohlavia ako u mužského pohlavia, pričom rozdiel je rádovo 30 až 50 %.

U zdravých dobrovoľníkov sa expozícia piperachinu zvýšila približne 3-násobne pri podávaní s jedlom s vysokým obsahom tuku/vysokým obsahom kalórií. Tento farmakokinetický vplyv je sprevádzaný zvýšeným účinkom na predĺženie QT intervalu. Eurartesim sa má preto podávať s vodou nie skôr ako 3 hodiny po poslednom požití jedla a po každej dávke sa nemá požívať jedlo v priebehu 3 hodín (pozri časť 4.2).

Distribúcia

Piperachin aj artemimol sa v značnej miere viažu na ľudské plazmatické proteíny: väzba na proteíny pozorovaná v štúdiách *in vitro* bola 44-93 % pre artemimol a > 99 % pre piperachin. Okrem toho z údajov *in vitro* a *in vivo* u zvierat vyplýva, že piperachin a artemimol majú tendenciu sa kumulovať v červených krvinkách.

Pozorovalo sa, že artemimol má malý distribučný objem u ľudí (0,8 l/kg; CV 35,5 %).

Farmakokinetické parametre pozorované pre piperachin u ľudí naznačujú, že táto účinná látka má veľký distribučný objem (730 l/kg; CV 37,5 %).

Biotransformácia

Artenimol sa konvertuje predovšetkým na α -artenimol- β -glukuronid (α -artenimol-G). Štúdie s ľudskými pečeňovými mikrozómami preukázali, že artenimol sa metabolizuje prostredníctvom UDP-glukuronozyltransferázy (UGT1A9 a UGT2B7) na α -artenimol-G bez metabolizmu sprostredkovaného cytochrómom P450. Interakčné štúdie liečivo-liečivo *in vitro* odhalili, že artenimol je inhibítorom CYP1A2, preto existuje potenciál pre artenimol zvyšovať plazmatické koncentrácie substrátov CYP1A2 (pozri časť 4.5).

In vitro štúdie metabolizmu preukázali, že piperachin sa metabolizuje ľudskými hepatocytmi (približne 85 % piperachinu zostáva po 2-hodinovej inkubácii pri 37 °C). Piperachin sa metabolizuje predovšetkým prostredníctvom CYP3A4 a v menšej miere CYP2C9 a CYP2C19. Zistilo sa, že piperachin je inhibítorom CYP3A4 (taktiež spôsobom závislým od času) a v menšej miere CYP2C19, zatiaľ čo stimuluje aktivitu CYP2E1.

Pri súbežnej inkubácii piperachinu s artenimolom sa nepozoroval žiadny vplyv na profil metabolitov piperachinu v ľudských hepatocytoch. Hlavnými metabolitmi piperachinu boli produkt rozkladu kyselina karboxylová a mono-N-oxidovaný produkt.

V humánných štúdiách sa zistilo, že piperachin je slabý inhibítor CYP3A4 enzýmu, zatiaľ čo silné inhibítory CYP3A4 aktivity spôsobujú slabú inhibíciu metabolizmu piperachínu (pozri časť 4.5).

Eliminácia

Eliminačný polčas artenimolu je približne 1 hodina. Priemerný perorálny klírens u dospelých pacientov s maláriou bol 1,34 l/h/kg. Priemerný perorálny klírens bol mierne vyšší u detských a dospievajúcich pacientov, rozdiely boli však menej významné (< 20 %). Artenimol sa eliminuje metabolizmom (predovšetkým glukurokonjugáciou). Zistilo sa, že jeho klírens je mierne nižší u zdravých dobrovoľníkov ženského pohlavia v porovnaní s mužským pohlavím. Údaje týkajúce sa vylučovania artenimolu u ľudí sú nedostatočné. V literatúre sa však zaznamenalo, že vylučovanie nezmenenej účinnej látky v moči a v stolici ľudí je zanedbateľné pre deriváty artemisinínu.

Eliminačný polčas piperachinu je približne 22 dní u dospelých pacientov a približne 20 dní u detských a dospievajúcich pacientov. Priemerný perorálny klírens u dospelých pacientov s maláriou bol 2,09 l/h/kg, zatiaľ čo u detských a dospievajúcich pacientov bol 2,43 l/h/kg. V dôsledku jeho dlhého eliminačného polčasu sa piperachin po viacnásobnom podaní kumuluje.

Štúdie u zvierat preukázali, že rádioaktívne značený piperachin sa vylučuje biliárnou cestou, zatiaľ čo vylučovanie močom je zanedbateľné.

Farmakokinetika u špeciálnych populácií pacientov

U pacientov s insuficienciou pečene alebo obličiek ani u starších osôb sa neuskutočnili žiadne špecifické farmakokinetické štúdie.

V pediatrickej farmakokinetickej štúdií a na základe veľmi obmedzeného odberu vzoriek sa pozorovali menšie rozdiely vo farmakokinetike artenimol medzi pediatrickou a dospelou populáciou. Priemerný klírens (1,45 l/h/kg) bol mierne rýchlejší u detských a dospievajúcich pacientov ako u dospelých pacientov (1,34 l/h/kg), zatiaľ čo priemerný distribučný objem u detských a dospievajúcich pacientov (0,705 l/kg) bol nižší ako u dospelých (0,801 l/kg).

Rovnaké porovnanie preukázalo, že konštantné hodnoty miery absorpcie a terminálny polčas piperachinu u detí boli veľmi podobné konštantám pozorovaným u dospelých. Zdanlivý klírens bol však rýchlejší (1,30 oproti 1,14 l/h/kg) a zdanlivý celkový distribučný objem bol nižší u detí a dospievajúcich (623 oproti 730 l/kg).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Všeobecná toxicita

Údaje týkajúce sa chronickej toxicity piperachinu u psov a opíc v literatúre naznačujú určitú hepatotoxicitu a miernu reverzibilnú depresiu celkového počtu bielych krviniek a neutrofilov.

Najvýznamnejšie neklinické zistenia o bezpečnosti po opakovanom podaní dávky boli infiltrácia makrofágov s intracytoplazmatickým bazofilným granulárnym materiálom zhodná s fosfolipidózou a degeneratívne lézie u veľkého počtu orgánov a tkanív. Tieto nežiaduce reakcie boli pozorované u zvierat pri expozíciách podobných klinickým a s možným významom pre klinické použitie. Nie je známe, či tieto toxické účinky sú reverzibilné.

Artenimol a piperachin neboli genotoxické/klastogénne vychádzajúc zo skúšania *in vitro* a *in vivo*.

Neuskutočnili sa žiadne štúdie karcinogenity.

Artenimol spôsobuje embryoletalitu a teratogenitu u potkanov a králikov.

Piperachin nevyvolal malformáciu u potkanov a králikov. V štúdií perinatálneho a postnatálneho vývoja (segment III) u samíc potkanov liečených 80 mg/kg mali niektoré zvieratá oneskorený pôrod, čo spôsobilo mortalitu novonarodených mláďat. U samíc, ktoré porodili normálne, boli vývoj, správanie a rast prežívajúceho potomstva normálne po expozícii *in utero* alebo cez mlieko.

S kombináciou artemimolu a piperachinu sa neuskutočnili žiadne štúdie reprodukčnej toxicity.

Toxicita centrálného nervového systému (CNS)

U ľudí a zvierat existuje potenciál pre neurotoxicitu derivátov artemisinínu, ktorý do značnej miery súvisí s dávkou, cestou podania a zložením rozličných proliečiv artemimolu. U ľudí sa potenciál pre neurotoxicitu perorálne podávaného artemimolu môže považovať za vysoko nepravdepodobný vzhľadom na rýchly klírens artemimolu a jeho krátku expozíciu (3 dni liečby u pacientov s maláriou). V špecifickom jadre potkanov alebo psov sa nezaznamenal žiadny dôkaz lézií spôsobených artemimolom, dokonca ani pri letálnej dávke.

Kardiovaskulárna toxicita

Účinky na krvný tlak a trvanie PR a QRS sa pozorovali pri vysokých dávkach piperachinu. Najvýznamnejší potenciálny účinok na srdce súvisel so srdcovým prevodom.

V hERG teste bola IC_{50} 0,15 μ mol pre piperachin a 7,7 μ mol pre artemimol. Kombinácia artemimolu a piperachinu nevyvolala väčšiu inhibíciu hERG ako jednotlivé zložky.

Fototoxicita

V súvislosti s artemimolom neexistujú žiadne obavy týkajúce sa fototoxicity, pretože v rozmedzí 290-700 nm neabsorbuje. Piperachin dosahuje maximum absorpcie pri 352 nm. Keďže piperachin je prítomný v koži (približne 9 % u nepigmentovaného potkana a len 3 % u pigmentovaného potkana), 24 hodín po perorálnej liečbe u myši vystavených UV žiareniu sa pozorovali mierne fototoxické reakcie (opuch a erytém).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

Predželatinovaný škrob,
Dextrín,
Hypromelóza (E464),
Sodná soľ kroskarmelózy,
Magnéziumstearát (E572).

Filmový obal:

Hypromelóza (E464),
Oxid titaničitý (E171),
Makrogol 400.

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.
Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Eurartesim tablety sú balené v PVC/PVDC/hliníkových blistroch obsahujúcich 3, 6, 9 a 12 tabliet.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 27. október 2011

Dátum posledného predĺženia registrácie: 09. September 2016

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP..

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky;
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

V prípade, že sa dátum predloženia periodicky aktualizovanej správy o bezpečnosti lieku (PSUR) zhoduje s dátumom aktualizácie RMP, môžu sa predložiť súčasne.

• Dodatočné opatrenia na minimalizáciu rizika

Držiteľ rozhodnutia o registrácii sa má uistiť, že poskytol všetkým lekárom, ktorí budú predpisovať alebo používať Eurartesim, odborný vzdelávací balíček o zdravotnej starostlivosti, ktorý obsahuje nasledujúce:

- Súhrn charakteristických vlastností lieku
- Písomnú informáciu pre používateľa
- Písomnú informáciu pre lekárov zahrňujúcu Kontraindikované podmienky pri použití a Zoznam liekov kontraindikovaných pri súčasnom používaní

Písomná informácia pre lekárov má obsahovať informácie o nasledujúcich kľúčových prvkoch:

- Eurartesim má potenciál k predĺženiu QTc intervalu, čo môže viesť k potenciálne smrteľným arytmiám.

- Absorpcia piperachínu sa zvyšuje v prítomnosti potravy, preto k zníženiu rizika predĺženia QTc intervalu majú byť pacienti poučení, aby zapíjali tablety s vodou, bez jedla, nie menej ako tri hodiny po poslednom jedle. Tri hodiny po podaní každej dávky sa neodporúča jesť.
 - Eurartesim je kontraindikovaný u pacientov s ťažkou maláriou podľa definície WHO a u pacientov s anamnézou klinických stavov, ktoré môžu viesť k predĺženiu QTc intervalu a u pacientov užívajúcich lieky, o ktorých je známe, že predlžujú QTc interval.
 - Odporúčania EKG monitoringu.
 - Rozsah a použitie Kontraindikovaných podmienok pri použití a Zoznam liekov kontraindikovaných pri súčasnom používaní.
 - Existuje tu potenciálne riziko teratogenity, a tak sa Eurartesim nemá používať v situáciách, v ktorých sú k dispozícii iné vhodné a účinné antimalariká.
 - Je potrebné upozorniť pacientov na významné riziká spojené s liečbou Eurartesimom a vhodné opatrenia pri použití lieku.
 - Pacienti majú byť poučení, aby kontaktovali svojho lekára v prípade výskytu nežiaducich účinkov a lekári/lekárnici majú oznámiť podozrivé nežiaduce reakcie na liečbu Eurartesimom, a najmä tie, ktoré sú spojené s predĺžením QT intervalu.
 - Existencii a rozsahu tehotenského registra a detailoch, ako zapísať pacientov do registra.
 - V členských štátoch, kde bude k dispozícii bezpečnostný register EU, majú vzdelávacie materiály obsahovať informácie o registri a detaily, ako zapisovať pacientov do registra.
- **Povinnosť vykonať postregistračné opatrenia**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykoná tieto opatrenia:

Popis	Termín vykonania
Kvôli bližšiemu dokázaniu kardiálnej bezpečnosti užívania Eurartesimu u pacientov so známami a symptómami nekomplikovanej malárie, vrátane efektu podávania Eurartesimu na QTc interval, držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží výsledky epidemiologickej štúdie na riešenie tohto problému podľa CHMP dohodnutého protokolu.	31 December 2018

PRÍLOHA III
OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠÍ OBAL****1. NÁZOV LIEKU**

Eurartesim 160 mg/20 mg filmom obalené tablety
tetrafosfát piperachin/artenimol.

2. LIEČIVÁ

Každá filmom obalená tableta obsahuje 160 mg tetrafosfát piperachinu (vo forme tetrahydrátu)
a 20 mg artenimolu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Filmom obalené tableta
3 tablety.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Na vnútorné použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Užívajte najmenej 3 hodiny pred jedlom alebo po jedle.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/11/716/005 3 filmom obalené tablety

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Eurartesim

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ EUDSKÝM OKOM

PC: {číslo} [kód lieku]

SN: {číslo} [sériové číslo]

NN: {číslo} [národné číslo úhrady alebo iné národné číslo identifikujúce liek]>

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH
BLISTER**

1. NÁZOV LIEKU

Eurartesim 160 mg/20 mg tablety
tetrafosfátpiperachin/artenimol

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Alfasigma S.p.A

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠÍ OBAL****1. NÁZOV LIEKU**

Eurartesim 320 mg/40 mg filmom obalené tablety
tetrafosfátpiperachin/artenimol.

2. LIEČIVÁ

Každá filmom obalená tableta obsahuje 320 mg tetrafosfátpiperachinu (vo forme tetrahydrátu)
a 40 mg artemimolu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Filmom obalené tablety. 3 tablety
Filmom obalené tablety. 6 tabliet
Filmom obalené tablety. 9 tabliet
Filmom obalené tablety. 12 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Na vnútorné použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Užívajte najmenej 3 hodiny pred jedlom alebo po jedle.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/11/716/001 3 filmom obalené tablety
EU/1/11/716/002 6 filmom obalené tablety
EU/1/11/716/003 9 filmom obalené tablety
EU/1/11/716/004 12 filmom obalené tablety

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRILLOVOM PÍSME

Eurartesim

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM

PC: {číslo} [kód lieku]
SN: {číslo} [sériové číslo]
NN: {číslo} [národné číslo úhrady alebo iné národné číslo identifikujúce liek]>

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH
BLISTER**

1. NÁZOV LIEKU

Eurartesim 320 mg/40 mg tablety
tetrafosfátpiperachin/artenimol

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Alfasigma S.p.A

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa
Eurartesim 160 mg/20 mg filmom obalené tablety
Tetrafosfát piperachin/artenimol

- ▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Eurartesim a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vy alebo vaše dieťa užije Eurartesim
3. Ako užívať Eurartesim
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Eurartesim
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Eurartesim a na čo sa používa

Eurartesim obsahuje liečivá tetrafosfát piperachin a artenimol. Používa sa na liečbu nekomplikovanej malárie, kde je vhodné použitie lieku ústami.

Malária je zapríčinená infekciou parazitom nazývaným *Plasmodium*, ktorá sa šíri uštipnutím nakazeného komára. Existujú rôzne typy parazita *Plasmodium*. Eurartesim zabíja parazit *Plasmodium falciparum*.

Liek môžu užívať dospelí, dospievajúci, deti a dojčatá vo veku viac ako 6 mesiacov s hmotnosťou 5 kilogramov alebo viac.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vy alebo vaše dieťa užije Eurartesim

Neužívajte Eurartesim, keď ste vy alebo vaše dieťa:

- alergický na liečivá tetrafosfát piperachin alebo artenimol alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6);
- trpíte závažným typom infekcie malárie, ktorá postihuje časti tela, ako je mozog, pľúca alebo obličky;
- trpíte srdcovým ochorením, ako sú zmeny rytmu alebo rýchlosti srdcového pulzu alebo srdcovým ochorením;
- ktorýkoľvek člen vašej rodiny (rodičia, starí rodičia, bratia alebo sestry) náhle zomrel kvôli problému so srdcom alebo sa narodil so srdcovými problémami;
- trpíte zmenami hladín solí v tele (nerovnováhy elektrolytov);

- užívate ďalšie lieky, ktoré môžu mať vplyv na srdcový rytmus, ako sú:
 - chinidín, dizopyramid, prokaínamid, amiodarón, dofetilid, ibutilid, hydrochinidín alebo sotalol;
 - lieky používané na liečbu depresie ako sú amitriptylín, fluoxetín alebo sertralín;
 - lieky používané na liečbu psychických ochorení, ako sú fenotiazíny, sertindol, sultoprid, chlórpromazín, haloperidol, mesoridazín, pimozid alebo tioridazín;
 - lieky používané na liečbu infekcií. Sem patria niektoré druhy liekov používaných na liečbu bakteriálnych infekcií (makrolidy [ako je erytromycín alebo klaritromycín] a fluorochinolóny [ako je moxifloxacín a sparfloxacín]) alebo plesňových infekcií (vrátane flukonazolu a imidazolu), a taktiež pentamidín (používaný na liečbu špecifického typu zápalu pľúc) a sachinavir (na liečbu HIV);
 - antihistaminiká používané na liečbu alergií alebo zápalov, napr. terfenadín, astemizol alebo mizolastín;
 - niektoré lieky používané na liečbu žalúdočných problémov, napr. cisaprid, domperidón alebo droperidol;
 - iné lieky, ako napr. vinka-alkaloidy alebo oxid arzenitý (používané na liečbu určitých zhubných ochorení), bepridil (používaný na liečbu angíny), difemanil (používaný na liečbu žalúdočných porúch), levometadyl a metadón (používaný na liečbu drogovej závislosti) a probukol (používaný na liečbu vysokej hladiny cholesterolu).
- boli nedávno (napr. asi pred mesiacom) liečení na maláriu niektorými liekmi alebo užívali niektoré lieky na prevenciu malárie. Medzi tieto lieky patria: meflochín, halofantrín, lumefantrín, chlorochín alebo chinín.

Ak sa týka vás alebo vášho dieťa a ktorýkoľvek z vyššie uvedených bodov alebo si nie ste istý, pred podaním alebo užitím Eurartesimu to oznámte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať tento liek, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika, ak vy alebo vaše dieťa:

- máte problémy s pečeňou alebo obličkami;
- máte infekciu malárie zapríčinenú parazitom iným ako *Plasmodium falciparum*;
- užívate alebo ste užívali akékoľvek iné lieky na liečbu malárie (iné než uvedené vyššie);
- ste tehotná alebo dojčíte (pozri nižšie);
- ste ženského pohlavia, staršia osoba (nad 65 rokov) alebo vraciate;
- užívate niektoré ďalšie lieky, ktoré by mohli zapríčiniť metabolické interakcie (vzájomné ovplyvnenie liekov). Príklady sú uvedené v časti „Iné lieky a Eurartesim“.

Ak si nie ste istý o ktoromkoľvek bode uvedenom vyššie, poraďte sa, prosím, so svojím lekárom alebo lekárnikom.

Deti

Tento liek nepodávajte deťom mladším ako 6 mesiacov alebo s telesnou hmotnosťou nižšou ako 5 kg.

Iné lieky a Eurartesim

Ak teraz vy alebo vaše dieťa užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Niektoré lieky môžu ovplyvňovať spôsob účinku Eurartesimu a váš lekár môže rozhodnúť, že Eurartesim nie je vhodný alebo že sú potrebné ďalšie kontroly, kým vy alebo vaše dieťa užívate niektoré lieky, ktoré by mohli zapríčiniť interakcie.

Príklady sú uvedené nižšie (no existuje ešte niekoľko ďalších):

- niektoré lieky používané na liečbu vysokého cholesterolu v krvi (ako je atorvastatín, lovastatín, simvastatín);
- niektoré lieky používané na liečbu vysokého krvného tlaku a srdcových problémov (ako je diltiazem, nifedipín, nitrendipín, verapamil, felodipín, amlodipín);
- niektoré lieky používané na liečbu HIV (antiretrovirálne lieky): inhibítory proteázy (ako je amprenavir, atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir), nenukleozidové inhibítory spätnej transkriptázy (ako je efavirenz, nevirapin);

- niektoré lieky používané na liečbu mikrobiálnych infekcií (ako je telitromycín, rifampicín, dapson);
- lieky používané na liečbu nespavosti: benzodiazepíny (ako je midazolam, triazolam, diazepam, alprazolam), zaleplon, zolpidem;
- lieky používané na liečbu/prevenciu epileptických záchvatov: barbituráty (ako je fenobarbital), karbamazepín alebo fenytoín;
- lieky používané po transplantáciách orgánov a na liečbu autoimunitných ochorení (ako je cyklosporín, takrolimus);
- pohlavné hormóny, vrátane tých, ktoré sú obsiahnuté v hormonálnej antikoncepcii (ako je gestodén, progesterón, estradiol), testosterón;
- glukokortikoidy (hydrokortizón, dexametazón);
- omeprazol (používaný na liečbu ochorení spojených s tvorbou žalúdočnej kyseliny);
- paracetamol (používaný na liečbu bolesti a horúčky);
- teofylín (používaný na rozšírenie priedušiek a zlepšenie dýchania);
- nefazodón (používaný na liečbu depresie);
- aprepitant (používaný na liečbu nauzey (nevoľnosti));
- niektoré plyny (ako je enflurán, halotan a izoflurán) používané pri celkovej anestézii (narkóze).

Eurartesim a jedlo a nápoje

Tablety Eurartesimu sa majú užívať len s vodou.

Eurartesim sa nemá užívať spoločne s grapefruitovou šťavou kvôli možným interakciám (ovplyvnenie účinku lieku).

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná, myslíte si, že by ste mohli byť tehotná alebo plánujete otehotnieť alebo ak dojčíte, oznámte to svojmu lekárovi.

Eurartesim sa nesmie používať počas tehotenstva, ak vám váš lekár môže predpísať alternatívny liek. Ak užívate Eurartesim počas tehotenstva, zoberte prosím na vedomie, že tehotenský register bude monitorovať výsledky takýchto tehotenstiev.

Počas užívania tohto lieku nesmiete dojčiť svoje dieťa, pretože liek môže prechádzať materským mliekom do vášho dieťaťa.

Ak užívate doplnky kyseliny listovej na predchádzanie možným vrodeným chybám nervovej trubice, môžete pokračovať v ich užívaní aj počas užívania Eurartesimu.

Skôr ako začnete užívať akýkoľvek liek počas tehotenstva alebo dojčenia, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Po užití Eurartesimu môžete viesť vozidlo a obsluhovať stroje, ak ste sa vyliečili zo svojej choroby.

3. Ako užívať Eurartesim

Vždy užívajte Eurartesim presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Tento liek máte vy alebo vaše dieťa užívať na prázdny žalúdok. Vy alebo vaše dieťa máte užiť každú dávku nie skôr ako 3 hodiny po poslednom požití jedla a v priebehu 3 hodín po každej dávke Eurartesimu sa nemá požiť žiadne jedlo. Vy alebo vaše dieťa môžete piť vodu bez obmedzenia.

Ak sa tablety ťažko prehltnú, môžu sa rozdrviť a zmiešať s vodou; zmes ihneď vypite.

Liečebná kúra Eurartesimom má trvať po dobu troch po sebe nasledujúcich dní. Užite jednu dávku každý deň. Dávku máte užiť každý deň približne v tom istom čase.

Denná dávka závisí od **telesnej hmotnosti** pacienta. Váš lekár má predpísať dávku, ktorá je primeraná vašej hmotnosti alebo hmotnosti vášho dieťaťa, a to nasledovne:

Telesná hmotnosť (kg)	Denná dávka (mg)	Celkový počet tabliet potrebných k liečbe
5 až menej ako 7	Polovica 160 mg/20 mg tablety denne	1,5 tablety
7 až menej ako 13	Jedna 160 mg/20 mg tableta denne	3 tablety
13 až menej ako 24	Jedna 320 mg/40 mg tableta denne	3 tablety
24 až menej ako 36	Dve 320 mg/40 mg tablety denne	6 tabliet
36 až menej ako 75	Tri 320 mg/40 mg tablety denne	9 tabliet
75 až 100	Štyri 320 mg/40 mg tablety denne	12 tabliet

Ak vaša telesná hmotnosť presahuje 100 kg, užívajte dávku, ktorú vám predpísal váš lekár.

Vracanie pri užívaní tohto lieku

Ak sa vyskytne v priebehu:

- 30 minút od užitia Eurartesimu, musí sa znovu užiť celá dávka.
- 31-60 minút, musí sa znovu užiť polovičná dávka.

Ak vyvrátite vy alebo vaše dieťa aj druhú dávku, neužite a ani nepodajte dieťaťu ďalšiu dávku.

Okamžite kontaktujte svojho lekára, aby predpísal alternatívnu liečbu malárie.

Užívanie tohto lieku, ak sa infekcia malárie vyskytne znova

- Ak vás alebo vaše dieťa znova zasiahne malária, môžete užiť ďalšiu liečebnú kúru Eurartesimom v priebehu jedného roka, ak si váš lekár myslí, že to je vhodná liečba. V priebehu jedného roka nesmiete vy ani vaše dieťa užiť viac ako dve kúry. Ak k tomu dôjde, poraďte sa so svojim lekárom. Druhú liečebnú kúru Eurartesimom neužívajte vy ani vaše dieťa skôr než po dvoch mesiacoch od ukončenia prvej kúry.
- Ak ste vy alebo vaše dieťa infikované viac ako dvakrát do roka, váš lekár predpíše alternatívnu liečbu.

Ak vy alebo vaše dieťa užije viac tabliet Eurartesimu, ako máte

Ak vy alebo vaše dieťa užijete viac, ako je odporúčaná dávka, oznámte to svojmu lekárovi. Váš lekár môže nariadiť zvláštne monitorovanie vás alebo vášho dieťaťa, pretože vyššie dávky než sú tie, ktoré sú odporúčané, môžu mať nežiaduci, závažný vplyv na srdce (pozri tiež časť 4).

Ak vy alebo vaše dieťa zabudne užiť Eurartesim

Ak vy alebo vaše dieťa zabudne užiť druhú dávku Eurartesimu v správny čas, užite ju hneď, ako si na to spomeniete. Potom vezmite tretiu (poslednú) dávku približne za 24 hodín po druhej dávke. Ak vy alebo vaše dieťa zabudne užiť tretiu (poslednú) dávku v správny čas, užite ju hneď, ako si na to spomeniete. Nikdy neužite viac ako jednu dávku v ten istý deň ako náhradu za vynechanú dávku. Ak si nie ste istý, spýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

Ak vy alebo vaše dieťa prestane užívať Eurartesim

Aby liek účinne pôsobil, tablety užívajte vy alebo vaše dieťa podľa pokynov a dokončíte trojdňovú liečebnú kúru. Ak vy alebo vaše dieťa nie ste schopní kúru dokončiť, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejaví u každého. Väčšina vedľajších účinkov nie je závažná a zvyčajne ustúpia v priebehu niekoľkých dní alebo týždňov po liečbe.

Ak sa u vás alebo vášho dieťaťa vyskytne vyrážka, opuch tváre, pier, jazyka alebo hrdla s ťažkosťami s prehĺtaním alebo s dýchaním, môžu to byť prejavy alergickej reakcie. Okamžite to oznámte svojmu lekárovi alebo navštívte ihneď pohotovosť najbližšej nemocnice a vezmite si so sebou túto písomnú informáciu.

Počas užívania Eurartesimu a niekoľko dní po užití poslednej dávky sa môže vyskytnúť problém so srdcom nazývaný predĺženie QT. To môže spôsobiť život ohrozujúce abnormality srdcového rytmu. **Váš lekár sa môže rozhodnúť monitorovať činnosť vášho srdca alebo srdca vášho dieťaťa (elektrokardiogram, EKG) počas liečby a po podaní poslednej dávky. Váš lekár vás o tomto rozhodnutí bude v prípade, že taká situácia nastane, informovať.** Ak spozorujete akúkoľvek zmenu vášho srdcového rytmu alebo vášho dieťaťa alebo ak máte príznaky (ako je búšenie srdca alebo nepravidelný srdcový rytmus), kontaktujte svojho lekára čo najskôr a pred termínom ďalšej dávky.

Vedľajšie účinky u dospelých

Časté (môžu postihovať až do 1 z 10 osôb)

Anémia, bolesť hlavy, poruchy srdcového rytmu (EKG zmeny alebo spozorovanie nezvyčajne rýchleho srdcového rytmu), horúčka, celková slabosť.

Menej časté (môžu postihovať až do 1 zo 100 osôb)

Chrípka, infekcia dýchacej sústavy, slabá chuť do jedla alebo nechutenstvo, závrat, záchvaty (kŕče), nepravidelný alebo pomalý srdcový pulz, kašeľ, vracanie, bolesť brucha, hnačka, nevoľnosť, zápal alebo zväčšenie pečene, nezvyčajné testy pečenej funkcie, svrbenie, bolesť v svaloch alebo kĺboch.

Vedľajšie účinky u detí

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

Chrípka, kašeľ, horúčka.

Časté (môžu postihovať až do 1 z 10 osôb)

Infekcia dýchacej sústavy, infekcia ucha, anémia, anomálie rozličných typov krviniek (bielych krviniek a krvných doštičiek), slabá chuť do jedla alebo nechutenstvo, infekcia oka, poruchy srdcového rytmu (zmena ako u dospelých, EKG zmeny), bolesť brucha, vracanie, hnačka, zápal kože, vyrážka, celková slabosť.

Menej časté (môžu postihovať až do 1 zo 100 osôb)

Anomálie červených krviniek, nadmerné počty krvných doštičiek, zväčšenie niektorých orgánov (ako je pečeň alebo slezina), opuch lymfatických uzlín, záchvaty (kŕče), bolesť hlavy, nezvyčajné zvuky srdca (počuté vaším lekárom pomocou stetoskopu), krvácanie z nosa, nádcha, nauzea (nevoľnosť), zápal v ústach, zápal alebo zväčšenie pečene, žltacka, nezvyčajné krvné testy pečenej funkcie, svrbenie kože a zápal, bolesť v kĺboch.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Eurartesim

Tento liek uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na obale po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete, že blister je otvorený.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Eurartesim obsahuje

Liečivá sú tetrafosfát piperachinu a arteminol.

Každá filmom obalená tableta obsahuje 160 mg tetrafosfát piperachinu (vo forme tetrahydrátu) a 20 mg arteminolu.

Ďalšie zložky sú:

Jadro tablety: predželatinovaný škrob, dextrín, hypromelóza (E464), sodná soľ kroskarmelózy, magnéziumstearát (E572).

Filmový obal: hypromelóza, oxid titaničitý (E171), makrogol 400.

Ako vyzerá Eurartesim a obsah balenia

Eurartesim tablety sú filmom obalené biele tablety, s označením a deliacou ryhou pozdĺž stredu.

Tablety 160 mg/20 mg majú písmená „S“ a „T“ na jednej strane a sú dostupné v blisteroch obsahujúcich 3 tablety.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

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

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

Výrobca

Alfasigma S.p.A.
Via Pontina km. 30,400
00071 Pomezia (Rím)
Taliansko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Sigma-Tau Pharma Belgium sprl
Tel: +32 (0)2 420 93 16
eurartesim@sigma-tau.be

Nederland
Sigma-Tau BV
Tel: +31 30 6702020
info@sigma-tau.nl

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

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

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

Italy
Alfasigma S.p.A.
Tel: +39.06.91393702
franco.bettella@alfasigma.com

Κύπρος
ISANGEN PHARMA CYPRUS LTD
Τηλ: +357 24-638833,
info@isangenpharma.com.cy

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

Alfasigma S.p.A.
Италия, Olaszország, Itàlie, Italja, Italien, Italia, Itaalia, Włochy, Italija, Ítália, taliansko, Itālija

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v mesiac RRRR.

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu/>.

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

Portugal
Alfa Wassermann – Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 217 226 110
geral@alfawassermann.pt

United Kingdom
LogixX Pharma Solutions Ltd
Tel: +44 (0) 1908 363 454
mi@logixxpharma.com

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

PÍ SOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Eurartesim 320 mg/40 mg filmom obalené tablety Tetrafosfát piperachin/artenimol

- ▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete

1. Čo je Eurartesim a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vy alebo vaše dieťa užije Eurartesim
3. Ako užívať Eurartesim
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Eurartesim
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Eurartesim a na čo sa používa

Eurartesim obsahuje liečivá tetrafosfát piperachin a artenimol. Používa sa na liečbu nekomplikovanej malárie, kde je vhodné použitie lieku ústami.

Malária je zapríčinená infekciou parazitom nazývaným *Plasmodium*, ktorá sa šíri uštipnutím nakazeného komára. Existujú rôzne typy parazita *Plasmodium*. Eurartesim zabíja parazit *Plasmodium falciparum*.

Liek môžu užívať dospelí, dospievajúci, deti a dojčatá vo veku viac ako 6 mesiacov s hmotnosťou 5 kilogramov alebo viac.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vy alebo vaše dieťa užije Eurartesim

Neužívajte Eurartesim, keď ste vy alebo vaše dieťa:

- alergický na liečivá tetrafosfát piperachin alebo artenimol alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6);
- trpíte závažným typom infekcie malárie, ktorá postihuje časti tela, ako je mozog, pľúca alebo obličky;
- trpíte srdcovým ochorením, ako sú zmeny rytmu alebo rýchlosti srdcového pulzu alebo srdcovým ochorením;
- ktorýkoľvek člen vašej rodiny (rodičia, starí rodičia, bratia alebo sestry) náhle zomrel kvôli problému so srdcom alebo sa narodil so srdcovými problémami;
- trpíte zmenami hladín solí v tele (nerovnováhy elektrolytov);

- užívate ďalšie lieky, ktoré môžu mať vplyv na srdcový rytmus, ako sú:
 - chinidín, dizopyramid, prokaínamid, amiodarón, dofetilid, ibutilid, hydrochinidín alebo sotalol;
 - lieky používané na liečbu depresie ako sú amitriptylín, fluoxetín alebo sertralín;
 - lieky používané na liečbu psychických ochorení, ako sú fenotiazíny, sertindol, sultoprid, chlórpromazín, haloperidol, mesoridazín, pimozid alebo tioridazín;
 - lieky používané na liečbu infekcií. Sem patria niektoré druhy liekov používaných na liečbu bakteriálnych infekcií (makrolidy [ako je erytromycín alebo klaritromycín] a fluorochinolóny [ako je moxifloxacín a sparfloxacín]) alebo plesňových infekcií (vrátane flukonazolu a imidazolu), a taktiež pentamidín (používaný na liečbu špecifického typu zápalu pľúc) a sachinavir (na liečbu HIV);
 - antihistaminiká používané na liečbu alergií alebo zápalov, napr. terfenadín, astemizol alebo mizolastín;
 - niektoré lieky používané na liečbu žalúdočných problémov, napr. cisaprid, domperidón alebo droperidol;
 - iné lieky, ako napr. vinka-alkaloidy alebo oxid arzenitý (používané na liečbu určitých zhubných ochorení), bepridil (používaný na liečbu angíny), difemanil (používaný na liečbu žalúdočných porúch), levometadyl a metadón (používaný na liečbu drogovej závislosti) a probukol (používaný na liečbu vysokej hladiny cholesterolu).
- boli nedávno (napr. asi pred mesiacom) liečení na maláriu niektorými liekmi alebo užívali niektoré lieky na prevenciu malárie. Medzi tieto lieky patria: meflochín, halofantrín, lumefantrín, chlorochín alebo chinín.

Ak sa týka vás alebo vášho dieťaťa a ktorýkoľvek z vyššie uvedených bodov alebo si nie ste istý, pred podaním alebo užitím Eurartesimu to oznámte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať tento liek, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika, ak vy alebo vaše dieťa:

- máte problémy s pečeňou alebo obličkami;
- máte infekciu malárie zapríčinenú parazitom iným ako *Plasmodium falciparum*;
- užívate alebo ste užívali akékoľvek iné lieky na liečbu malárie (iné než uvedené vyššie);
- ste tehotná alebo dojčíte (pozri nižšie);
- ste ženského pohlavia, staršia osoba (nad 65 rokov) alebo vraciate;
- užívate niektoré ďalšie lieky, ktoré by mohli zapríčiniť metabolické interakcie (vzájomné ovplyvnenie liekov). Príklady sú uvedené v časti „Iné lieky a Eurartesim“.

Ak si nie ste istý o ktoromkoľvek bode uvedenom vyššie, poraďte sa, prosím, so svojím lekárom alebo lekárnikom.

Deti

Tento liek nepodávajte deťom mladším ako 6 mesiacov alebo s telesnou hmotnosťou nižšou ako 5 kg.

Iné lieky a Eurartesim

Ak teraz vy alebo vaše dieťa užívate, alebo ste v poslednom čase užívali či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Niektoré lieky môžu ovplyvňovať spôsob účinku Eurartesimu a váš lekár môže rozhodnúť, že Eurartesim nie je vhodný alebo že sú potrebné ďalšie kontroly, kým vy alebo vaše dieťa užívate niektoré lieky, ktoré by mohli zapríčiniť interakcie. Príklady sú uvedené nižšie (no existuje ešte niekoľko ďalších):

- niektoré lieky používané na liečbu vysokého cholesterolu v krvi (ako je atorvastatín, lovastatín, simvastatín);
- niektoré lieky používané na liečbu vysokého krvného tlaku a srdcových problémov (ako je diltiazem, nifedipín, nitrendipín, verapamil, felodipín, amlodipín);
- niektoré lieky používané na liečbu HIV (antiretrovirálne lieky): inhibítory proteázy (ako je amprenavir, atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir), nenukleozidové inhibítory spätnej transkriptázy (ako je efavirenz, nevirapin);

- niektoré lieky používané na liečbu mikrobiálnych infekcií (ako je telitromycín, rifampicín, dapson);
- lieky používané na liečbu nespavosti: benzodiazepíny (ako je midazolam, triazolam, diazepam, alprazolam), zaleplon, zolpidem;
- lieky používané na liečbu/prevenciu epileptických záchvatov: barbituráty (ako je fenobarbital), karbamazepín alebo fenytoín;
- lieky používané po transplantáciách orgánov a na liečbu autoimunitných ochorení (ako je cyklosporín, takrolimus);
- pohlavné hormóny, vrátane tých, ktoré sú obsiahnuté v hormonálnej antikoncepcii (ako je gestodén, progesterón, estradiol), testosterón;
- glukokortikoidy (hydrokortizón, dexametazón);
- omeprazol (používaný na liečbu ochorení spojených s tvorbou žalúdočnej kyseliny);
- paracetamol (používaný na liečbu bolesti a horúčky);
- teofylín (používaný na rozšírenie priedušiek a zlepšenie dýchania);
- nefazodón (používaný na liečbu depresie);
- aprepitant (používaný na liečbu nauzey (nevoľnosti));
- niektoré plyny (ako je enflurán, halotan a izoflurán) používané pri celkovej anestézii (narkóze).

Eurartesim a jedlo a nápoje

Tablety Eurartesimu sa majú užívať len s vodou.

Eurartesim sa nemá užívať spoločne s grapefruitovou šťavou kvôli možným interakciám (ovplyvnenie účinku lieku).

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná, myslíte si, že by ste mohli byť tehotná alebo plánujete otehotnieť alebo ak dojčíte, oznámte to svojmu lekárovi.

Eurartesim sa nesmie používať počas tehotenstva, ak vám váš lekár môže predpísať alternatívny liek. Ak užívate Eurartesim počas tehotenstva, zoberte prosím na vedomie, že tehotenský register bude monitorovať výsledky takýchto tehotenstiev.

Počas užívania tohto lieku nesmiete dojčiť svoje dieťa, pretože liek môže prechádzať materským mliekom do vášho dieťaťa.

Ak užívate doplnky kyseliny listovej na predchádzanie možným vrodeným chybám nervovej trubice, môžete pokračovať v ich užívaní aj počas užívania Eurartesimu.

Skôr ako začnete užívať akýkoľvek liek počas tehotenstva alebo dojčenia, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Po užití Eurartesimu môžete viesť vozidlo a obsluhovať stroje, ak ste sa vyliečili zo svojej choroby.

3. Ako užívať Eurartesim

Vždy užívajte Eurartesim presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Tento liek máte vy alebo vaše dieťa užívať na prázdny žalúdok. Vy alebo vaše dieťa máte užiť každú dávku nie skôr ako 3 hodiny po poslednom požití jedla a v priebehu 3 hodín po každej dávke Eurartesimu sa nemá požiť žiadne jedlo. Vy alebo vaše dieťa môžete piť vodu bez obmedzenia.

Ak sa tablety ťažko prehltajú, môžu sa rozdrviť a zmiešať s vodou; zmes ihneď vypite.

Liečebná kúra Eurartesimom má trvať po dobu troch po sebe nasledujúcich dní. Užite jednu dávku každý deň. Dávku máte užiť každý deň približne v tom istom čase.

Denná dávka závisí od **telesnej hmotnosti** pacienta. Váš lekár má predpísať dávku, ktorá je primeraná vašej hmotnosti alebo hmotnosti vášho dieťaťa, a to nasledovne:

Telesná hmotnosť (kg)	Denná dávka (mg)	Celkový počet tabliet potrebných k liečbe
5 až menej ako 7	Polovica 160 mg/20 mg tablety denne	1,5 tablety
7 až menej ako 13	Jedna 160 mg/20 mg tableta denne	3 tablety
13 až menej ako 24	Jedna 320 mg/40 mg tableta denne	3 tablety
24 až menej ako 36	Dve 320 mg/40 mg tablety denne	6 tabliet
36 až menej ako 75	Tri 320 mg/40 mg tablety denne	9 tabliet
75 až 100	Štyri 320 mg/40 mg tablety denne	12 tabliet

Ak vaša telesná hmotnosť presahuje 100 kg, užívajte dávku, ktorú vám predpísal váš lekár.

Vracanie pri užívaní tohto lieku

Ak sa vyskytne v priebehu:

- 30 minút od užitia Eurartesimu, musí sa znovu užiť celá dávka.
- 31-60 minút, musí sa znovu užiť polovičná dávka.

Ak vyvrátite vy alebo vaše dieťa aj druhú dávku, neužite a ani nepodajte dieťaťu ďalšiu dávku. Okamžite kontaktujte svojho lekára, aby predpísal alternatívnu liečbu malárie.

Užívanie tohto lieku, ak sa infekcia malárie vyskytne znova

- Ak vás alebo vaše dieťa znova zasiahne malária, môžete užiť ďalšiu liečebnú kúru Eurartesimom v priebehu jedného roka, ak si váš lekár myslí, že to je vhodná liečba. V priebehu jedného roka nesmiete vy ani vaše dieťa užiť viac ako dve kúry. Ak k tomu dôjde, poraďte sa so svojim lekárom. Druhú liečebnú kúru Eurartesimom neužívajte vy ani vaše dieťa skôr než po dvoch mesiacoch od ukončenia prvej kúry.
- Ak ste vy alebo vaše dieťa infikované viac ako dvakrát do roka, váš lekár predpíše alternatívnu liečbu.

Ak vy alebo vaše dieťa užije viac tabliet Eurartesimu, ako máte

Ak vy alebo vaše dieťa užijete viac, ako je odporúčaná dávka, oznámte to svojmu lekárovi. Váš lekár môže nariadiť zvláštne monitorovanie vás alebo vášho dieťaťa, pretože vyššie dávky než sú tie, ktoré sú odporúčané, môžu mať nežiaduci, závažný vplyv na srdce (pozri tiež časť 4).

Ak vy alebo vaše dieťa zabudne užiť Eurartesim

Ak vy alebo vaše dieťa zabudne užiť druhú dávku Eurartesimu v správny čas, užite ju hneď, ako si na to spomeniete. Potom vezmite tretiu (poslednú) dávku približne za 24 hodín po druhej dávke. Ak vy alebo vaše dieťa zabudne užiť tretiu (poslednú) dávku v správny čas, užite ju hneď, ako si na to spomeniete. Nikdy neužite viac ako jednu dávku v ten istý deň ako náhradu za vynechanú dávku. Ak si nie ste istý, spýtajte sa svojho lekára alebo lekárnik.

Ak vy alebo vaše dieťa prestane užívať Eurartesim

Aby liek účinne pôsobil, tablety užívajte vy alebo vaše dieťa podľa pokynov a dokončite trojdňovú liečebnú kúru. Ak vy alebo vaše dieťa nie ste schopní kúru dokončiť, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Väčšina vedľajších účinkov nie je závažná a zvyčajne ustúpia v priebehu niekoľkých dní alebo týždňov po liečbe.

Ak sa u vás alebo vášho dieťaťa vyskytne vyrážka, opuch tváre, pier, jazyka alebo hrdla s ťažkosťami s prehĺtaním alebo s dýchaním, môžu to byť prejavy alergickej reakcie. Okamžite to oznámte svojmu lekárovi alebo navštívte ihneď pohotovosť najbližšej nemocnice a vezmite si so sebou túto písomnú informáciu.

Počas užívania Eurartesimu a niekoľko dní po užití poslednej dávky sa môže vyskytnúť problém so srdcom nazývaný predĺženie QT. To môže spôsobiť život ohrozujúce abnormality srdcového rytmu. **Váš lekár sa môže rozhodnúť monitorovať činnosť vášho srdca alebo srdca vášho dieťaťa (elektrokardiogram, EKG) počas liečby a po podaní poslednej dávky. Váš lekár vás o tomto rozhodnutí bude v prípade, že taká situácia nastane, informovať.** Ak spozorujete akúkoľvek zmenu vášho srdcového rytmu alebo vášho dieťaťa alebo ak máte príznaky (ako je búšenie srdca alebo nepravidelný srdcový rytmus), kontaktujte svojho lekára čo najskôr a pred termínom ďalšej dávky.

Vedľajšie účinky u dospelých

Časté (môžu postihovať až do 1 z 10 osôb)

Anémia, bolesť hlavy, poruchy srdcového rytmu (EKG zmeny alebo spozorovanie nezvyčajne rýchleho srdcového rytmu), horúčka, celková slabosť.

Menej časté (môžu postihovať až do 1 zo 100 osôb)

Chrípka, infekcia dýchacej sústavy, slabá chuť do jedla alebo nechutenstvo, závrat, záchvaty (kŕče), nepravidelný alebo pomalý srdcový pulz, kašeľ, vracanie, bolesť brucha, hnačka, nevoľnosť, zápal alebo zväčšenie pečene, nezvyčajné testy pečenej funkcie, svrbenie, bolesť v svaloch alebo kĺboch.

Vedľajšie účinky u detí

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

Chrípka, kašeľ, horúčka.

Časté (môžu postihovať až do 1 z 10 osôb)

Infekcia dýchacej sústavy, infekcia ucha, anémia, anomálie rozličných typov krviniek (bielych krviniek a krvných doštičiek), slabá chuť do jedla alebo nechutenstvo, infekcia oka, poruchy srdcového rytmu (zmena ako u dospelých, EKG zmeny), bolesť brucha, vracanie, hnačka, zápal kože, vyrážka, celková slabosť.

Menej časté (môžu postihovať až do 1 zo 100 osôb)

Anomálie červených krviniek, nadmerné počty krvných doštičiek, zväčšenie niektorých orgánov (ako je pečeň alebo slezina), opuch lymfatických uzlín, záchvaty (kŕče), bolesť hlavy, nezvyčajné zvuky srdca (počuté vaším lekárom pomocou stetoskopu), krvácanie z nosa, nádcha, nauzea (nevoľnosť), zápal v ústach, zápal alebo zväčšenie pečene, žltacka, nezvyčajné krvné testy pečenej funkcie, svrbenie kože a zápal, bolesť v kĺboch.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Eurartesim

Tento liek uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na obale po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete, že blister je otvorený.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Eurartesim obsahuje

Liečivá sú tetrafosfátpiperachinu a arteminol.

Každá filmom obalená tableta obsahuje 320 mg tetrafosfátpiperachinu (vo forme tetrahydrátu) a 40 mg arteminolu.

Ďalšie zložky sú:

Jadro tablety: predželatinovaný škrob, dextrín, hypromelóza (E464), sodná soľ kroskarmelózy, magnéziumstearát (E572).

Filmový obal: hypromelóza, oxid titaničitý (E171), makrogol 400.

Ako vyzerá Eurartesim a obsah balenia

Eurartesim tablety sú filmom obalené biele tablety, s označením a deliacou ryhou pozdĺž stredu.

Tablety 320 mg/40 mg majú dve písmena „σ“ na jednej strane a sú dostupné v blistroch obsahujúcich 3, 6, 9 alebo 12 tabliet.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobc

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

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

Výrobca

Alfasigma S.p.A.
Via Pontina km. 30,400
00071 Pomezia (Rím)
Taliansko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

Luxembourg/Luxemburg

Sigma-Tau Pharma Belgium sprl

Tel: +32 (0)2 420 93 16

eurartesim@sigma-tau.be

Nederland

Sigma-Tau BV

Tel: +31 30 6702020

info@sigma-tau.nl

Deutschland

Sigma-Tau Arzneimittel GmbH

Tel: +49 (0) 89 55066750

info@sigma-tau.de

España

Alfasigma España, S.L.

Tel: +34 93 415 48 22

info.es@alfasigma.com

Portugal

Alfa Wassermann – Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 217 226 110

geral@alfawassermann.pt

France

Alfasigma France

Tél: +33 1 45 21 0269

regulatory.fr@alfasigma.com

United Kingdom

LogixX Pharma Solutions Ltd

Tel: +44 (0) 1908 363 454

mi@logixxpharma.com

Ireland

LogixX Pharma Solutions Ltd

Tel: +44 (0) 1908 363 454

mi@logixxpharma.com

Ελλάδα

A VIPharma International A.E.

Τηλ: +30 210-6194170

info@avipharma.gr

Italy

Alfasigma S.p.A.

Tel: +39.06.91393702

franco.bettella@alfasigma.com

Κύπρος

ISANGEN PHARMA CYPRUS LTD

Τηλ: +357 24-638833,

info@isangenpharma.com.cy

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

Alfasigma S.p.A.

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

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

alfasigmaspa@legalmail.it

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v mesiac RRRR.

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu/>.