

**PRÍLOHA I**

**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

## 1. NÁZOV LIEKU

Eurartesim 160 mg/20 mg filmom obalené tablety

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 160 mg tetrafosfátipiperachinu (vo forme tetrahydrátu; PQP) a 20 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 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 zapríčinennej 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 vrátane informácií o prevalencii rezistencie voči artemimolu/piperachinu v geografickom regióne, kde k infekcii došlo (pozri časť 4.4).

### 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	Artemimol	
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*	1 280	160	4 x 320 mg / 40 mg tablety

\* pozri časť 5.1

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 časti 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 používať počas prvého trimestra tehotenstva, 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 placebom 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 placebom 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.

#### Oneskorená hemolytická anémia

Do jedného mesiaca po intravenóznom podaní artesunátu a perorálnom podaní kombinovanej liečby na báze artemisinínu (ACT) bola pozorovaná oneskorená hemolytická anémia vrátane hlásení, ktoré zahŕňali Eurartesim. Rizikové faktory môžu zahŕňať nízky vek (deti mladšie ako 5 rokov) a predchádzajúcu intravenóznou liečbu artesunátom.

Pacienti a opatrovníci majú byť vnímaví k prejavom a príznakom poliečebnej hemolýzy, ktorými sú bledosť, žltacka, tmavo sfarbený moč, horúčka, únava, dýchavičnosť, závrat a zmätenosť.

### 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 žltackou a/alebo so stredne závažnou alebo závažnou renálnou alebo hepatálnou insuficienciou, taktiež sa odporúča monitorovanie EKG a hladiny draslíka v krvi.

### Geografická lieková rezistencia

Schéma rezistencie lieku voči *P. falciparum* sa môže líšiť v závislosti od geografickej oblasti. Bola hlásená zvýšená rezistencia *P. falciparum* voči artemisinínom a/alebo piperachinu, najmä v oblasti juhovýchodnej Ázie. V prípade dokázanej alebo suspektnéj rekrudescentnej infekcie maláriou po liečbe artemimolom/piperachinom majú byť pacienti liečení iným antimalarikom.

## **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 ( $\leq 2$ -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 ( $\leq 2$ -krát) expozície piperachinu u zdravých dospelých. Toto zvýšenie expozície pri kombinácii antimalarik 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 HIV-proteáz [atazanavir,

darunavir, indinavir, lopinavir, ritonavir] alebo verapamil) a z dôvodu rizika vyšších plazmatických koncentrácií piperachinu sa má zväžiť 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.

Pri súbežnom podávaní s efavirenzom sa plazmatická koncentrácia piperachinu znížila o 43 %. Znížené plazmatické koncentrácie piperachinu a/alebo artemimolu môžu viesť k terapeutickému zlyhaniu. Preto sa súbežná liečba takýmito liekmi 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 je iba obmedzené množstvo údajov ( $n = 3$ ) o používaní artemimolu/piperachinu počas prvého trimestra gravidity.

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 skorej gestácie (pozri časť 5.3). Piperachin nebol u potkanov ani u králikov teratogénny.

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

Veľké množstvo údajov (výsledky viac ako 3 000 exponovaných gravidít) o používaní artemimolu/piperachinu v priebehu druhého a tretieho trimestra nenaznačuje žiadnu fetotoxicitu. 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 (pozri časť 5.3).

Preto ak je Eurartesim pre gravidnú ženu vhodnejší ako iné kombinácie terapií založené na artemisiníne, s ktorými sú rozsiahlejšie skúsenosti (alebo sulfadoxín-pyrimetamín), môže sa Eurartesim používať v druhom a treťom trimestri.

#### 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 arteminol 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  $\geq 5$  %. 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  $\geq 5$  %: 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 zvláštny 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	Krč Závrat
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Predĺženie QTc Tachykardia	Poruchy srdcového prevodu Sínusové arytmie Bradykardia

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Veľmi časté</b>	<b>Časté</b>	<b>Menej časté</b>
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
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:

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Veľmi časté</b>	<b>Časté</b>	<b>Menej časté</b>
Infekcie a nákazy	Chrípka Infekcia zapríčinená parazitom <i>P. falciparum</i>	Infekcia dýchacej sústavy Infekcia ucha	
Poruchy krvi a lymfatického systému		Trombocytopénia Leukopénia/neutropénia Leukocytózy, inde neklasifikované Anémia	Trombocytémia Splenomegália Lymfadenopatia Hypochromáza
Poruchy metabolizmu a výživy		Anorexia	
Poruchy nervového systému			Kfč Bolesť hlavy
Poruchy oka		Konjunktivitída	

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Veľmi časté</b>	<b>Časté</b>	<b>Menej časté</b>
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Predĺženie QT/QTc Nepravidelný 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 Abnormálne výsledky testov funkcií pečene Žltáčka
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 skúšaní 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 piperachinu (keď sa používa v monoterapii).

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

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)			95 % obojstranný CI pre rozdiel v liečbe (Eurartesim – Porovnávací látka); p-hodnota
	Eurartesim	AS + MQ	A + L	
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 – Porovnávacía látka); p-hodnota
<b>DM040010</b> (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
<b>DM040011</b> (n = 1 524)				
≤ 1 rok	91,5 %	-	98,5 %	(-12,66, -1,32) % <sup>(1)</sup> ; 0,064
> 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

<sup>(1)</sup> Tento CI je asymptotický, pretože presný CI nie je možné vyčíslit.

V Európskom registri bezpečnosti bolo 25 pacientov s hmotnosťou  $\geq 100$  kg (v rozmedzí 100 kg – 121 kg) liečených 4 tabletami 320 mg/40 mg PQP/artenimolu po dobu 3 dní. U 22 z týchto pacientov neboli v poslednej mikroskopickú analýze krvnej vzorky preukázané parazity; u troch pacientov nebola analýza parazitov z krvi dokončená. Všetci pacienti boli klinicky vyliečení.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

### Absorpcia

Artenimol 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 artenimolu (pozorovaná po podaní prvej dávky Eurartesimu) bola 752 (47 %) ng/ml a 2 002 (45 %) ng/ml\*h, respektívne.

Zdá sa, že biologická dostupnosť artenimolu je vyššia u pacientov s maláriou ako u zdravých dobrovoľníkov pravdepodobne preto, že malária sama o sebe má vplyv na dispozíciu artenimolu. To môže odrážať poruchu funkcie pečene v súvislosti s maláriou, čo vyvoláva zvýšenie biologickej dostupnosti artenimolu (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 artenimolu priemerná  $C_{max}$  pohybovala v rozmedzí 180-252 ng/ml a  $AUC_{INF}$  v rozmedzí 516-684 ng/ml\*h.

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

U zdravých dobrovoľníkov sa expozícia artenimolu 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  $\alpha$ -artemimol- $\beta$ -glukuronid ( $\alpha$ -artemimol-G). Štúdie s ľudskými pečeňovými mikrozómami preukázali, že artemimol sa metabolizuje prostredníctvom UDP-glukuronozyltransferázy (UGT1A9 a UGT2B7) na  $\alpha$ -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 štúdii 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.

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

Neuskutočnili sa žiadne štúdie karcinogenity.

Artemimol spôsobuje embryoletalitu a teratogenitu u potkanov a králikov.

Piperachin nevyvolal malformáciu u potkanov a králikov. V štúdii 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<sub>50</sub> 0,15 μmol pre piperachin a 7,7 μmol pre artemimol. Kombinácia artemimolu a piperachinu nevyvolala väčšiu inhibíciu hERG ako jednotlivé zložky.

### Fototoxicita

V súvislosti s arteminolom 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  
Via Ragazzi del '99, n. 5  
40133 Bologna  
Taliansko

Tel: +39 051 6489602  
Fax: +39 051 388689  
Email: [antonietta.pazardjiklian@alfasigma.com](mailto:antonietta.pazardjiklian@alfasigma.com)

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/11/716/005

## **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>.

## 1. NÁZOV LIEKU

Eurartesim 320 mg/40 mg filmom obalené tablety

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 320 mg tetrafosfát-piperachinu (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 vrátane informácií o prevalencii rezistencie voči artemimolu/piperachinu v geografickom regióne, kde k infekcii došlo (pozri časť 4.4).

### 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	Artemimol	
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*	1 280	160	4 x 320 mg / 40 mg tablety

\* pozri časť 5.1

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 opatnosť 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 opatnosť (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 časti 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 používať počas prvého trimestra tehotenstva, 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 placebom 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 placebom 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.

#### Oneskorená hemolytická anémia

Do jedného mesiaca po intravenóznom podaní artesunátu a perorálnom podaní kombinovanej liečby na báze artemisinínu (ACT) bola pozorovaná oneskorená hemolytická anémia vrátane hlásení, ktoré zahŕňali Eurartesim. Rizikové faktory môžu zahŕňať nízky vek (deti mladšie ako 5 rokov) a predchádzajúcu intravenóznou liečbu artesunátom.

Pacienti a opatrovníci majú byť vnímaví k prejavom a príznakom poliečebnej hemolýzy, ktorými sú bledosť, žltacka, tmavo sfarbený moč, horúčka, únava, dýchavičnosť, závrat a zmätenosť.

### 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.

### Geografická lieková rezistencia

Schéma rezistencie lieku voči *P. falciparum* sa môže líšiť v závislosti od geografickej oblasti. Bola hlásená zvýšená rezistencia *P. falciparum* voči artemisinínom a/alebo piperachinu, najmä v oblasti juhovýchodnej Ázie. V prípade dokázanej alebo suspektnéj rekrudescentnej infekcie maláriou po liečbe arteminolom/piperachinom majú byť pacienti liečení iným antimalarikom.

## **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 ( $\leq 2$ -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 arteminolu 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 arteminolu.

### 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 ( $\leq 2$ -krát) expozície piperachinu u zdravých dospelých. Toto zvýšenie expozície pri kombinácii antimalarik 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 HIV-proteáz [atazanavir,

darunavir, indinavir, lopinavir, ritonavir] 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.

Pri súbežnom podávaní s efavirenzom sa plazmatická koncentrácia piperachinu znížila o 43 %. Znížené plazmatické koncentrácie piperachinu a/alebo artemimolu môžu viesť k terapeutickému zlyhaniu. Preto sa súbežná liečba takýmito liekmi 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**

K dispozícii je iba obmedzené množstvo údajov ( $n = 3$ ) o používaní artemimolu/piperachinu počas prvého trimestra gravidity.

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.

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

Veľké množstvo údajov (výsledky viac ako 3 000 exponovaných gravidít) o používaní artemimolu/piperachinu v priebehu druhého a tretieho trimestra nenaznačuje žiadnu fetotoxicitu. 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 (pozri časť 5.3).

Preto ak je Eurartesim pre gravidnú ženu vhodnejší ako iné kombinácie terapií založené na artemisiníne, s ktorými sú rozsiahlejšie skúsenosti (alebo sulfadoxín-pyrimetamín), môže sa Eurartesim používať v druhom a treťom trimestri.

#### 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 Oplynenie 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 dospelých 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  $\geq 5$  %. 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  $\geq 5$  %: 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 dospelých 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	Krč Závrat
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Predĺženie QTc Tachykardia	Poruchy srdcového prevodu Sínusové arytmie Bradykardia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína			Kašeľ

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Veľmi časté</b>	<b>Časté</b>	<b>Menej časté</b>
Poruchy gastrointestinálneho traktu			Vracanie Hnačka Nauzea Bolesť brucha
Poruchy pečene a žlčových ciest			Hepatitída Hepatomegália Abnormálne výsledky testov funkcií pečene
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:

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Veľmi časté</b>	<b>Časté</b>	<b>Menej časté</b>
Infekcie a nákazy	Chrípka Infekcia zapríčinená parazitom <i>P. falciparum</i>	Infekcia dýchacej sústavy Infekcia ucha	
Poruchy krvi a lymfatického systému		Trombocytopénia Leukopénia/ neutropénia Leukocytózy, inde neklasifikované Anémia	Trombocytémia Splenomegália Lymfadenopatia Hypochromáza
Poruchy metabolizmu a výživy		Anorexia	
Poruchy nervového systému			Krč Bolesť hlavy
Poruchy oka		Konjunktivitída	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Predĺženie QT/QTc Nepriavidelný srdcový rytmus	Poruchy srdcového prevodu Srdcový šelest

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Veľmi časté</b>	<b>Časté</b>	<b>Menej časté</b>
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 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 skúšaní 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, štrukturálne 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)			95 % obojstranný CI pre rozdiel v liečbe (Eurartesim – Porovnávací látka); p-hodnota
	Eurartesim	AS + MQ	A + L	
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 – Porovnávacía látka); p-hodnota
<b>DM040010</b> (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
<b>DM040011</b> (n = 1 524)				
≤ 1 rok	91,5 %	-	98,5 %	(-12,66, -1,32) % <sup>(1)</sup> ; 0,064
> 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

<sup>(1)</sup> Tento CI je asymptotický, pretože presný CI nie je možné vyčíslit.

V Európskom registri bezpečnosti bolo 25 pacientov s hmotnosťou  $\geq 100$  kg (v rozmedzí 100 kg – 121 kg) liečených 4 tabletami 320 mg/40 mg PQP/artenimolu po dobu 3 dní. U 22 z týchto pacientov neboli v poslednej mikroskopickej analýze krvnej vzorky preukázané parazity; u troch pacientov nebola analýza parazitov z krvi dokončená. Všetci pacienti boli klinicky vyliečení.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

### *Absorpcia*

Artenimol 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 artenimolu (pozorovaná po podaní prvej dávky Eurartesimu) bola 752 (47 %) ng/ml a 2 002 (45 %) ng/ml\*h, respektívne.

Zdá sa, že biologická dostupnosť artenimolu je vyššia u pacientov s maláriou ako u zdravých dobrovoľníkov pravdepodobne preto, že malária sama o sebe má vplyv na dispozíciu artenimolu. To môže odrážať poruchu funkcie pečene v súvislosti s maláriou, čo vyvoláva zvýšenie biologickej dostupnosti artenimolu (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 artenimolu priemerná  $C_{max}$  pohybovala v rozmedzí 180-252 ng/ml a  $AUC_{INF}$  v rozmedzí 516-684 ng/ml\*h.

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

U zdravých dobrovoľníkov sa expozícia artenimolu 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

Artemimol sa konvertuje predovšetkým na  $\alpha$ -artemimol- $\beta$ -glukuronid ( $\alpha$ -artemimol-G). Štúdie s ľudskými pečenevými mikrozómami preukázali, že artemimol sa metabolizuje prostredníctvom UDP-glukuronozyltransferázy (UGT1A9 a UGT2B7) na  $\alpha$ -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 štúdii a na základe veľmi obmedzeného odberu vzoriek sa pozorovali menšie rozdiely vo farmakokinetike artemimolu 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.

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

Neuskutočnili sa žiadne štúdie karcinogenity.

Artemimol spôsobuje embryoletalitu a teratogenitu u potkanov a králikov.

Piperachin nevyvolal malformáciu u potkanov a králikov. V štúdii 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<sub>50</sub> 0,15 μmol pre piperachin a 7,7 μmol pre artemimol. Kombinácia artemimolu a piperachinu nevyvolala väčšiu inhibíciu hERG ako jednotlivé zložky.

### Fototoxicita

V súvislosti s arteminolom neexistujú žiadne obavy týkajúce sa fototoxicity, pretože v rozmedzí 290-700 nm neabsorbujú. 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**

Uchovávajú sa pri teplote neprevyšujúcej 30°C.  
Uchovávajú sa 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, 12, 270 a 300 tabliet.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Žiadne zvláštne požiadavky.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

Tel: +39 051 6489602  
Fax: +39 051 388689  
Email: [antonietta.pazardjiklian@alfasigma.com](mailto:antonietta.pazardjiklian@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  
EU/1/11/716/006  
EU/1/11/716/007

## **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 UVOLENIE 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 piperachinu 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 prvom trimestri tehotenstva 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.

**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.  
Via Ragazzi del '99, n. 5  
40133 Bologna  
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 ĽUDSKÝM 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 REGISTRÁCI**

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  
tetrafosfát piperachin/artenimol.

**2. LIEČIVÁ**

Každá filmom obalená tableta obsahuje 320 mg tetrafosfát piperachinu (vo forme tetrahydrátu)  
a 40 mg artenimolu.

**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  
Filmom obalené tablety. 270 tabliet  
Filmom obalené tablety. 300 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 DEŤÍ**

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 REGISTRÁCII**

Alfasigma S.p.A.  
Via Ragazzi del '99, n. 5  
40133 Bologna  
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  
EU/1/11/716/006 270 filmom obalené tablety  
EU/1/11/716/007 300 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 ĽUDSKÝM 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 REGISTRÁCII**

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

**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 v prvom trimestri tehotenstva alebo dojdíte (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 sa po liečbe Eurartesimom infekcia maláriou objaví opakovane alebo ak sa nevylieči, lekár vám môže predpísať iný liek.

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 HIV-proteázy (ako je atazanavir, darunavir, indinavir, lopinavir, 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 v prvom trimestri tehotenstva, myslíte si, že by ste mohli byť tehotná alebo plánujete otehotnieť alebo ak dojčíte, oznámte to svojmu lekárovi. Na základe údajov u zvierat sa predpokladá, že v prípade používania v prvých troch mesiacoch tehotenstva Eurartesim poškodzuje nenarodené dieťa. Eurartesim sa preto nesmie používať počas prvého trimestru tehotenstva, ak vám váš lekár môže predpísať alternatívny liek. Ak do jedného mesiaca od začiatku užívania Eurartesimu zistíte, že ste tehotná, prosím, oznámte to svojmu lekárovi. Expozícia žien v priebehu druhého a tretieho trimestra sa nespájala so žiadnym poškodením nenarodeného dieťaťa. Ak je Eurartesim pre tehotnú ženu vhodnejší ako iné kombinácie terapií založené na artemisíne, s ktorými sú rozsiahlejšie skúsenosti (alebo sulfadoxín-pyrimetamín), môže sa Eurartesim používať v druhom a treťom trimestri.

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:

<b>Telesná hmotnosť (kg)</b>	<b>Denná dávka (mg)</b>	<b>Celkový počet tabliet potrebných k liečbe</b>
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	Štyri 320 mg/40 mg tablety denne	12 tabliet

### **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.

Niekedy sa po užívaní liečby proti malárii môže objaviť problém s vašimi červenými krvinkami, ktorý sa nazýva hemolytická anémia. Okamžite oznámte svojmu lekárovi, ak sa u vás alebo vášho dieťaťa po liečbe Eurartesimom objaví jeden alebo viac z nasledujúcich príznakov: bledá koža, celková slabosť, bolesť hlavy, namáhavé dýchanie a zrýchlený tep; hlavne pri cvičení, zmätenosť, závrat alebo tmavo sfarbený moč.

#### 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 uchovávajte 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.

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

Uchovávajte 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 artemimol.

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

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 stredy.

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

#### **Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca**

Alfasigma S.p.A.

Via Ragazzi del '99, n. 5

40133 Bologna

Taliansko

Tel: +39 051 6489602

Fax: +39 051 388689

E-mail: [antonietta.pazardjikian@alfasigma.com](mailto:antonietta.pazardjikian@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**

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

**Nederland**

Alfasigma Nederland BV  
Tel: +31 30 6702020  
[info.nl@alfasigma.com](mailto:info.nl@alfasigma.com)

**Deutschland**

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

**España**

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

**Portugal**

Alfasigma Portugal, Lda  
Tel: +351 217 226 110  
[geral@alfasigma.com](mailto:geral@alfasigma.com)

**France**

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

**Ελλάδα**

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

**Italy**

Alfasigma S.p.A.  
Tel: +39 051 6489602  
[antonietta.pazardjiklian@alfasigma.com](mailto:antonietta.pazardjiklian@alfasigma.com)

**Κύπρος**

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

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

Alfasigma S.p.A.

Италия, Olaszország, Itàlie, Italja, Italien, Italia, Itaalia, Włochy, Italija, Ítalía, taliansko, Itälja

Тел/Tel/Tlf/ Sími/Puh: +39 051 6489602

[alfasigmaspa@legalmail.it](mailto: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/>.

**Písomná informácia pre používateľa**  
**Eurartesim 320 mg/40 mg filmom obalené tablety**  
Tetrafosfát piperachin/artenimol

**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 v prvom trimestri tehotenstva alebo dojdíte (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 sa po liečbe Eurartesimom infekcia maláriou objaví opakovane alebo ak sa nevylieči, lekár vám môže predpísať iný liek.

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 HIV-proteázy (ako je atazanavir, darunavir, indinavir, lopinavir, 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 v prvom trimestri tehotenstva, myslíte si, že by ste mohli byť tehotná alebo plánujete otehotnieť alebo ak dojčíte, oznámte to svojmu lekárovi. Na základe údajov u zvierat sa predpokladá, že v prípade používania v prvých troch mesiacoch tehotenstva Eurartesim poškodzuje nenarodené dieťa. Eurartesim sa preto nesmie používať počas prvého trimestru tehotenstva, ak vám váš lekár môže predpísať alternatívny liek. Ak do jedného mesiaca od začiatku užívania Eurartesimu zistíte, že ste tehotná, prosím, oznámte to svojmu lekárovi. Expozícia žien v priebehu druhého a tretieho trimestra sa nespájala so žiadnym poškodením nenarodeného dieťaťa. Ak je Eurartesim pre tehotnú ženu vhodnejší ako iné kombinácie terapií založené na artemisíne, s ktorými sú rozsiahlejšie skúsenosti (alebo sulfadoxín-pyrimetamín), môže sa Eurartesim používať v druhom a treťom trimestri.

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 prehltávajú, 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:

<b>Telesná hmotnosť (kg)</b>	<b>Denná dávka (mg)</b>	<b>Celkový počet tabliet potrebných k liečbe</b>
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	Štyri 320 mg/40 mg tablety denne	12 tabliet

### **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.

Niekedy sa po užívaní liečby proti malárii môže objaviť problém s vašimi červenými krvinkami, ktorý sa nazýva hemolytická anémia. Okamžite oznámte svojmu lekárovi, ak sa u vás alebo vášho dieťaťa po liečbe Eurartesimom objaví jeden alebo viac z nasledujúcich príznakov: bledá koža, celková slabosť, bolesť hlavy, namáhavé dýchanie a zrýchlený tep; hlavne pri cvičení, zmätenosť, závrat alebo tmavo sfarbený moč.

#### 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 vašim 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 uchovávať 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.

Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

Uchovávať 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 piperachin a arteminol.

Každá filmom obalená tableta obsahuje 320 mg tetrafosfát piperachinu (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 stredy.

Tablety 320 mg/40 mg majú dve písmena „σ“ na jednej strane a sú dostupné v blistroch obsahujúcich 3, 6, 9, 12, 270 alebo 300 tabliet.

## **Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca**

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

Tel: +39 051 6489602  
Fax: +39 051 388689  
E-mail: [antonietta.pazardjikian@alfasigma.com](mailto:antonietta.pazardjikian@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**

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

## **Nederland**

Alfasigma Nederland BV  
Tel: +31 30 6702020  
[info.nl@alfasigma.com](mailto:info.nl@alfasigma.com)

## **Deutschland**

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

## **España**

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

## **Portugal**

Alfasigma Portugal, Lda  
Tel: +351 217 226 110  
[geral@alfasigma.com](mailto:geral@alfasigma.com)

## **France**

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

## **Ελλάδα**

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

## **Italy**

Alfasigma S.p.A.  
Tel: +39 051 6489602  
[antonietta.pazardjikian@alfasigma.com](mailto:antonietta.pazardjikian@alfasigma.com)

## **Κύπρος**

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

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

Alfasigma S.p.A.

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

Тел/Tel/Tlf/Sími/Puh: +39 051 6489602

[alfasigmaspa@legalmail.it](mailto: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/>.