

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Eurartesim 160 mg/20 mg comprimidos recubiertos con película.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 160 mg de piperaquina tetrafosfato (como tetrahidrato; PQP) y 20 mg de arteminol.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

Comprimido recubierto con película, biconvexo, oblongo y blanco (dimensión 11,5 x 5,5 mm / grosor 4,4 mm) con una ranura y las letras “S” y “T” en una cara.

El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Eurartesim está indicado para el tratamiento de la malaria por *Plasmodium falciparum* no complicada en adultos, adolescentes, niños y lactantes de 6 meses en adelante y que pesen 5 kg o más.

Se deben tener en cuenta las directrices oficiales sobre el uso adecuado de medicamentos antipalúdicos, incluida la información sobre la prevalencia de resistencia a arteminol/piperaquina en la región geográfica donde se contrajo la infección (ver sección 4.4).

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Eurartesim se debe administrar durante tres días consecutivos con un total de tres dosis que se tomarán a la misma hora cada día.

La dosis se debe basar en el peso corporal tal y como se muestra en la siguiente tabla:

Peso corporal (kg)	Dosis diaria (mg)		Concentración del comprimido y número de comprimidos por dosis
	PQP	Arteminol	
5 a <7	80	10	½ comprimido de 160 mg/20 mg
7 a <13	160	20	1 comprimido de 160 mg/20 mg
13 a <24	320	40	1 comprimido de 320 mg/40 mg
24 a <36	640	80	2 comprimidos de 320 mg/40 mg
36 a <75	960	120	3 comprimidos de 320 mg/40 mg
>75*	1280	160	4 comprimidos de 320 mg/40 mg

*ver sección 5.1.

Si un paciente vomita en los 30 minutos siguientes a la toma de Eurartesim, se debe volver a administrar la dosis completa; si un paciente vomita en los 30-60 minutos siguientes, se debe volver a administrar la mitad de la dosis. No se debe intentar volver a administrar Eurartesim más de una vez. Si la segunda dosis se vomita, se debe establecer un tratamiento antipalúdico alternativo.

Si se olvida una dosis, se debe tomar en cuanto se recuerde y se debe continuar con la pauta posológica recomendada hasta completar el ciclo completo de tratamiento.

No hay datos sobre un segundo ciclo de tratamiento.

No se pueden administrar más de dos ciclos de Eurartesim en un periodo de 12 meses (ver las secciones 4.4 y 5.3).

No se debe administrar un segundo ciclo de Eurartesim en los dos meses siguientes al primer ciclo debido a la larga semivida de eliminación de piperquina (ver las secciones 4.4 y 5.2).

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

En los ensayos clínicos con Eurartesim comprimidos no se incluyeron pacientes de 65 años de edad y mayores, por lo tanto, no se puede hacer una recomendación posológica. Teniendo en cuenta la posibilidad de un deterioro de la función hepática y renal asociado a la edad, así como el potencial de trastornos cardiacos (ver las secciones 4.3 y 4.4), se debe tener precaución cuando se administre el medicamento a pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia hepática y renal

No se ha estudiado Eurartesim en pacientes con insuficiencia renal o hepática moderada o grave. Por lo tanto, se aconseja precaución cuando se administre Eurartesim a estos pacientes (ver sección 4.4).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Eurartesim en lactantes menores de 6 meses y en niños con un peso inferior a 5 kg. No se dispone de datos para estos grupos pediátricos.

Forma de administración

Eurartesim se debe tomar por vía oral con agua y sin alimentos.

Cada dosis se debe tomar, como mínimo, 3 horas después de la ingesta de alimentos.

No se debe comer nada en las 3 horas siguientes a la toma de cada dosis.

En pacientes que no pueden tragar los comprimidos, como los lactantes y los niños pequeños, Eurartesim se puede machacar y mezclar con agua. Tras la preparación, la mezcla se debe utilizar inmediatamente.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Malaria grave según la definición de la OMS.
- Antecedentes familiares de muerte súbita o de prolongación congénita del intervalo QTc.
- Prolongación congénita del intervalo QTc conocida o cualquier afección clínica que se sabe que prolonga el intervalo QTc.
- Antecedentes de arritmias cardiacas sintomáticas o con bradicardia clínicamente relevante.
- Alguna afección cardiaca predisponente de arritmia tales como hipertensión grave, hipertrofia ventricular izquierda (incluyendo miocardiopatía hipertrófica) o insuficiencia cardiaca congestiva acompañada de una fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducida.

- Trastornos electrolíticos, especialmente hipopotasemia, hipocalcemia o hipomagnesemia.
- Toma de medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QTc. Estos incluyen (aunque sin carácter restrictivo):
 - Antiarrítmicos (p. ej., amiodarona, disopiramida, dofetilida, ibutilida, procainamida, quinidina, hidroquinidina, sotalol).
 - Neurolépticos (p. ej., fenotiazinas, sertindol, sultoprida, clorpromazina, haloperidol, mesoridazina, pimozida o tioridazina), antidepresivos.
 - Ciertos antimicrobianos incluyendo los medicamentos de las siguientes clases:
 - macrólidos (p. ej., eritromicina, claritromicina),
 - fluoroquinolonas (p. ej., moxifloxacina, sparfloxacina),
 - los antifúngicos imidazol y triazol,
 - y también pentamidina y saquinavir.
 - Ciertos antihistamínicos no sedantes (p. ej., terfenadina, astemizol, mizolastina).
 - Cisaprida, droperidol, domperidona, bepridilo, difemanilo, probucol, levometadilo, metadona, alcaloides de la vinca, trióxido arsénico.
- Tratamiento reciente con medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QTc que puedan continuar en el torrente sanguíneo en el momento de iniciar el tratamiento con Eurartesim (p. ej., mefloquina, halofantrina, lumefantrina, cloroquina, quinina y otros antipalúdicos) teniendo en cuenta la semivida de eliminación.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Eurartesim no se debe utilizar para el tratamiento de la malaria grave por *P. falciparum* (ver sección 4.3) y, debido a los datos limitados, no se debe utilizar para el tratamiento de la malaria por *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae* o *Plasmodium ovale*.

Se debe tener en cuenta la larga semivida de piperquina (unos 22 días) en caso de comenzar a usar otro antipalúdico debido al fracaso del tratamiento o a una nueva infección de malaria (ver a continuación y las secciones 4.3 y 4.5).

Piperquina es un inhibidor débil de CYP3A4. Se recomienda precaución cuando se coadministra Eurartesim con medicamentos que muestran patrones variables de inhibición, inducción o competición por CYP3A4, ya que podrían alterarse los efectos terapéuticos y/o tóxicos de algunos de los medicamentos coadministrados.

Piperquina es también un sustrato de CYP3A4. Se observó un aumento moderado (< 2 veces) de las concentraciones plasmáticas de piperquina cuando se administró de forma conjunta con inhibidores potentes de CYP3A4, lo que causó una exacerbación potencial del efecto de prolongación del intervalo QTc (ver sección 4.5).

La exposición a piperquina también se puede incrementar cuando se administra de forma conjunta con inhibidores débiles o moderados de CYP3A4 (p. ej. anticonceptivos orales). Por tanto, se debe prestar especial atención al administrar Eurartesim con un inhibidor de CYP3A4 y considerar la monitorización del ECG.

Debido a la ausencia de datos farmacocinéticos tras dosis múltiples de piperquina, se recomienda evitar la administración de cualquier inhibidor potente de CYP3A4 después de iniciar el tratamiento (es decir, tras la primera dosis) con Eurartesim (ver las secciones 4.5 y 5.2).

No se debe utilizar Eurartesim durante el primer trimestre del embarazo cuando haya otros antipalúdicos adecuados y eficaces disponibles (ver sección 4.6).

En ausencia de datos de estudios de carcinogenicidad y debido a la falta de experiencia clínica con ciclos repetidos de tratamiento en humanos, no se pueden administrar más de dos ciclos de Eurartesim en un periodo de 12 meses (ver las secciones 4.2 y 5.3).

Efectos en la repolarización cardíaca

En los ensayos clínicos con Eurartesim, se obtuvo un número limitado de ECG durante el tratamiento. Estos mostraron que la prolongación de QTc se produjo con más frecuencia y en mayor grado con el tratamiento con Eurartesim que con los comparadores (ver información de los comparadores en la sección 5.1). El análisis de los efectos adversos cardíacos en los ensayos clínicos mostró que estos se notificaron con mayor frecuencia en los pacientes tratados con Eurartesim que en los pacientes tratados con otros antipalúdicos comparadores (ver sección 4.8). Antes de la tercera dosis de Eurartesim, en uno de los dos ensayos de fase III, se notificó que 3/767 pacientes (0,4 %) presentaron un valor de QTcF >500 ms frente a ningún paciente en el grupo del comparador.

Se investigó el potencial de Eurartesim para prolongar el intervalo QTc en grupos paralelos de voluntarios sanos que tomaron cada dosis con una dieta rica (~1000 Kcal) o pobre (~400 Kcal) en grasas/calorías o en condiciones de ayuno. En comparación con el placebo, los aumentos medios máximos en QTcF en el día 3 de administración con Eurartesim fueron 45,2, 35,5 y 21,0 mseg, en las condiciones de administración respectivas. La prolongación de QTcF observada en condiciones de ayuno duró entre 4 y 11 horas después de administrarse la última dosis en el día 3. La prolongación de QTcF media, en comparación con el placebo, disminuyó a 11,8 mseg a las 24 horas y a 7,5 mseg a las 48 horas. Ningún sujeto sano del grupo en condiciones de ayuno mostró un QTcF mayor de 480 mseg, o un aumento respecto al valor basal mayor de 60 mseg. El número de sujetos con QTcF superior a 480 mseg después de la administración con la dieta pobre en grasas fue de 3/64, en comparación con 10/64 que presentaron valores de QTcF por encima de este umbral después de la administración con la dieta rica en grasas. Ningún sujeto presentó un valor de QTcF superior a 500 mseg en ninguna de las condiciones de administración.

Se debe obtener un ECG lo antes posible durante el tratamiento con Eurartesim y se debe monitorizar a los pacientes que tienen un mayor riesgo de presentar arritmia junto con prolongación del intervalo QTc (ver a continuación).

Cuando sea clínicamente apropiado, se debe considerar obtener un ECG de todos los pacientes antes de tomar la última dosis de las tres diarias y aproximadamente 4-6 horas después de la última dosis, ya que el riesgo de prolongación del intervalo QTc puede ser mayor durante este periodo (ver sección 5.2). Los intervalos QTc de más de 500 ms están asociados a un riesgo elevado de taquiarritmias ventriculares potencialmente mortales. Por lo tanto, se debe realizar una monitorización con ECG durante las siguientes 24-48 horas en pacientes que presentan una prolongación de esta magnitud. Estos pacientes no deben recibir otra dosis de Eurartesim y se debe iniciar una terapia antipalúdica alternativa.

En comparación con los varones adultos, las pacientes mujeres y los pacientes de edad avanzada tienen intervalos QTc más largos. Por lo tanto, pueden ser más sensibles a los efectos de los medicamentos que prolongan el intervalo QTc tales como Eurartesim, de modo que es necesario tomar precauciones especiales.

Anemia hemolítica tardía

Se han observado casos de anemia hemolítica tardía hasta un mes después del uso de artesunato por vía IV y un tratamiento combinado basado en artemisinina por vía oral, incluido Eurartesim, en algunos casos lo suficientemente grave como para requerir transfusiones. Los factores de riesgo pueden incluir la corta edad (niños menores de 5 años) y el tratamiento previo con artesunato por vía IV.

Se debe informar a los pacientes y a los cuidadores que estén atentos por si presentan signos y síntomas de hemólisis después del tratamiento, como palidez, ictericia, orina de color oscuro, fiebre, fatiga, dificultad respiratoria, mareos y confusión.

Además, dado que un grupo de pacientes con anemia hemolítica tardía mostró indicios de anemia hemolítica autoinmune tras la administración de Eurartesim, se debe considerar realizar una prueba de antiglobulina directa para determinar si es necesario un tratamiento, por ejemplo con corticoesteroides.

Población pediátrica

Se aconseja especial precaución en niños pequeños cuando vomiten, ya que es probable que presenten trastornos del equilibrio hidroelectrolítico, lo que puede aumentar el efecto de Eurartesim de prolongar el intervalo QTc (ver sección 4.3).

Insuficiencia hepática y renal

No se ha estudiado Eurartesim en pacientes con insuficiencia renal o hepática moderada o grave (ver sección 4.2). Debido a la posibilidad de que se produzcan concentraciones plasmáticas de piperacuina mayores, se recomienda precaución si se administra Eurartesim a pacientes con ictericia y/o insuficiencia renal o hepática moderada o grave y se recomienda realizar una monitorización del ECG y controlar los niveles de potasio en sangre.

Resistencia a los medicamentos en las regiones geográficas

Los patrones de resistencia a los medicamentos de *P. falciparum* pueden variar en las diferentes regiones geográficas. Se ha comunicado un aumento de la resistencia de *P. falciparum* a las artemisininas y/o piperacuina, sobre todo en el Sudeste Asiático. En caso de sospecha o de evidencia de un recrudecimiento de las infecciones de malaria tras el tratamiento con arteminol/piperacuina, se debe tratar a los pacientes con un antipalúdico diferente.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Eurartesim está contraindicado en pacientes que ya toman otros medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QTc debido al riesgo de una interacción farmacodinámica que da lugar a un efecto aditivo en el intervalo QTc (ver las secciones 4.3 y 4.4).

Se ha realizado un número limitado de estudios de interacciones farmacocinéticas medicamentosas con Eurartesim en adultos sanos. Por lo tanto, la evaluación de la posibilidad de que ocurran interacciones farmacológicas se basa tanto en los estudios *in vivo* como *in vitro*.

Efecto de Eurartesim en los medicamentos administrados de forma concomitante

Piperacuina se metaboliza por y es un inhibidor de CYP3A4. La administración conjunta por vía oral de Eurartesim y de 7,5 mg de midazolam, un sustrato de prueba de CYP3A4, provocó un aumento moderado (≤ 2 veces) de la exposición al midazolam y a sus metabolitos en adultos sanos. Este efecto inhibitorio dejó de detectarse una semana después de la última administración de Eurartesim. Por lo tanto, se debe prestar especial atención cuando se coadministren con Eurartesim medicamentos que tengan un estrecho índice terapéutico (p. ej., antirretrovirales y ciclosporina).

Los datos *in vitro* indican que piperacuina se somete a un bajo nivel de metabolismo por CYP2C19 y es también un inhibidor de esta enzima. Existe el potencial de reducir el metabolismo de otros sustratos de esta enzima, tales como el omeprazol, con el consiguiente aumento de la concentración plasmática y, por lo tanto, de la toxicidad.

Piperacuina tiene el potencial de aumentar la tasa de metabolismo de los sustratos de CYP2E1, lo que da lugar a una disminución de las concentraciones plasmáticas de sustratos tales como el paracetamol o la teofilina y los gases anestésicos enflurano, halotano e isoflurano. La consecuencia principal de esta interacción podría ser una reducción de la eficacia de los medicamentos administrados de forma concomitante.

La administración de arteminol puede dar lugar a una ligera disminución de la actividad de CYP1A2. Por esto se recomienda precaución cuando se administre Eurartesim de forma concomitante con medicamentos metabolizados por esta enzima que tengan un estrecho índice terapéutico, tales como la teofilina. Es improbable que los efectos persistan más allá de 24 horas después de la última ingesta de arteminol.

Efecto de los medicamentos administrados de forma concomitante en Eurartesim

Piperaquina se metaboliza por CYP3A4 *in vitro*. La administración conjunta por vía oral de dosis únicas de claritromicina (un potente inhibidor de prueba de CYP3A4) y de Eurartesim provocó un aumento moderado (≤ 2 veces) de la exposición a piperaquina en adultos sanos. Este aumento de la exposición a la combinación antipalúdica puede producir una exacerbación del efecto en el intervalo QTc (ver sección 4.4). Por lo tanto, es necesario tomar precauciones especiales si se administra Eurartesim a pacientes que toman inhibidores potentes de CYP3A4 (p. ej., algunos inhibidores de la proteasa del VIH [atazanavir, darunavir, indinavir, lopinavir, ritonavir], o verapamilo), y deberá considerarse una monitorización del ECG debido al riesgo de que se produzcan concentraciones plasmáticas mayores de piperaquina (ver sección 4.4).

Es probable que los medicamentos inductores de enzimas tales como la rifampicina, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, hierba de san Juan (*Hypericum perforatum*) produzcan una reducción de las concentraciones plasmáticas de piperaquina. Asimismo, puede verse reducida la concentración de arteminol.

Tras la administración concomitante con efavirenz, la concentración plasmática de piperaquina disminuyó en un 43 %.

Las concentraciones plasmáticas reducidas de piperaquina y/o de arteminol pueden dar lugar a ineficacia terapéutica. Por lo tanto, no está recomendado el tratamiento concomitante con dichos medicamentos.

Población pediátrica

Solo se han realizado estudios de interacciones farmacocinéticas medicamentosas en adultos. No se conoce el grado de interacción en la población pediátrica. Las interacciones mencionadas anteriormente en adultos y las advertencias incluidas en la sección 4.4 se deben tener en cuenta también en la población pediátrica.

Anticonceptivos orales

Tras la administración concomitante en mujeres sanas, Eurartesim ejerció tan solo un efecto mínimo en el tratamiento anticonceptivo oral combinado con estrógenos/progestágenos, aumentando la velocidad de absorción del etinilestradiol (expresada como media geométrica de $C_{m\acute{a}x}$) en un 28 % pero sin cambiar de forma significativa la exposición al etinilestradiol y al levonorgestrel ni alterar la actividad anticonceptiva, tal y como demuestran las concentraciones plasmáticas similares obtenidas de la hormona foliculoestimulante (FSH), la hormona luteinizante (LH) y la progesterona tras el tratamiento anticonceptivo oral con y sin administración concomitante de Eurartesim.

Interacción con los alimentos

La absorción de piperaquina aumenta en presencia de alimentos grasos (ver las secciones 4.4 y 5.2) lo que puede hacer que aumente el efecto en el intervalo QTc. Por lo tanto, Eurartesim se debe tomar con agua solo, como se describe en la sección 4.2. Eurartesim no se debe tomar con zumo de pomelo ya que es probable que dé lugar a un aumento de las concentraciones plasmáticas de piperaquina.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Únicamente hay datos limitados (n = 3) relativos al uso de arteminol/piperaquina durante el primer trimestre del embarazo.

Los estudios en animales hacen sospechar que Eurartesim produce malformaciones congénitas graves cuando se administra durante el primer trimestre del embarazo (ver las secciones 4.4 y 5.3). Los estudios de reproducción con derivados de la artemisinina han demostrado un potencial teratogénico

con un aumento del riesgo durante las primeras semanas de gestación (ver sección 5.3). Piperaquina no resultó teratogénica en ratas ni en conejos.

Por lo tanto, no debe utilizarse Eurartesim durante el primer trimestre del embarazo cuando haya otros antipalúdicos adecuados y eficaces disponibles (ver sección 4.4).

Existe un elevado número de datos en mujeres embarazadas (datos en más de 3000 embarazos) del uso de arteminol/piperaquina durante el segundo y el tercer trimestre que indican que no produce toxicidad fetal. En los estudios perinatales y posnatales en ratas, se asoció piperaquina a complicaciones en el parto. Sin embargo, no se produjo retraso en el desarrollo neonatal tras la exposición *in utero* o a través de la leche (ver sección 5.3).

Por consiguiente, si para una mujer embarazada Eurartesim es más adecuado que otros tratamientos combinados de artemisinina que cuenten con una mayor experiencia de uso (o sulfadoxina–pirimetamina), se puede utilizar Eurartesim en el segundo y en el tercer trimestre del embarazo.

Lactancia

Los datos de animales sugieren que piperaquina se excreta en la leche materna; sin embargo, no hay datos disponibles en humanos. Las mujeres que tomen Eurartesim deben interrumpir la lactancia durante el tratamiento.

Fertilidad

No hay datos específicos relativos a los efectos de piperaquina en la fertilidad; sin embargo, hasta la fecha no se han notificado efectos adversos durante el uso clínico. Además, los datos obtenidos de estudios en animales indican que la fertilidad no se ve afectada por arteminol ni en los machos ni en las hembras.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Los datos de los efectos adversos recopilados en los ensayos clínicos indican que la influencia de Eurartesim sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula una vez que el paciente se ha recuperado de la infección aguda.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de Eurartesim se ha evaluado en dos ensayos abiertos de fase III con 1239 pacientes pediátricos de hasta 18 años y 566 pacientes adultos >18 años tratados con Eurartesim.

En un ensayo aleatorizado en el que 767 adultos y niños con malaria por *P. falciparum* no complicada fueron expuestos a Eurartesim, el 25 % de los sujetos presentaron una reacción adversa medicamentosa (RAM). Ningún tipo de RAM ocurrió con una incidencia ≥ 5 %. Las RAM más frecuentes observadas con una incidencia $\geq 1,0$ % fueron: cefalea (3,9 %), prolongación de QTc en el electrocardiograma (3,4 %), infección por *P. falciparum* (3,0 %), anemia (2,8 %), eosinofilia (1,7 %), disminución de la hemoglobina (1,7 %), taquicardia sinusal (1,7 %), astenia (1,6 %), [disminución del] hematocrito (1,6 %), pirexia (1,5 %) y disminución del número de eritrocitos (1,4 %). Un total de 6 (0,8 %) sujetos presentaron RAM graves en el estudio.

En un segundo ensayo aleatorizado, 1038 niños con edades comprendidas entre los 6 meses y los 5 años fueron expuestos a Eurartesim, y el 71 % presentó una RAM. Se observaron las siguientes RAM con una incidencia $\geq 5,0$ %: tos (32 %), pirexia (22,4 %), gripe (16,0 %), infección por *P. falciparum* (14,1 %), diarrea (9,4 %), vómitos (5,5 %) y anorexia (5,2 %). Un total de 15 (1,5 %) sujetos presentaron RAM graves en el estudio.

Tabla de reacciones adversas

En las siguientes tablas, las RAM se enumeran de conformidad con el sistema de clasificación de órganos y ordenadas por grupo de frecuencia. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad, utilizando la siguiente convención: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) o frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos

disponibles). La tabla de esta sección es solo de pacientes adultos. En la sección específica posterior se presenta la tabla correspondiente de pacientes pediátricos.

Frecuencia de las RAM en pacientes adultos que participaron en los estudios clínicos con Eurartesim y de los datos poscomercialización:

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones		Infección por <i>P. falciparum</i>	Infección en las vías respiratorias Gripe	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Anemia		Anemia hemolítica autoinmune Anemia hemolítica tardía
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Anorexia	
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea	Convulsión Mareos	
Trastornos cardiacos		Prolongación de QTc Taquicardia	Trastornos de la conducción cardiaca Arritmias sinusales Bradicardia	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Tos	
Trastornos gastrointestinales			Vómitos Diarrea Náuseas Dolor abdominal	
Trastornos hepatobiliares			Hepatitis Lesión hepatocelular Hepatomegalia Pruebas de la función hepática anormales	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Prurito	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			Artralgia Mialgia	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Astenia Pirexia		

Descripción de determinadas reacciones adversas

Las RAM observadas con Eurartesim fueron por lo general de severidad leve y la mayoría no fueron graves. Las reacciones como la tos, la pirexia, la cefalea, la infección por *P. falciparum*, la anemia, la

astenia, la anorexia y los cambios observados en los parámetros de las células sanguíneas son coherentes con los esperados en pacientes con malaria aguda. El efecto en la prolongación del intervalo QTc se observó en el día 2 y había remitido el día 7 (el siguiente punto temporal en el que se realizaron ECG).

Población pediátrica

A continuación se facilita una tabla de la frecuencia de las RAM en pacientes pediátricos. La mayoría de la experiencia pediátrica procede de niños africanos de 6 meses a 5 años.

Frecuencia de las RAM en pacientes pediátricos que participaron en los estudios clínicos con Eurartesim y de los datos poscomercialización:

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones	Gripe Infección por <i>P. falciparum</i>	Infección en las vías respiratorias Infección de oídos		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Trombocitopenia Leucopenia/neutropenia Leucocitosis no clasificada en otra parte Anemia	Trombocitemia Esplenomegalia Linfadenopatía Hipocromasia	Anemia hemolítica autoinmune Anemia hemolítica tardía
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Anorexia		
Trastornos del sistema nervioso			Convulsiones Cefalea	
Trastornos oculares		Conjuntivitis		
Trastornos cardiacos		Prolongación de QT/QTc Frecuencia cardiaca irregular	Trastornos de la conducción cardiaca Soplo cardiaco	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos		Rinorrea Epistaxis	
Trastornos gastrointestinales		Vómitos Diarrea Dolor abdominal	Estomatitis Náuseas	
Trastornos hepatobiliares			Hepatitis Hepatomegalia Pruebas de la función hepática anormales Ictericia	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Dermatitis Exantema	Acantosis Prurito	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			Artralgia	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Pirexia	Astenia		

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

En los ensayos clínicos, nueve pacientes recibieron el doble de la dosis recomendada acumulativa prevista de Eurartesim. El perfil de seguridad de estos pacientes no difirió del de los pacientes que recibieron la dosis recomendada, y ningún paciente notificó RAG.

En casos de sospecha de sobredosis, se debe administrar tratamiento sintomático y complementario según proceda, incluida una monitorización del ECG debido a la posibilidad de prolongación del intervalo QTc (ver sección 4.4).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antiprotozoarios, antipalúdicos, artemisinina y derivados, combinaciones, código ATC: P01BF05.

Efectos farmacodinámicos

Artemimol puede alcanzar altas concentraciones dentro de los eritrocitos parasitados. Se cree que su puente endoperóxido es fundamental para su actividad antipalúdica, ya que los radicales libres dañan los sistemas de membrana de los parásitos, entre ellos:

- Inhibición de la ATPasa cálcica del retículo sarcoplásmico-endoplásmico de *falciparum*.
- Interferencia en el transporte de electrones en la mitocondria.
- Interferencia en las proteínas de transporte de los parásitos.
- Alteración de la función mitocondrial de los parásitos.

Se desconoce el mecanismo de acción exacto de piperaquina, aunque es probable que se asemeje al de cloroquina, un análogo estructural similar. Cloroquina se une al hemo tóxico (derivado de la hemoglobina del paciente) dentro del parásito de la malaria, evitando su destoxificación por medio de una fase de polimerización.

Piperaquina es una bisquinolina y esta clase ha demostrado una buena actividad antipalúdica *in vitro* frente a cepas *Plasmodium* resistentes a cloroquina. La voluminosa estructura de la bisquinolona puede ser importante para la actividad frente a las cepas resistentes a cloroquina y puede actuar a través de los siguientes mecanismos:

- Inhibición de los transportadores que sacan cloroquina de la vacuola digestiva del parásito
- Inhibición de la vía de digestión de hemo en la vacuola digestiva del parásito.

Se ha notificado resistencia a piperaquina (cuando se utiliza en monoterapia).

Se ha estudiado la seguridad y la eficacia de Eurartesim en dos amplios ensayos clínicos abiertos y aleatorizados:

El estudio DM040010 fue realizado en Asia con población adulta y pediátrica con malaria por *P. falciparum* no complicada. Se comparó el tratamiento de Eurartesim con Artesunato + Mefloquina (AS + MQ). La variable principal de valoración fue la tasa de curación corregida por PCR en el día 63.

El estudio DM040011 fue realizado en África con población pediátrica con malaria por *P. falciparum* no complicada. Se comparó el tratamiento de Eurartesim con Artemeter + Lumefantrina (A + L). La variable principal de valoración fue la tasa de curación corregida por PCR en el día 28.

Los resultados de la variable principal de valoración en las poblaciones por intención de tratar modificada (m-ITT) (definidas como todos los pacientes aleatorizados que recibieron al menos una

dosis del tratamiento del estudio, salvo los pacientes que no acudieron al seguimiento por causas desconocidas) fueron los siguientes:

Ensayo	Tasa de curación corregida por PCR (m-ITT)			IC bilateral del 95 % en la diferencia del tratamiento (Eurartesim-comparador); valor p
	Eurartesim	AS + MQ	A + L	
DM040010 (n=1087)	97,0 %	95,3 %	-	(-0,84, 4,19) %; p=0,161
DM040011 (n=1524)	92,7 %	-	94,8 %	(-4,59, 0,45) %; p=0,128

En cada caso, los resultados confirmaron que Eurartesim no fue inferior al medicamento comparador. En ambos ensayos, la tasa real de fracaso del tratamiento estuvo por debajo del umbral de eficacia del 5 % fijado por la OMS.

Las tasas de curación corregidas por PCR específicas a la edad en las poblaciones m-ITT se presentan en la siguiente tabla para los ensayos asiático y africano, respectivamente:

Ensayo	Tasa de curación corregida por PCR (m-ITT)			IC bilateral del 95 % en la diferencia del tratamiento (Eurartesim-comparador); valor p
	Eurartesim	AS + MQ	A + L	
DM040010 (n=1087)				
≤5 años	100,0 %	100,0 %	-	-
>5 a ≤12 años	98,2 %	96,5 %	-	(-3,67, 7,09) %; 0,605
>12 a ≤18 años	97,3 %	100,0 %	-	(-6,40, 0,99) %; 1,000
>18 a ≤64 años	96,6 %	94,4 %	-	(-0,98, 5,30) %; 0,146
DM040011 (n=1524)				
≤1 año	91,5 %	-	98,5 %	(-12,66, -1,32) % ⁽¹⁾ ; 0,064
>1 a ≤2 años	92,6 %	-	94,6 %	(-6,76, 2,63) %; 0,413
>2 a ≤5 años	93,0 %	-	94,0 %	(-4,41, 2,47) %; 0,590

⁽¹⁾ Este IC es asintótico ya que no se pudo computar el IC exacto

En el registro de seguridad europeo, 25 pacientes que pesaban ≥100 kg (rango 100-121 kg) fueron tratados con 4 comprimidos de 320/40 mg de PQP/artenimol durante 3 días. De estos pacientes, 22 mostraron no tener el parásito en el último análisis microscópico de la muestra de sangre; tres pacientes no se realizaron el análisis de sangre parasitológico. Todos los pacientes se curaron clínicamente.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Se han estudiado los perfiles farmacocinéticos de artemimol y piperaquina en modelos animales y en diferentes poblaciones humanas (voluntarios sanos, pacientes adultos y pacientes pediátricos).

Absorción

Artemimol se absorbe muy rápidamente. El $T_{m\acute{a}x}$ es aproximadamente 1-2 horas después de la administración única y múltiple. En pacientes, la $C_{m\acute{a}x}$ media (CV%) y el AUC_{INF} de artemimol (observados después de la primera dosis de Eurartesim) fueron de 752 ng/ml (47 %) y 2002 ng/ml*h (45 %), respectivamente.

La biodisponibilidad de artemimol parece ser mayor en pacientes con malaria que en los voluntarios sanos, posiblemente debido a que la propia malaria tiene un efecto en la disposición de artemimol. Esto

puede reflejar la insuficiencia de la función hepática asociada a la malaria, provocando un aumento en la biodisponibilidad de artemimol (reducción del efecto de primer paso hepático) sin afectar a su aparente semivida de eliminación, que está limitada por la velocidad de absorción. En voluntarios varones sanos en condiciones de ayuno, la $C_{m\acute{a}x}$ media y el AUC_{INF} de artemimol oscilaron entre 180-252 ng/ml y 516-684 ng/ml*h, respectivamente.

La exposición sistémica a artemimol fue ligeramente menor tras la última dosis de Eurartesim (menor que tras la primera dosis en hasta el 15 %). Los parámetros farmacocinéticos de artemimol resultaron ser similares en los voluntarios sanos de origen asiático y caucásico. La exposición sistémica a artemimol en el último día de tratamiento fue mayor en mujeres que en hombres, con una diferencia dentro del 30 %.

En voluntarios sanos, la exposición a artemimol aumentó en un 43 % cuando se administró con una comida rica en grasas/rica en calorías.

Piperaquina, un compuesto muy lipofílico, se absorbe lentamente. En humanos, piperaquina tiene un $T_{m\acute{a}x}$ de aproximadamente 5 horas después de la administración única y repetida. En pacientes, la $C_{m\acute{a}x}$ media (CV %) y el AUC_{0-24} (observados después de la primera dosis de Eurartesim) fueron de 179 ng/ml (62 %) y 1679 ng/ml*h (47 %), respectivamente. Debido a su eliminación lenta, piperaquina se acumula en el plasma después de múltiples dosis, con un factor de acumulación de aproximadamente 3. Los parámetros farmacocinéticos de piperaquina resultaron ser similares en los voluntarios sanos de origen asiático y caucásico. Por otro lado, en el último día de tratamiento con Eurartesim, la concentración plasmática máxima de piperaquina fue mayor en las voluntarias sanas que en los voluntarios sanos, con una diferencia dentro del orden del 30 % al 50 %.

En voluntarios sanos, la exposición a piperaquina aumenta en aproximadamente 3 magnitudes cuando se administra con una comida rica en grasas/rica en calorías. Este efecto farmacocinético está acompañado de un aumento del efecto en la prolongación del intervalo QT. Por tanto, Eurartesim debe administrarse con agua un mínimo de 3 horas después de la última ingesta de alimentos, y no debe comer nada en las 3 horas siguientes a cada dosis (ver sección 4.2).

Distribución

Tanto piperaquina como artemimol se unen en gran medida a las proteínas plasmáticas humanas: la unión a proteínas observada en los estudios *in vitro* fue del 44-93 % para artemimol y >99 % para piperaquina. Además, a partir de los datos *in vitro* e *in vivo* en animales, piperaquina y artemimol tienden a acumularse en los eritrocitos.

Se observó que artemimol tiene un pequeño volumen de distribución en humanos (0,8 l/kg; CV 35,5 %).

Los parámetros farmacocinéticos observados para piperaquina en humanos indican que este principio activo tiene un gran volumen de distribución (730 l/kg; CV 37,5 %).

Biotransformación

Artemimol se convierte principalmente en α -artemimol- β -glucuronido (α -artemimol-G). Los estudios en microsomas hepáticos humanos mostraron que artemimol se metabolizaba por la UDP-glucuronosiltransferasa (UGT1A9 y UGT2B7) en α -artemimol-G sin metabolismo mediado por el citocromo P450. Los estudios de interacciones farmacológicas *in vitro* revelaron que artemimol es un inhibidor del CYP1A2, por lo tanto existe el potencial de que artemimol aumente las concentraciones plasmáticas de los sustratos de CYP1A2 (ver sección 4.5).

Los estudios de metabolismo *in vitro* demostraron que piperaquina se metaboliza por los hepatocitos humanos (permanecía aproximadamente el 85 % de piperaquina después de 2 horas de incubación a 37°C). Piperaquina se metabolizó principalmente por CYP3A4 y en menor medida por CYP2C9 y CYP2C19. Piperaquina resultó ser un inhibidor de CYP3A4 (también de modo dependiente del tiempo) y en menor medida de CYP2C19, mientras estimulaba la actividad de CYP2E1.

No se observó ningún efecto en el perfil de los metabolitos de piperquina en los hepatocitos humanos cuando se coincubó piperquina con arteminol. Los metabolitos principales de piperquina fueron un producto de descomposición del ácido de carboxilo y un producto mono-N-oxidado.

En los estudios realizados en seres humanos, se ha observado que piperquina es un inhibidor débil de la enzima CYP3A4 y que los inhibidores potentes de la actividad de la CYP3A4 causan una inhibición leve del metabolismo de piperquina (ver sección 4.5).

Eliminación

La semivida de eliminación de arteminol es aproximadamente de 1 hora. El aclaramiento oral medio para los pacientes adultos con malaria fue de 1,34 l/h/kg. El aclaramiento oral medio fue ligeramente más alto en los pacientes pediátricos; sin embargo, las diferencias fueron de poca importancia en cuanto a la magnitud (<20 %). Arteminol se elimina por metabolismo (principalmente glucuroconjugación). Su eliminación resultó ser ligeramente inferior en voluntarios sanos que en voluntarios sanos. Los datos relativos a la excreción de arteminol en seres humanos son limitados. No obstante, la literatura notifica que la excreción del principio activo sin alterar en orina y en heces humanas es casi nula para los derivados de la artemisinina.

La semivida de eliminación de piperquina es aproximadamente de 22 días para los pacientes adultos y de alrededor de 20 días para los pacientes pediátricos. El aclaramiento oral medio para los pacientes adultos con malaria fue de 2,09 l/h/kg, mientras que en los pacientes pediátricos fue de 2,43 l/h/kg. Debido a su larga semivida de eliminación, piperquina se acumula después de las administraciones múltiples.

Los estudios realizados en animales demostraron que piperquina radiomarcada se excreta por la vía biliar, mientras que la excreción urinaria es casi nula.

Farmacocinética en poblaciones especiales de pacientes

No se han realizado estudios farmacocinéticos específicos en pacientes con insuficiencia renal o hepática, ni en pacientes de edad avanzada.

En un estudio farmacocinético realizado con población pediátrica y en una muestra muy limitada, se observaron pequeñas diferencias para la farmacocinética de arteminol entre las poblaciones pediátrica y adulta. El aclaramiento medio (1,45 l/h/kg) fue ligeramente más rápido en los pacientes pediátricos que en los adultos (1,34 l/h/kg), mientras que el volumen medio de distribución en los pacientes pediátricos (0,705 l/kg) fue inferior al de los adultos (0,801 l/kg).

La misma comparación mostró que la constante de la velocidad de absorción y la semivida terminal de piperquina fueron predominantemente similares a las observadas en adultos. Sin embargo, el aclaramiento aparente fue más rápido (1,30 frente a 1,14 l/h/kg) y el volumen total de distribución aparente fue menor en la población pediátrica (623 frente a 730 l/kg).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad general

Los datos de la literatura sobre la toxicidad crónica de piperquina en perros y monos indican cierta hepatotoxicidad y depresión reversible leve del número total de leucocitos y de neutrófilos.

Los hallazgos de seguridad no clínica más importantes después de la administración repetida fueron la infiltración de macrófagos con material granular basofílico intracitoplásmico coherente con fosfolipidosis y lesiones degenerativas en numerosos órganos y tejidos. Estas reacciones adversas se observaron en animales con niveles de exposición similares a los clínicos y con posible repercusión en el uso clínico. Se desconoce si estos efectos tóxicos son reversibles.

Arteminol y piperquina no fueron genotóxicos/clastogénicos en función de las pruebas *in vitro* e *in vivo*.

No se han realizado estudios de carcinogenicidad.

Artenimol produce embrioletalidad y teratogenicidad en ratas y conejos.

Piperaquina no indujo malformación en las ratas ni en los conejos. En un estudio de desarrollo perinatal y posnatal (segmento III) en ratas hembras tratadas con 80 mg/kg, algunos animales sufrieron un retraso en el parto que indujo la mortalidad de los neonatos. En las hembras en las que el parto fue normal, el desarrollo, comportamiento y crecimiento de las crías supervivientes fueron normales tras la exposición *in utero* o a través de la leche.

No se han realizado estudios de toxicidad en la reproducción con la combinación de artemimol y piperaquina.

Toxicidad en el sistema nervioso central (SNC)

Existe el potencial de neurotoxicidad de los derivados de artemisinina en humanos y animales, que está fuertemente relacionada con la dosis, la vía y las formulaciones de los diferentes profármacos de artemimol. En humanos, el potencial de neurotoxicidad de artemimol administrado por vía oral puede considerarse muy poco probable, dado el rápido aclaramiento de artemimol y su corta exposición (3 días de tratamiento para los pacientes con malaria). No hubo indicios de lesiones inducidas por artemimol en los núcleos específicos de las ratas o de los perros, incluso con dosis letales.

Toxicidad cardiovascular

Se observaron efectos en la tensión arterial y en la duración de PR y QRS con dosis altas de piperaquina. El posible efecto cardiaco más importante estuvo relacionado con la conducción cardiaca.

En la prueba de hERG, la CI_{50} fue de 0,15 μ mol para piperaquina y de 7,7 μ mol para artemimol. La combinación de artemimol y piperaquina no produce una inhibición de hERG mayor que la de los compuestos individuales.

Fototoxicidad

No existen problemas de fototoxicidad con artemimol, ya que no absorbe en el rango de 290-700 nm. Piperaquina tiene una absorción máxima a 352 nm. Ya que piperaquina está presente en la piel (alrededor del 9 % en la rata no pigmentada y solo el 3 % en la rata pigmentada), se observaron ligeras reacciones fototóxicas (hinchazón y eritema) 24 horas después del tratamiento oral en ratones expuestos a radiación UV.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:

Almidón pregelatinizado

Dextrina

Hipromelosa (E464)

Croscarmelosa sódica

Estearato de magnesio (E572)

Cubierta con película:

Hipromelosa (E464)

Dióxido de titanio (E171)

Macrogol 400

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y la humedad.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Eurartesim comprimidos están envasados en blíster de PVC/PVDC/aluminio que contienen 3 comprimidos.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Teléfono: +39 051 6489602

Fax: +39 051 388689

e-mail: regulatorycorporate@alfasigma.com

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/716/005

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización 27/octubre/2011

Fecha de la última renovación: 09/Septiembre/2016

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Eurartesim 320 mg/40 mg comprimidos recubiertos con película.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 320 mg de piperaquina tetrafosfato (como tetrahidrato; PQP) y 40 mg de arteminol.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

Comprimido recubierto con película, biconvexo, oblongo y blanco dimensión 16 x 8 mm / grosor 5,5 mm) con una ranura y dos letras “σ” en una cara.

El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Eurartesim está indicado para el tratamiento de la malaria por *Plasmodium falciparum* no complicada en adultos, adolescentes, niños y lactantes de 6 meses en adelante y que pesen 5 kg o más.

Se deben tener en cuenta las directrices oficiales sobre el uso adecuado de medicamentos antipalúdicos, incluida la información sobre la prevalencia de resistencia a arteminol/piperaquina en la región geográfica donde se contrajo la infección (ver sección 4.4).

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Eurartesim se debe administrar durante tres días consecutivos con un total de tres dosis que se tomarán a la misma hora cada día.

La dosis se debe basar en el peso corporal tal y como se muestra en la siguiente tabla:

Peso corporal (kg)	Dosis diaria (mg)		Concentración del comprimido y número de comprimidos por dosis
	PQP	Arteminol	
5 a <7	80	10	½ comprimido de 160 mg/20 mg
7 a <13	160	20	1 comprimido de 160 mg/20 mg
13 a <24	320	40	1 comprimido de 320 mg/40 mg
24 a <36	640	80	2 comprimidos de 320 mg/40 mg
36 a <75	960	120	3 comprimidos de 320 mg/40 mg
>75*	1280	160	4 comprimidos de 320 mg/40 mg

*ver sección 5.1.

Si un paciente vomita en los 30 minutos siguientes a la toma de Eurartesim, se debe volver a administrar la dosis completa; si un paciente vomita en los 30-60 minutos siguientes, se debe volver a administrar la mitad de la dosis. No se debe intentar volver a administrar Eurartesim más de una vez. Si la segunda dosis se vomita, se debe establecer un tratamiento antipalúdico alternativo.

Si se olvida una dosis, se debe tomar en cuanto se recuerde y se debe continuar con la pauta posológica recomendada hasta completar el ciclo completo de tratamiento.

No hay datos sobre un segundo ciclo de tratamiento.

No se pueden administrar más de dos ciclos de Eurartesim en un periodo de 12 meses (ver las secciones 4.4 y 5.3).

No se debe administrar un segundo ciclo de Eurartesim en los dos meses siguientes al primer ciclo debido a la larga semivida de eliminación de piperquina (ver las secciones 4.4 y 5.2).

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

En los ensayos clínicos con Eurartesim comprimidos no se incluyeron pacientes de 65 años de edad y mayores, por lo tanto, no se puede hacer una recomendación posológica. Teniendo en cuenta la posibilidad de un deterioro de la función hepática y renal asociado a la edad, así como el potencial de trastornos cardíacos (ver las secciones 4.3 y 4.4), se debe tener precaución cuando se administre el medicamento a pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia hepática y renal

No se ha estudiado Eurartesim en pacientes con insuficiencia renal o hepática moderada o grave. Por lo tanto, se aconseja precaución cuando se administre Eurartesim a estos pacientes (ver sección 4.4).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Eurartesim en lactantes menores de 6 meses y en niños con un peso inferior a 5 kg. No se dispone de datos para estos grupos pediátricos.

Forma de administración

Eurartesim se debe tomar por vía oral con agua y sin alimentos.
Cada dosis se debe tomar, como mínimo, 3 horas después de la ingesta de alimentos.
No se debe comer nada en las 3 horas siguientes a la toma de cada dosis.

En pacientes que no pueden tragar los comprimidos, como los lactantes y los niños pequeños, Eurartesim se puede machacar y mezclar con agua. Tras la preparación, la mezcla se debe utilizar inmediatamente.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Malaria grave según la definición de la OMS.
- Antecedentes familiares de muerte súbita o de prolongación congénita del intervalo QTc.
- Prolongación congénita del intervalo QTc conocida o cualquier afección clínica que se sabe que prolonga el intervalo QTc.
- Antecedentes de arritmias cardíacas sintomáticas o con bradicardia clínicamente relevante.

- Alguna afección cardíaca predisponente de arritmia tales como hipertensión grave, hipertrofia ventricular izquierda (incluyendo miocardiopatía hipertrófica) o insuficiencia cardíaca congestiva acompañada de una fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducida.
- Trastornos electrolíticos, especialmente hipopotasiemia, hipocalcemia o hipomagnesemia.
- Toma de medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QTc. Estos incluyen (aunque sin carácter restrictivo):
 - Antiarrítmicos (p. ej., amiodarona, disopiramida, dofetilida, ibutilida, procainamida, quinidina, hidroquinidina, sotalol).
 - Neurolépticos (p. ej., fenotiazinas, sertindol, sultoprida, clorpromazina, haloperidol, mesoridazina, pimozida o tioridazina), antidepresivos.
 - Ciertos antimicrobianos incluyendo los medicamentos de las siguientes clases:
 - macrólidos (p. ej., eritromicina, claritromicina),
 - fluoroquinolonas (p. ej., moxifloxacina, sparfloxacina),
 - los antifúngicos imidazol y triazol,
 - y también pentamidina y saquinavir.
 - Ciertos antihistamínicos no sedantes (p. ej., terfenadina, astemizol, mizolastina).
 - Cisaprida, droperidol, domperidona, bepridilo, difemanilo, probucol, levometadilo, metadona, alcaloides de la vinca, trióxido arsénico.
- Tratamiento reciente con medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QTc que puedan continuar en el torrente sanguíneo en el momento de iniciar el tratamiento con Eurartesim (p. ej., mefloquina, halofantrina, lumefantrina, cloroquina, quinina y otros antipalúdicos) teniendo en cuenta la semivida de eliminación.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Eurartesim no se debe utilizar para el tratamiento de la malaria grave por *P. falciparum* (ver sección 4.3) y, debido a los datos limitados, no se debe utilizar para el tratamiento de la malaria por *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae* o *Plasmodium ovale*.

Se debe tener en cuenta la larga semivida de piperquina (unos 22 días) en caso de comenzar a usar otro antipalúdico debido al fracaso del tratamiento o a una nueva infección de malaria (ver a continuación y las secciones 4.3 y 4.5).

Piperquina es un inhibidor débil de CYP3A4. Se recomienda precaución cuando se coadministra Eurartesim con medicamentos que muestran patrones variables de inhibición, inducción o competición por CYP3A4, ya que podrían alterarse los efectos terapéuticos y/o tóxicos de algunos de los medicamentos coadministrados.

Piperquina es también un sustrato de CYP3A4. Se observó un aumento moderado (< 2 veces) de las concentraciones plasmáticas de piperquina cuando se administró de forma conjunta con inhibidores potentes de CYP3A4, lo que causó una exacerbación potencial del efecto de prolongación del intervalo QTc (ver sección 4.5).

La exposición a piperquina también se puede incrementar cuando se administra de forma conjunta con inhibidores débiles o moderados de CYP3A4 (p. ej. anticonceptivos orales). Por tanto, se debe prestar especial atención al administrar Eurartesim con un inhibidor de CYP3A4 y considerar la monitorización del ECG.

Debido a la ausencia de datos farmacocinéticos tras dosis múltiples de piperaquina, se recomienda evitar la administración de cualquier inhibidor potente de CYP3A4 después de iniciar el tratamiento (es decir, tras la primera dosis) con Eurartesim (ver las secciones 4.5 y 5.2).

No se debe utilizar Eurartesim durante el primer trimestre del embarazo cuando haya otros antipalúdicos adecuados y eficaces disponibles (ver sección 4.6).

En ausencia de datos de estudios de carcinogenicidad y debido a la falta de experiencia clínica con ciclos repetidos de tratamiento en humanos, no se pueden administrar más de dos ciclos de Eurartesim en un periodo de 12 meses (ver las secciones 4.2 y 5.3).

Efectos en la repolarización cardíaca

En los ensayos clínicos con Eurartesim, se obtuvo un número limitado de ECG durante el tratamiento. Estos mostraron que la prolongación de QTc se produjo con más frecuencia y en mayor grado con el tratamiento con Eurartesim que con los comparadores (ver información de los comparadores en la sección 5.1). El análisis de los efectos adversos cardíacos en los ensayos clínicos mostró que estos se notificaron con mayor frecuencia en los pacientes tratados con Eurartesim que en los pacientes tratados con otros antipalúdicos comparadores (ver sección 4.8). Antes de la tercera dosis de Eurartesim, en uno de los dos ensayos de fase III, se notificó que 3/767 pacientes (0,4 %) presentaron un valor de QTcF >500 ms frente a ningún paciente en el grupo del comparador.

Se investigó el potencial de Eurartesim para prolongar el intervalo QTc en grupos paralelos de voluntarios sanos que tomaron cada dosis con una dieta rica (~1000 Kcal) o pobre (~400 Kcal) en grasas/calorías o en condiciones de ayuno. En comparación con el placebo, los aumentos medios máximos en QTcF en el día 3 de administración con Eurartesim fueron 45,2, 35,5 y 21,0 mseg, en las condiciones de administración respectivas. La prolongación de QTcF observada en condiciones de ayuno duró entre 4 y 11 horas después de administrarse la última dosis en el día 3. La prolongación de QTcF media, en comparación con el placebo, disminuyó a 11,8 mseg a las 24 horas y a 7,5 mseg a las 48 horas. Ningún sujeto sano del grupo en condiciones de ayuno mostró un QTcF mayor de 480 mseg, o un aumento respecto al valor basal mayor de 60 mseg. El número de sujetos con QTcF superior a 480 mseg después de la administración con la dieta pobre en grasas fue de 3/64, en comparación con 10/64 que presentaron valores de QTcF por encima de este umbral después de la administración con la dieta rica en grasas. Ningún sujeto presentó un valor de QTcF superior a 500 mseg en ninguna de las condiciones de administración.

Se debe obtener un ECG lo antes posible durante el tratamiento con Eurartesim y se debe monitorizar a los pacientes que tienen un mayor riesgo de presentar arritmia junto con prolongación del intervalo QTc (ver a continuación).

Cuando sea clínicamente apropiado, se debe considerar obtener un ECG de todos los pacientes antes de tomar la última dosis de las tres diarias y aproximadamente 4-6 horas después de la última dosis, ya que el riesgo de prolongación del intervalo QTc puede ser mayor durante este periodo (ver sección 5.2). Los intervalos QTc de más de 500 ms están asociados a un riesgo elevado de taquiarritmias ventriculares potencialmente mortales. Por lo tanto, se debe realizar una monitorización con ECG durante las siguientes 24-48 horas en pacientes que presentan una prolongación de esta magnitud. Estos pacientes no deben recibir otra dosis de Eurartesim y se debe iniciar una terapia antipalúdica alternativa.

En comparación con los varones adultos, las pacientes mujeres y los pacientes de edad avanzada tienen intervalos QTc más largos. Por lo tanto, pueden ser más sensibles a los efectos de los medicamentos que prolongan el intervalo QTc tales como Eurartesim, de modo que es necesario tomar precauciones especiales.

Anemia hemolítica tardía

Se han observado casos de anemia hemolítica tardía hasta un mes después del uso de artesunato por vía IV y un tratamiento combinado basado en artemisinina por vía oral, incluido Eurartesim, en algunos casos lo suficientemente grave como para requerir transfusiones. Los factores de riesgo

pueden incluir la corta edad (niños menores de 5 años) y el tratamiento previo con artesunato por vía IV.

Se debe informar a los pacientes y a los cuidadores que estén atentos por si presentan signos y síntomas de hemólisis después del tratamiento, como palidez, ictericia, orina de color oscuro, fiebre, fatiga, dificultad respiratoria, mareos y confusión.

Además, dado que un grupo de pacientes con anemia hemolítica tardía mostró indicios de anemia hemolítica autoinmune tras la administración de Eurartesim, se debe considerar realizar una prueba de antiglobulina directa para determinar si es necesario un tratamiento, por ejemplo con corticoesteroides.

Población pediátrica

Se aconseja especial precaución en niños pequeños cuando vomiten, ya que es probable que presenten trastornos del equilibrio hidroelectrolítico, lo que puede aumentar el efecto de Eurartesim de prolongar el intervalo QTc (ver sección 4.3).

Insuficiencia hepática y renal

No se ha estudiado Eurartesim en pacientes con insuficiencia renal o hepática moderada o grave (ver sección 4.2). Debido a la posibilidad de que se produzcan concentraciones plasmáticas de piperacuina mayores, se recomienda precaución si se administra Eurartesim a pacientes con ictericia y/o insuficiencia renal o hepática moderada o grave y se recomienda realizar una monitorización del ECG y controlar los niveles de potasio en sangre.

Resistencia a los medicamentos en las regiones geográficas

Los patrones de resistencia a los medicamentos de *P. falciparum* pueden variar en las diferentes regiones geográficas. Se ha comunicado un aumento de la resistencia de *P. falciparum* a las artemisininas y/o piperacuina, sobre todo en el Sudeste Asiático. En caso de sospecha o de evidencia de un recrudescimiento de las infecciones de malaria tras el tratamiento con arteminol/piperacuina, se debe tratar a los pacientes con un antipalúdico diferente.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Eurartesim está contraindicado en pacientes que ya toman otros medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QTc debido al riesgo de una interacción farmacodinámica que da lugar a un efecto aditivo en el intervalo QTc (ver las secciones 4.3 y 4.4).

Se ha realizado un número limitado de estudios de interacciones farmacocinéticas medicamentosas con Eurartesim en adultos sanos. Por lo tanto, la evaluación de la posibilidad de que ocurran interacciones farmacológicas se basa tanto en los estudios *in vivo* como *in vitro*.

Efecto de Eurartesim en los medicamentos administrados de forma concomitante

Piperacuina se metaboliza por y es un inhibidor de CYP3A4. La administración conjunta por vía oral de Eurartesim y de 7,5 mg de midazolam, un sustrato de prueba de CYP3A4, provocó un aumento moderado (≤ 2 veces) de la exposición al midazolam y a sus metabolitos en adultos sanos. Este efecto inhibitorio dejó de detectarse una semana después de la última administración de Eurartesim. Por lo tanto, se debe prestar especial atención cuando se coadministren con Eurartesim medicamentos que tengan un estrecho índice terapéutico (p. ej., antirretrovirales y ciclosporina).

Los datos *in vitro* indican que piperacuina se somete a un bajo nivel de metabolismo por CYP2C19 y es también un inhibidor de esta enzima. Existe el potencial de reducir el metabolismo de otros sustratos de esta enzima, tales como el omeprazol, con el consiguiente aumento de la concentración plasmática y, por lo tanto, de la toxicidad.

Piperacuina tiene el potencial de aumentar la tasa de metabolismo de los sustratos de CYP2E1, lo que da lugar a una disminución de las concentraciones plasmáticas de sustratos tales como el paracetamol o la teofilina y los gases anestésicos enflurano, halotano e isoflurano. La consecuencia principal de

esta interacción podría ser una reducción de la eficacia de los medicamentos administrados de forma concomitante.

La administración de arteminol puede dar lugar a una ligera disminución de la actividad de CYP1A2. Por esto se recomienda precaución cuando se administre Eurartesim de forma concomitante con medicamentos metabolizados por esta enzima que tengan un estrecho índice terapéutico, tales como la teofilina. Es improbable que los efectos persistan más allá de 24 horas después de la última ingesta de arteminol.

Efecto de los medicamentos administrados de forma concomitante en Eurartesim

Piperaquina se metaboliza por CYP3A4 *in vitro*. La administración conjunta por vía oral de dosis únicas de claritromicina (un potente inhibidor de prueba de CYP3A4) y de Eurartesim provocó un aumento moderado (≤ 2 veces) de la exposición a piperaquina en adultos sanos. Este aumento de la exposición a la combinación antipalúdica puede producir una exacerbación del efecto en el intervalo QTc (ver sección 4.4). Por lo tanto, es necesario tomar precauciones especiales si se administra Eurartesim a pacientes que toman inhibidores potentes de CYP3A4 (p. ej., algunos inhibidores de la proteasa del VIH [atazanavir, darunavir, indinavir, lopinavir, ritonavir], o verapamilo), y deberá considerarse una monitorización del ECG debido al riesgo de que se produzcan concentraciones plasmáticas mayores de piperaquina (ver sección 4.4).

Es probable que los medicamentos inductores de enzimas tales como la rifampicina, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, hierba de san Juan (*Hypericum perforatum*) produzcan una reducción de las concentraciones plasmáticas de piperaquina. Asimismo, puede verse reducida la concentración de arteminol.

Tras la administración concomitante con efavirenz, la concentración plasmática de piperaquina disminuyó en un 43 %.

Las concentraciones plasmáticas reducidas de piperaquina y/o de arteminol pueden dar lugar a ineficacia terapéutica. Por lo tanto, no está recomendado el tratamiento concomitante con dichos medicamentos.

Población pediátrica

Solo se han realizado estudios de interacciones farmacocinéticas medicamentosas en adultos. No se conoce el grado de interacción en la población pediátrica. Las interacciones mencionadas anteriormente en adultos y las advertencias incluidas en la sección 4.4 se deben tener en cuenta también en la población pediátrica.

Anticonceptivos orales

Tras la administración concomitante en mujeres sanas, Eurartesim ejerció tan solo un efecto mínimo en el tratamiento anticonceptivo oral combinado con estrógenos/progestágenos, aumentando la velocidad de absorción del etinilestradiol (expresada como media geométrica de $C_{m\acute{a}x}$) en un 28 % pero sin cambiar de forma significativa la exposición al etinilestradiol y al levonorgestrel ni alterar la actividad anticonceptiva, tal y como demuestran las concentraciones plasmáticas similares obtenidas de la hormona foliculoestimulante (FSH), la hormona luteinizante (LH) y la progesterona tras el tratamiento anticonceptivo oral con y sin administración concomitante de Eurartesim.

Interacción con los alimentos

La absorción de piperaquina aumenta en presencia de alimentos grasos (ver las secciones 4.4 y 5.2) lo que puede hacer que aumente el efecto en el intervalo QTc. Por lo tanto, Eurartesim se debe tomar con agua solo, como se describe en la sección 4.2. Eurartesim no se debe tomar con zumo de pomelo ya que es probable que dé lugar a un aumento de las concentraciones plasmáticas de piperaquina.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Únicamente hay datos limitados (n = 3) relativos al uso de arteminol/piperaquina durante el primer trimestre del embarazo.

Los estudios en animales hacen sospechar que Eurartesim produce malformaciones congénitas graves cuando se administra durante el primer trimestre del embarazo (ver las secciones 4.4 y 5.3). Los estudios de reproducción con derivados de la artemisinina han demostrado un potencial teratogénico con un aumento del riesgo durante las primeras semanas de gestación (ver sección 5.3). Piperaquina no resultó teratogénica en ratas ni en conejos.

Por lo tanto, no debe utilizarse Eurartesim durante el primer trimestre del embarazo cuando haya otros antipalúdicos adecuados y eficaces disponibles (ver sección 4.4).

Existe un elevado número de datos en mujeres embarazadas (datos en más de 3000 embarazos) del uso de artemimol/piperaquina durante el segundo y el tercer trimestre que indican que no produce toxicidad fetal. En los estudios perinatales y posnatales en ratas, se asoció piperaquina a complicaciones en el parto. Sin embargo, no se produjo retraso en el desarrollo neonatal tras la exposición *in utero* o a través de la leche (ver sección 5.3).

Por consiguiente, si para una mujer embarazada Eurartesim es más adecuado que otros tratamientos combinados de artemisinina que cuenten con una mayor experiencia de uso (o sulfadoxina–pirimetamina), se puede utilizar Eurartesim en el segundo y en el tercer trimestre del embarazo.

Lactancia

Los datos de animales sugieren que piperaquina se excreta en la leche materna; sin embargo, no hay datos disponibles en humanos. Las mujeres que tomen Eurartesim deben interrumpir la lactancia durante el tratamiento.

Fertilidad

No hay datos específicos relativos a los efectos de piperaquina en la fertilidad; sin embargo, hasta la fecha no se han notificado efectos adversos durante el uso clínico. Además, los datos obtenidos de estudios en animales indican que la fertilidad no se ve afectada por artemimol ni en los machos ni en las hembras.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Los datos de los efectos adversos recopilados en los ensayos clínicos indican que la influencia de Eurartesim sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula una vez que el paciente se ha recuperado de la infección aguda.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de Eurartesim se ha evaluado en dos ensayos abiertos de fase III con 1239 pacientes pediátricos de hasta 18 años y 566 pacientes adultos >18 años tratados con Eurartesim.

En un ensayo aleatorizado en el que 767 adultos y niños con malaria por *P. falciparum* no complicada fueron expuestos a Eurartesim, el 25 % de los sujetos presentaron una reacción adversa medicamentosa (RAM). Ningún tipo de RAM ocurrió con una incidencia ≥ 5 %. Las RAM más frecuentes observadas con una incidencia $\geq 1,0$ % fueron: cefalea (3,9 %), prolongación de QTc en el electrocardiograma (3,4 %), infección por *P. falciparum* (3,0 %), anemia (2,8 %), eosinofilia (1,7 %), disminución de la hemoglobina (1,7 %), taquicardia sinusal (1,7 %), astenia (1,6 %), [disminución del] hematocrito (1,6 %), pirexia (1,5 %) y disminución del número de eritrocitos (1,4 %). Un total de 6 (0,8 %) sujetos presentaron RAM graves en el estudio.

En un segundo ensayo aleatorizado, 1038 niños con edades comprendidas entre los 6 meses y los 5 años fueron expuestos a Eurartesim, y el 71 % presentó una RAM. Se observaron las siguientes RAM con una incidencia $\geq 5,0$ %: tos (32 %), pirexia (22,4 %), gripe (16,0 %), infección por *P. falciparum* (14,1 %), diarrea (9,4 %), vómitos (5,5 %) y anorexia (5,2 %). Un total de 15 (1,5 %) sujetos presentaron RAM graves en el estudio.

Tabla de reacciones adversas

En las siguientes tablas, las RAM se enumeran de conformidad con el sistema de clasificación de órganos y ordenadas por grupo de frecuencia. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones

adversas se presentan en orden decreciente de gravedad, utilizando la siguiente convención: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) o frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). La tabla de esta sección es solo de pacientes adultos. En la sección específica posterior se presenta la tabla correspondiente de pacientes pediátricos.

Frecuencia de las RAM en pacientes adultos que participaron en los estudios clínicos con Eurartesim y de los datos poscomercialización:

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones		Infección por <i>P. falciparum</i>	Infección en las vías respiratorias Gripe	Anemia hemolítica autoinmune Anemia hemolítica tardía
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Anemia		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Anorexia	
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea	Convulsión Mareos	
Trastornos cardiacos		Prolongación de QTc Taquicardia	Trastornos de la conducción cardiaca Arritmias sinusales Bradicardia	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Tos	
Trastornos gastrointestinales			Vómitos Diarrea Náuseas Dolor abdominal	
Trastornos hepatobiliares			Hepatitis Lesión hepatocelular Hepatomegalia Pruebas de la función hepática anormales	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Prurito	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			Artralgia Mialgia	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Astenia Pirexia		

Descripción de determinadas reacciones adversas

Las RAM observadas con Eurartesim fueron por lo general de severidad leve y la mayoría no fueron graves. Las reacciones como la tos, la pirexia, la cefalea, la infección por *P. falciparum*, la anemia, la astenia, la anorexia y los cambios observados en los parámetros de las células sanguíneas son coherentes con los esperados en pacientes con malaria aguda. El efecto en la prolongación del intervalo QTc se observó en el día 2 y había remitido el día 7 (el siguiente punto temporal en el que se realizaron ECG).

Población pediátrica

A continuación se facilita una tabla de la frecuencia de las RAM en pacientes pediátricos. La mayoría de la experiencia pediátrica procede de niños africanos de 6 meses a 5 años.

Frecuencia de las RAM en pacientes pediátricos que participaron en los estudios clínicos con Eurartesim y de los datos poscomercialización:

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones	Gripe Infección por <i>P. falciparum</i>	Infección en las vías respiratorias Infección de oídos		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Trombocitopenia Leucopenia/neutropenia Leucocitosis no clasificada en otra parte Anemia	Trombocitemia Esplenomegalia Linfadenopatía Hipocromasia	Anemia hemolítica autoinmune Anemia hemolítica tardía
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Anorexia		
Trastornos del sistema nervioso			Convulsiones Cefalea	
Trastornos oculares		Conjuntivitis		
Trastornos cardiacos		Prolongación de QT/QTc Frecuencia cardiaca irregular	Trastornos de la conducción cardiaca Soplo cardiaco	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos		Rinorrea Epistaxis	
Trastornos gastrointestinales		Vómitos Diarrea Dolor abdominal	Estomatitis Náuseas	
Trastornos hepatobiliares			Hepatitis Hepatomegalia Pruebas de la función hepática anormales Ictericia	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Dermatitis Exantema	Acantosis Prurito	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			Artralgia	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Pirexia	Astenia		

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los

profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

En los ensayos clínicos, nueve pacientes recibieron el doble de la dosis recomendada acumulativa prevista de Eurartesim. El perfil de seguridad de estos pacientes no difirió del de los pacientes que recibieron la dosis recomendada, y ningún paciente notificó RAG.

En casos de sospecha de sobredosis, se debe administrar tratamiento sintomático y complementario según proceda, incluida una monitorización del ECG debido a la posibilidad de prolongación del intervalo QTc (ver sección 4.4).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antiprotozoarios, antipalúdicos, artemisinina y derivados, combinaciones, código ATC: P01BF05.

Efectos farmacodinámicos

Artemimol puede alcanzar altas concentraciones dentro de los eritrocitos parasitados. Se cree que su puente endoperóxido es fundamental para su actividad antipalúdica, ya que los radicales libres dañan los sistemas de membrana de los parásitos, entre ellos:

- Inhibición de la ATPasa cálcica del retículo sarcoplásmico-endoplásmico de *falciparum*.
- Interferencia en el transporte de electrones en la mitocondria.
- Interferencia en las proteínas de transporte de los parásitos.
- Alteración de la función mitocondrial de los parásitos.

Se desconoce el mecanismo de acción exacto de piperaquina, aunque es probable que se asemeje al de cloroquina, un análogo estructural similar. Cloroquina se une al hemo tóxico (derivado de la hemoglobina del paciente) dentro del parásito de la malaria, evitando su destoxificación por medio de una fase de polimerización.

Piperaquina es una bisquinolina y esta clase ha demostrado una buena actividad antipalúdica *in vitro* frente a cepas *Plasmodium* resistentes a cloroquina. La voluminosa estructura de la bisquinolona puede ser importante para la actividad frente a las cepas resistentes a cloroquina y puede actuar a través de los siguientes mecanismos:

- Inhibición de los transportadores que sacan cloroquina de la vacuola digestiva del parásito
- Inhibición de la vía de digestión de hemo en la vacuola digestiva del parásito.

Se ha notificado resistencia a piperaquina (cuando se utiliza en monoterapia).

Se ha estudiado la seguridad y la eficacia de Eurartesim en dos amplios ensayos clínicos abiertos y aleatorizados:

El estudio DM040010 fue realizado en Asia con población adulta y pediátrica con malaria por *P. falciparum* no complicada. Se comparó el tratamiento de Eurartesim con Artesunato + Mefloquina (AS + MQ). La variable principal de valoración fue la tasa de curación corregida por PCR en el día 63.

El estudio DM040011 fue realizado en África con población pediátrica con malaria por *P. falciparum* no complicada. Se comparó el tratamiento de Eurartesim con Artemeter + Lumefantrina (A + L). La variable principal de valoración fue la tasa de curación corregida por PCR en el día 28.

Los resultados de la variable principal de valoración en las poblaciones por intención de tratar modificada (m-ITT) (definidas como todos los pacientes aleatorizados que recibieron al menos una dosis del tratamiento del estudio, salvo los pacientes que no acudieron al seguimiento por causas desconocidas) fueron los siguientes:

Ensayo	Tasa de curación corregida por PCR (m-ITT)			
	Eurartesim	AS + MQ	A + L	IC bilateral del 95 % en la diferencia del tratamiento (Eurartesim-comparador); valor p
DM040010 (n=1087)	97,0 %	95,3 %	-	(-0,84, 4,19) %; p=0,161
DM040011 (n=1524)	92,7 %	-	94,8 %	(-4,59, 0,45) %; p=0,128

En cada caso, los resultados confirmaron que Eurartesim no fue inferior al medicamento comparador. En ambos ensayos, la tasa real de fracaso del tratamiento estuvo por debajo del umbral de eficacia del 5 % fijado por la OMS.

Las tasas de curación corregidas por PCR específicas a la edad en las poblaciones m-ITT se presentan en la siguiente tabla para los ensayos asiático y africano, respectivamente:

Ensayo	Tasa de curación corregida por PCR (m-ITT)			
	Eurartesim	AS + MQ	A + L	IC bilateral del 95 % en la diferencia del tratamiento (Eurartesim-comparador); valor p
DM040010 (n=1087)				
≤5 años	100,0 %	100,0 %	-	-
>5 a ≤12 años	98,2 %	96,5 %	-	(-3,67, 7,09) %; 0,605
>12 a ≤18 años	97,3 %	100,0 %	-	(-6,40, 0,99) %; 1,000
>18 a ≤64 años	96,6 %	94,4 %	-	(-0,98, 5,30) %; 0,146
DM040011 (n=1524)				
≤1 año	91,5 %	-	98,5 %	(-12,66, -1,32) % ⁽¹⁾ ; 0,064
>1 a ≤2 años	92,6 %	-	94,6 %	(-6,76, 2,63) %; 0,413
>2 a ≤5 años	93,0 %	-	94,0 %	(-4,41, 2,47) %; 0,590

⁽¹⁾ Este IC es asintótico ya que no se pudo computar el IC exacto

En el registro de seguridad europeo, 25 pacientes que pesaban ≥ 100 kg (rango 100-121 kg) fueron tratados con 4 comprimidos de 320/40 mg de PQP/artenimol durante 3 días. De estos pacientes, 22 mostraron no tener el parásito en el último análisis microscópico de la muestra de sangre; tres pacientes no se realizaron el análisis de sangre parasitológico. Todos los pacientes se curaron clínicamente.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Se han estudiado los perfiles farmacocinéticos de artenimol y piperaquina en modelos animales y en diferentes poblaciones humanas (voluntarios sanos, pacientes adultos y pacientes pediátricos).

Absorción

Artenimol se absorbe muy rápidamente. El $T_{m\acute{a}x}$ es aproximadamente 1-2 horas después de la administración única y múltiple. En pacientes, la $C_{m\acute{a}x}$ media (CV %) y el AUC_{INF} de artenimol (observados después de la primera dosis de Eurartesim) fueron de 752 ng/ml (47 %) y 2002 ng/ml*h (45 %), respectivamente.

La biodisponibilidad de arteminol parece ser mayor en pacientes con malaria que en los voluntarios sanos, posiblemente debido a que la propia malaria tiene un efecto en la disposición de arteminol. Esto puede reflejar la insuficiencia de la función hepática asociada a la malaria, provocando un aumento en la biodisponibilidad de arteminol (reducción del efecto de primer paso hepático) sin afectar a su aparente semivida de eliminación, que está limitada por la velocidad de absorción. En voluntarios varones sanos en condiciones de ayuno, la $C_{m\acute{a}x}$ media y el AUC_{INF} de arteminol oscilaron entre 180-252 ng/ml y 516-684 ng/ml*h, respectivamente.

La exposición sistémica a arteminol fue ligeramente menor tras la última dosis de Eurartesim (menor que tras la primera dosis en hasta el 15 %). Los parámetros farmacocinéticos de arteminol resultaron ser similares en los voluntarios sanos de origen asiático y caucásico. La exposición sistémica a arteminol en el último día de tratamiento fue mayor en mujeres que en hombres, con una diferencia dentro del 30 %.

En voluntarios sanos, la exposición a arteminol aumentó en un 43 % cuando se administró con una comida rica en grasas/rica en calorías.

Piperaquina, un compuesto muy lipofílico, se absorbe lentamente. En humanos, piperaquina tiene un $T_{m\acute{a}x}$ de aproximadamente 5 horas después de la administración única y repetida. En pacientes, la $C_{m\acute{a}x}$ media (CV %) y el AUC_{0-24} (observados después de la primera dosis de Eurartesim) fueron de 179 ng/ml (62 %) y 1679 ng/ml*h (47 %), respectivamente. Debido a su eliminación lenta, piperaquina se acumula en el plasma después de múltiples dosis, con un factor de acumulación de aproximadamente 3. Los parámetros farmacocinéticos de piperaquina resultaron ser similares en los voluntarios sanos de origen asiático y caucásico. Por otro lado, en el último día de tratamiento con Eurartesim, la concentración plasmática máxima de piperaquina fue mayor en las voluntarias sanas que en los voluntarios sanos, con una diferencia dentro del orden del 30 % al 50 %.

En voluntarios sanos, la exposición a piperaquina aumenta en aproximadamente 3 magnitudes cuando se administra con una comida rica en grasas/rica en calorías. Este efecto farmacocinético está acompañado de un aumento del efecto en la prolongación del intervalo QT. Por tanto, Eurartesim debe administrarse con agua un mínimo de 3 horas después de la última ingesta de alimentos, y no debe comer nada en las 3 horas siguientes a cada dosis (ver sección 4.2).

Distribución

Tanto piperaquina como arteminol se unen en gran medida a las proteínas plasmáticas humanas: la unión a proteínas observada en los estudios *in vitro* fue del 44-93 % para arteminol y >99 % para piperaquina. Además, a partir de los datos *in vitro* e *in vivo* en animales, piperaquina y arteminol tienden a acumularse en los eritrocitos.

Se observó que arteminol tiene un pequeño volumen de distribución en humanos (0,8 l/kg; CV 35,5 %).

Los parámetros farmacocinéticos observados para piperaquina en humanos indican que este principio activo tiene un gran volumen de distribución (730 l/kg; CV 37,5 %).

Biotransformación

Arteminol se convierte principalmente en α -arteminol- β -glucuronido (α -arteminol-G). Los estudios en microsomas hepáticos humanos mostraron que arteminol se metabolizaba por la UDP-glucuronosiltransferasa (UGT1A9 y UGT2B7) en α -arteminol-G sin metabolismo mediado por el citocromo P450. Los estudios de interacciones farmacológicas *in vitro* revelaron que arteminol es un inhibidor del CYP1A2, por lo tanto existe el potencial de que arteminol aumente las concentraciones plasmáticas de los sustratos de CYP1A2 (ver sección 4.5).

Los estudios de metabolismo *in vitro* demostraron que piperaquina se metaboliza por los hepatocitos humanos (permanecía aproximadamente el 85 % de piperaquina después de 2 horas de incubación a 37°C). Piperaquina se metabolizó principalmente por CYP3A4 y en menor medida por CYP2C9 y CYP2C19. Piperaquina resultó ser un inhibidor de CYP3A4 (también de modo dependiente del tiempo) y en menor medida de CYP2C19, mientras estimulaba la actividad de CYP2E1.

No se observó ningún efecto en el perfil de los metabolitos de piperaquina en los hepatocitos humanos cuando se coincubó piperaquina con arteminol. Los metabolitos principales de piperaquina fueron un producto de descomposición del ácido de carboxilo y un producto mono-N-oxidado.

En los estudios realizados en seres humanos, se ha observado que piperaquina es un inhibidor débil de la enzima CYP3A4 y que los inhibidores potentes de la actividad de la CYP3A4 causan una inhibición leve del metabolismo de piperaquina (ver sección 4.5).

Eliminación

La semivida de eliminación de arteminol es aproximadamente de 1 hora. El aclaramiento oral medio para los pacientes adultos con malaria fue de 1,34 l/h/kg. El aclaramiento oral medio fue ligeramente más alto en los pacientes pediátricos; sin embargo, las diferencias fueron de poca importancia en cuanto a la magnitud (<20 %). Arteminol se elimina por metabolismo (principalmente glucuroconjugación). Su eliminación resultó ser ligeramente inferior en voluntarias sanas que en voluntarios sanos. Los datos relativos a la excreción de arteminol en seres humanos son limitados. No obstante, la literatura notifica que la excreción del principio activo sin alterar en orina y en heces humanas es casi nula para los derivados de la artemisinina.

La semivida de eliminación de piperaquina es aproximadamente de 22 días para los pacientes adultos y de alrededor de 20 días para los pacientes pediátricos. El aclaramiento oral medio para los pacientes adultos con malaria fue de 2,09 l/h/kg, mientras que en los pacientes pediátricos fue de 2,43 l/h/kg. Debido a su larga semivida de eliminación, piperaquina se acumula después de las administraciones múltiples.

Los estudios realizados en animales demostraron que piperaquina radiomarcada se excreta por la vía biliar, mientras que la excreción urinaria es casi nula.

Farmacocinética en poblaciones especiales de pacientes

No se han realizado estudios farmacocinéticos específicos en pacientes con insuficiencia renal o hepática, ni en pacientes de edad avanzada.

En un estudio farmacocinético realizado con población pediátrica y en una muestra muy limitada, se observaron pequeñas diferencias para la farmacocinética de arteminol entre las poblaciones pediátrica y adulta. El aclaramiento medio (1,45 l/h/kg) fue ligeramente más rápido en los pacientes pediátricos que en los adultos (1,34 l/h/kg), mientras que el volumen medio de distribución en los pacientes pediátricos (0,705 l/kg) fue inferior al de los adultos (0,801 l/kg).

La misma comparación mostró que la constante de la velocidad de absorción y la semivida terminal de piperaquina fueron predominantemente similares a las observadas en adultos. Sin embargo, el aclaramiento aparente fue más rápido (1,30 frente a 1,14 l/h/kg) y el volumen total de distribución aparente fue menor en la población pediátrica (623 frente a 730 l/kg).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad general

Los datos de la literatura sobre la toxicidad crónica de piperaquina en perros y monos indican cierta hepatotoxicidad y depresión reversible leve del número total de leucocitos y de neutrófilos.

Los hallazgos de seguridad no clínica más importantes después de la administración repetida fueron la infiltración de macrófagos con material granular basofílico intracitoplásmico coherente con fosfolipidosis y lesiones degenerativas en numerosos órganos y tejidos. Estas reacciones adversas se observaron en animales con niveles de exposición similares a los clínicos y con posible repercusión en el uso clínico. Se desconoce si estos efectos tóxicos son reversibles.

Arteminol y piperaquina no fueron genotóxicos/clastogénicos en función de las pruebas *in vitro* e *in vivo*.

No se han realizado estudios de carcinogenicidad.

Artemimol produce embrioletalidad y teratogenicidad en ratas y conejos.

Piperaquina no indujo malformación en las ratas ni en los conejos. En un estudio de desarrollo perinatal y posnatal (segmento III) en ratas hembras tratadas con 80 mg/kg, algunos animales sufrieron un retraso en el parto que indujo la mortalidad de los neonatos. En las hembras en las que el parto fue normal, el desarrollo, comportamiento y crecimiento de las crías supervivientes fueron normales tras la exposición *in utero* o a través de la leche.

No se han realizado estudios de toxicidad en la reproducción con la combinación de artemimol y piperaquina.

Toxicidad en el sistema nervioso central (SNC)

Existe el potencial de neurotoxicidad de los derivados de artemisinina en humanos y animales, que está fuertemente relacionada con la dosis, la vía y las formulaciones de los diferentes profármacos de artemimol. En humanos, el potencial de neurotoxicidad de artemimol administrado por vía oral puede considerarse muy poco probable, dado el rápido aclaramiento de artemimol y su corta exposición (3 días de tratamiento para los pacientes con malaria). No hubo indicios de lesiones inducidas por artemimol en los núcleos específicos de las ratas o de los perros, incluso con dosis letales.

Toxicidad cardiovascular

Se observaron efectos en la tensión arterial y en la duración de PR y QRS con dosis altas de piperaquina. El posible efecto cardíaco más importante estuvo relacionado con la conducción cardíaca.

En la prueba de hERG, la CI_{50} fue de 0,15 μmol para piperaquina y de 7,7 μmol para artemimol. La combinación de artemimol y piperaquina no produce una inhibición de hERG mayor que la de los compuestos individuales.

Fototoxicidad

No existen problemas de fototoxicidad con artemimol, ya que no absorbe en el rango de 290-700 nm. Piperaquina tiene una absorción máxima a 352 nm. Ya que piperaquina está presente en la piel (alrededor del 9 % en la rata no pigmentada y solo el 3 % en la rata pigmentada), se observaron ligeras reacciones fototóxicas (hinchazón y eritema) 24 horas después del tratamiento oral en ratones expuestos a radiación UV.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:

Almidón pregelatinizado

Dextrina

Hipromelosa (E464)

Croscarmelosa sódica

Estearato de magnesio (E572)

Cubierta con película:

Hipromelosa (E464)

Dióxido de titanio (E171)

Macrogol 400

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y la humedad.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Eurartesim comprimido están envasado en blísters de PVC/PVDC/aluminio que contienen 3, 6, 9, 12, 270 o 300 comprimidos.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Teléfono: +39 051 6489602

Fax: +39 051 388689

e-mail: regulatorycorporate@alfasigma.com

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 27/octubre/2011

Fecha de la última renovación: 09/Septiembre/2016

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

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

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica.

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• Informes periódicos de seguridad (IPs)

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• Plan de gestión de riesgos (PGR)

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

Si coincide la presentación de un IPS con la actualización del PGR, ambos documentos se pueden presentar conjuntamente.

• Medidas adicionales de minimización de riesgos

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) debe garantizar que todos los médicos con intención de prescribir o usar Eurartesim reciben un paquete educativo para profesionales sanitarios que contenga la siguiente información:

- La ficha técnica o resumen de las características del producto
- El prospecto del medicamento
- La información de prescripción para el médico que incluya la lista de comprobación de las condiciones de uso contraindicadas y los medicamentos concomitantes contraindicados

La información de prescripción para el médico debe incluir los siguientes mensajes clave:

- Que Eurartesim tiene el potencial de prolongar el intervalo QTc que puede dar lugar a arritmias potencialmente mortales.
- Que la absorción de piperquina aumenta en presencia de alimentos y, por lo tanto, para reducir el riesgo de prolongación del intervalo QTc, se debe informar a los pacientes que tomen los comprimidos con agua, sin alimentos, como mínimo tres horas después de la última ingesta de alimentos. No se debe comer en las tres horas siguientes a cada dosis.
- Que Eurartesim está contraindicado en pacientes con malaria grave conforme a la definición de la OMS y en pacientes con historia de enfermedades que puedan dar lugar a una prolongación del intervalo QTc, así como en pacientes que tomen medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QTc.
- Las recomendaciones de monitorización con ECG.
- El alcance y el uso de la lista de comprobación de las condiciones de uso contraindicadas y los medicamentos concomitantes contraindicados.
- Que existe un posible riesgo de teratogenicidad, por lo que Eurartesim no debe utilizarse durante el primer trimestre del embarazo cuando haya otros antipalúdicos adecuados y eficaces disponibles.
- La necesidad de informar a los pacientes sobre los riesgos importantes asociados al tratamiento con Eurartesim y las precauciones apropiadas al utilizar el medicamento.
- Que se debe indicar a los pacientes que se pongan en contacto con el médico en relación con cualquier acontecimiento adverso y que los médicos/farmacéuticos deben notificar las sospechas de reacciones adversas a Eurartesim, y especialmente las reacciones asociadas a una prolongación del intervalo QT.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CAJA EXTERIOR****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Eurartesim 160 mg/20 mg comprimidos recubiertos con película piperquina tetrafosfato/artenimol.

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 160 mg de piperquina tetrafosfato (como tetrahidrato) y 20 mg de artenimol.

3. LISTA DE EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Comprimido recubierto con película
3 comprimidos

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Tomar al menos 3 horas antes o después de la ingesta de alimentos.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30°C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/716/005 3 comprimidos recubiertos con película

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Eurartesim

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC: {número} [código del producto]
SN: {número} [número de serie]
NN: {número} [número nacional de reembolso u otro número nacional de identificación del medicamento]

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Eurartesim 160 mg/20 mg comprimidos
piperquina tetrafosfato/artenimol

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Alfasigma S.p.A.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Eurartesim 320 mg/40 mg comprimidos recubiertos con película piperquina tetrafosfato/artenimol.

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 320 mg de piperquina tetrafosfato (como tetrahidrato) y 40 mg de artenimol.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimidos recubiertos con película. 3 comprimidos
Comprimidos recubiertos con película. 6 comprimidos
Comprimidos recubiertos con película. 9 comprimidos
Comprimidos recubiertos con película. 12 comprimidos
Comprimidos recubiertos con película. 270 comprimidos
Comprimidos recubiertos con película. 300 comprimidos

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Tomar al menos 3 horas antes o después de la ingesta de alimentos.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30°C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/716/001 3 comprimidos recubiertos con película
EU/1/11/716/002 6 comprimidos recubiertos con película
EU/1/11/716/003 9 comprimidos recubiertos con película
EU/1/11/716/004 12 comprimidos recubiertos con película
EU/1/11/716/006 270 comprimidos recubiertos con película
EU/1/11/716/007 300 comprimidos recubiertos con película

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Eurartesim

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC: {número} [código del producto]

SN: {número} [número de serie]

NN: {número} [número nacional de reembolso u otro número nacional de identificación del medicamento]

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Eurartesim 320 mg/40 mg comprimidos
piperquina tetrafosfato/artenimol

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Alfasigma S.p.A.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Eurartesim 160 mg/20 mg comprimidos recubiertos con película Piperaquina tetrafosfato/artenimol

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Eurartesim y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que usted o su hijo tome Eurartesim
3. Cómo tomar Eurartesim
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Eurartesim
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Eurartesim y para qué se utiliza

Eurartesim contiene los principios activos piperaquina tetrafosfato y artenimol y se utiliza en el tratamiento de la malaria no complicada cuando es adecuado administrar el medicamento por vía oral.

La malaria se produce por infección con un parásito llamado *Plasmodium*, causada por la picadura de un mosquito infectado. Hay varios tipos de parásitos *Plasmodium*. Eurartesim mata el parásito *Plasmodium falciparum*.

El medicamento pueden tomarlo adultos, adolescentes, niños y lactantes de más de 6 meses que pesen 5 kg o más.

2. Qué necesita saber antes de que usted o su hijo tome Eurartesim

No tome Eurartesim si usted o su hijo:

- es alérgico a los principios activos piperaquina tetrafosfato o artenimol o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6);
- tiene un tipo grave de infección de malaria que ha afectado a partes del organismo como el cerebro, los pulmones o los riñones;
- tiene una enfermedad del corazón, como cambios en el ritmo o frecuencia del latido cardiaco, o una enfermedad del corazón;
- sabe que algún miembro de su familia (padres, abuelos, hermanos o hermanas) falleció repentinamente por un problema de corazón o nació con problemas de corazón;
- sufre cambios en los niveles de sales en el organismo (desequilibrios hidroelectrolíticos);
- toma otros medicamentos que pueden tener un efecto en el ritmo cardiaco tales como:
 - quinidina, disopiramida, procainamida, amiodarona, dofetilida, ibutilida, hidroquinidina o sotalol;
 - medicamentos que se utilizan para tratar la depresión tales como amitriptilina, fluoxetina o sertralina;

- medicamentos que se utilizan para tratar problemas de salud mental tales como fenotiazinas, sertindol, sultoprida, clorpromazina, haloperidol, mesoridazina, pimozida o tioridazina;
 - medicamentos que se utilizan para tratar infecciones. Estos incluyen algunos tipos de medicamentos que se utilizan para tratar infecciones bacterianas (macrólidos [tales como la eritromicina o la claritromicina] y fluoroquinolonas [tales como la moxifloxacina y la sparfloxacina]) o infecciones fúngicas (incluidos fluconazol e imidazol) así como pentamidina (se utiliza para tratar un tipo específico de neumonía) y saquinavir (para el tratamiento del VIH);
 - antihistamínicos que se utilizan para tratar alergias o inflamaciones tales como terfenadina, astemizol o mizolastina;
 - ciertos medicamentos que se utilizan para tratar problemas de estómago, tales como cisaprida, domperidona o droperidol;
 - otros medicamentos tales como alcaloides de la vinca y trióxido arsénico (se utilizan para tratar ciertos cánceres), bepridil (se utiliza para tratar la angina de pecho), difemanil (se utiliza para tratar problemas estomacales), levometadilo y metadona (se utilizan para tratar las adicciones a drogas y probucol (se utiliza para tratar los niveles altos de colesterol en sangre).
- ha recibido recientemente (por ejemplo, durante el último mes) tratamiento para la malaria con ciertos medicamentos o ha tomado ciertos medicamentos para prevenir la malaria. Estos medicamentos incluyen: mefloquina, halofantrina, lumefantrina, cloroquina o quinina.

Si alguno de los puntos anteriores es aplicable a usted o a su hijo o si no está seguro, informe a su médico o farmacéutico antes de tomar o administrarle Eurartesim.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar este medicamento si usted o su hijo:

- tiene problemas de hígado o de riñón;
- tiene una infección de malaria causada por un parásito que no es *Plasmodium falciparum*;
- toma o ha tomado cualquier otro medicamento para el tratamiento de la malaria (otros que no sean los mencionados anteriormente);
- está en el primer trimestre del embarazo o en periodo de lactancia (ver más adelante);
- es mujer, anciano (más de 65 años) o tiene vómitos;
- toma ciertos medicamentos que podrían producir interacciones metabólicas. En la sección “Otros medicamentos y Eurartesim” se citan ejemplos;
- si tras el tratamiento con Eurartesim la infección de malaria vuelve a producirse o no se cura, es posible que su médico le recete otro medicamento.

Si tiene dudas sobre alguno de los puntos anteriores, pregunte a su médico o farmacéutico.

Informe a su médico si después del tratamiento aparecen síntomas específicos de efectos adversos graves: palidez, debilidad general, dolor de cabeza, dificultad para respirar y latido cardiaco rápido, especialmente al hacer ejercicio, confusión, mareos u orina de color oscuro (para más información, ver sección 4).

Niños

No dé este medicamento a lactantes menores de 6 meses o con un peso inferior a 5 kg.

Otros medicamentos y Eurartesim

Informe a su médico o farmacéutico si usted o su hijo está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento. Algunos medicamentos pueden afectar a la forma de funcionar de Eurartesim y su médico podrá decidir que Eurartesim no es adecuado o que necesita más controles mientras usted o su hijo toma los medicamentos que podrían producir posibles interacciones. A continuación se citan algunos ejemplos (aunque hay más):

- algunos medicamentos que se utilizan para tratar los niveles altos de colesterol en sangre (tales como atorvastatina, lovastatina, simvastatina);

- medicamentos que se utilizan para tratar la hipertensión y los problemas cardíacos (tales como diltiazem, nifedipina, nitrendipina, verapamilo, felodipina, amlodipina);
- algunos medicamentos que se utilizan para tratar el VIH (antirretrovirales): inhibidores de la proteasa del VIH (tales como atazanavir, darunavir, indinavir, lopinavir, ritonavir), inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (tales como efavirenz, nevirapina);
- algunos medicamentos que se utilizan para tratar infecciones microbianas (tales como telitromicina, rifampicina, dapsona);
- medicamentos que se utilizan para ayudarle a dormir: benzodiazepinas (tales como midazolam, triazolam, diazepam, alprazolam, zaleplon, zolpidem);
- medicamentos que se utilizan para prevenir/tratar las crisis epilépticas: barbitúricos (tales como fenobarbital), carbamazepina o fenitoína;
- medicamentos que se utilizan después de un trasplante de órganos y en enfermedades autoinmunes (tales como ciclosporina, tacrolimus);
- hormonas sexuales, incluidas las que contienen los anticonceptivos hormonales (tales como gestodena, progesterona, estradiol, testosterona);
- glucocorticoesteroides (hidrocortisona, dexametasona);
- omeprazol (se utiliza para tratar enfermedades relacionadas con la producción de ácidos gástricos):
- paracetamol (se utiliza para tratar el dolor y la fiebre);
- teofilina (se utiliza para mejorar el flujo de aire bronquial);
- nefazodona (se utiliza para tratar la depresión);
- aprepitant (se utiliza para tratar las náuseas);
- algunos gases (tales como enflurano, halotano e isoflurano) que se utilizan para la anestesia general.

Toma de Eurartesim con alimentos y bebidas

Debe tomar Eurartesim comprimidos solo con agua.

Eurartesim no se debe tomar con zumo de pomelo debido a las posibles interacciones.

Embarazo y lactancia

Informe a su médico si está en el primer trimestre del embarazo, cree que podría estar embarazada o se queda embarazada o está en periodo de lactancia. Los estudios en animales hacen sospechar que Eurartesim produce daño al feto cuando se utiliza durante el primer trimestre del embarazo. Por lo tanto, no debe utilizarse Eurartesim durante el primer trimestre del embarazo si su médico le puede dar un medicamento alternativo. Si descubre que está embarazada en el plazo de un mes desde que tomó Eurartesim, informe a su médico. La exposición de mujeres embarazadas durante el segundo o el tercer trimestre no se asoció a daños en el feto. Si para una mujer embarazada Eurartesim es más adecuado que otros tratamientos combinados de artemisinina que cuenten con una mayor experiencia de uso (o sulfadoxina–pirimetamina), se puede utilizar Eurartesim en el segundo y en el tercer trimestre del embarazo.

No debe dar el pecho mientras toma este medicamento, ya que puede pasar a su hijo a través de la leche materna.

Si está tomando suplementos de folato para evitar posibles defectos congénitos del tubo neural, puede continuar utilizando dichos suplementos al mismo tiempo que Eurartesim.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento durante el embarazo o la lactancia.

Conducción y uso de máquinas

Puede conducir o usar máquinas después de tomar Eurartesim una vez se haya recuperado de su enfermedad.

3. Cómo tomar Eurartesim

Siga exactamente las instrucciones de administración de Eurartesim indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Usted o su hijo debe tomar este medicamento con el estómago vacío. Usted o su hijo debe tomar cada dosis cuando hayan transcurrido como mínimo 3 horas después de la última ingesta de alimentos, y no debe comer nada en las 3 horas siguientes a cada dosis de Eurartesim. Usted o su hijo puede beber agua cuando quiera.

Si es difícil tragar los comprimidos, se pueden machacar y mezclar con agua. La mezcla se debe beber inmediatamente.

Un ciclo de Eurartesim dura tres días consecutivos. Tome una dosis cada día. Se debe procurar tomar la dosis aproximadamente a la misma hora cada uno de los tres días.

La dosis diaria depende del **peso corporal** del paciente. Su médico le habrá recetado una dosis que es apropiada para su peso corporal o el de su hijo, conforme a la siguiente tabla:

Peso corporal (kg)	Dosis diaria (mg)	Número total de comprimidos durante el tratamiento
5 a menos de 7	Medio comprimido de 160 mg/20 mg al día	1,5 comprimidos
7 a menos de 13	Un comprimido de 160 mg/20 mg al día	3 comprimidos
13 a menos de 24	Un comprimido de 320 mg/40 mg al día	3 comprimidos
24 a menos de 36	Dos comprimidos de 320 mg/40 mg al día	6 comprimidos
36 a menos de 75	Tres comprimidos de 320 mg/40 mg al día	9 comprimidos
>75	Cuatro comprimidos de 320 mg/40 mg al día	12 comprimidos

Vómitos al tomar este medicamento

Si ocurren en los:

- 30 minutos de haber tomado Eurartesim, se debe volver a tomar la dosis completa.
- 31-60 minutos, se debe volver a tomar la mitad de la dosis.

Si usted o su hijo también vomita la segunda dosis, no tome o dé a su hijo otra dosis. Póngase urgentemente en contacto con su médico para obtener un tratamiento alternativo para la malaria.

Toma de este medicamento si vuelve la infección de malaria

- Si usted o su hijo presenta otro episodio de malaria, podrá tomar un segundo ciclo de Eurartesim en el plazo de un año si su médico cree que es el tratamiento adecuado. Usted o su hijo no debe tomar más de dos ciclos en un año. Si esto ocurre, informe a su médico. Usted o su hijo no debe tomar un segundo ciclo de Eurartesim hasta que no transcurran 2 meses desde el primer ciclo.
- Si usted o su hijo se infecta más de dos veces en un año, su médico le recetará un tratamiento alternativo.

Si usted o su hijo toma más Eurartesim comprimidos del que debe

Si usted o su hijo toma una dosis mayor a la recomendada, informe a su médico. Su médico podrá recomendar un seguimiento especial de usted y su hijo ya que las dosis superiores a las recomendadas por el médico pueden tener un efecto grave no deseado en el corazón (ver también sección 4).

Si usted o su hijo olvidó tomar Eurartesim

Si usted o su hijo olvida tomar la segunda dosis de Eurartesim a la hora correcta, tómela en cuanto se acuerde. Luego, tome la tercera (última) dosis aproximadamente 24 horas después de la segunda dosis. Si usted o su hijo olvida tomar la tercera (última) dosis a la hora correcta, tómela en cuanto se acuerde. Nunca tome más de una dosis en el mismo día para compensar una dosis olvidada. En caso de duda, pregunte a su médico o farmacéutico.

Si usted o su hijo interrumpe el tratamiento con Eurartesim

Para que el medicamento funcione con eficacia, usted o su hijo debe tomar los comprimidos conforme a las instrucciones y debe completar el ciclo de tratamiento de 3 días. Si usted o su hijo no puede hacerlo, consulte a su médico o farmacéutico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren. La mayoría de los efectos adversos no son graves y normalmente desaparecen en unos días o semanas después del tratamiento.

Problemas cardíacos

Se puede producir un problema cardíaco, llamado prolongación QT, al tomar Eurartesim y durante unos días tras la última dosis. Esto puede producir una anomalía del ritmo cardíaco que puede ser mortal. En adultos y niños se han observado otras alteraciones del ritmo cardíaco con síntomas como latido cardíaco rápido (taquicardia) y latido cardíaco fuerte que puede ser rápido o irregular (palpitaciones). La frecuencia de estos efectos adversos es frecuente (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas).

Además, se ha observado frecuencia cardíaca irregular (arritmias sinusales) o lenta (bradicardia) en adultos. La frecuencia de estos efectos adversos es poco frecuente (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas).

Si observa algo diferente en su ritmo cardíaco o en el de su hijo o tiene síntomas (tales como palpitaciones o latido cardíaco irregular), debe ponerse en contacto con su médico lo antes posible y antes de tomar la siguiente dosis.

Su médico podrá realizar un trazado eléctrico del corazón (electrocardiograma, ECG) mientras usted o su hijo recibe el tratamiento y después de la administración de la última dosis. Su médico le informará cuándo se realizarán estos trazados.

Problemas con los glóbulos rojos

Algunas veces, después de recibir tratamiento contra la malaria, puede aparecer un problema con los glóbulos rojos llamado anemia hemolítica. Esta afección puede aparecer de forma tardía y presentarse hasta un mes después del uso de Eurartesim (anemia hemolítica tardía). En la mayoría de los casos, la anemia se resuelve sin un tratamiento específico, pero a veces, en casos graves, puede ser necesaria una transfusión de sangre. Su médico le realizará análisis de sangre periódicos. Si se sospecha que la falta de glóbulos rojos está causada por su sistema inmunitario (anemia hemolítica autoinmune), estos análisis pueden incluir una prueba de antiglobulina directa, para determinar si es necesario tratamiento, por ejemplo con corticoesteroides. Se desconoce la frecuencia de estos efectos adversos (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Póngase en contacto con su médico inmediatamente si usted o su hijo presenta uno o más de los siguientes síntomas después del tratamiento con Eurartesim: palidez, debilidad general, dolor de cabeza, dificultad para respirar y latido cardíaco rápido (especialmente al realizar ejercicio), confusión, mareos u orina de color oscuro.

Otros efectos adversos en adultos

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

Anemia, dolor de cabeza, fiebre, debilidad general.

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

Gripe, infección respiratoria, poco apetito o pérdida de apetito, mareos, convulsiones (crisis epilépticas), tos, vómitos, dolor abdominal, diarrea, náuseas, inflamación o agrandamiento del hígado, lesión en las células del hígado, pruebas de la función hepática anormales, picor, dolor en los músculos o en las articulaciones.

Otros efectos adversos en niños

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

Gripe, tos, fiebre.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

Infección respiratoria, infección de oídos, anemia, anomalías en varios tipos de células sanguíneas (glóbulos blancos y plaquetas), poco apetito o pérdida de apetito, infección de ojos, dolor abdominal, vómitos, diarrea, inflamaciones de piel, exantema, debilidad general.

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

Anomalías en los glóbulos rojos, exceso de plaquetas, agrandamiento de algunos órganos (tales como el hígado o el bazo), inflamación de los ganglios linfáticos, convulsiones (crisis epilépticas), dolor de cabeza, ruidos cardiacos anormales (escuchados por el médico con un estetoscopio), hemorragias nasales, mucosidad nasal, náuseas, inflamación de la boca, inflamación o agrandamiento del hígado, ictericia, resultados anómalos en los análisis de sangre de la función hepática, picor e inflamación de la piel, dolor en las articulaciones.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V**. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Eurartesim

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No conservar a temperatura superior a 30°C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y la humedad.

No utilice este medicamento si observa que el blíster está abierto.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Eurartesim

Los principios activos son piperquina tetrafosfato y arteminol.

Cada comprimido recubierto con película contiene 160 mg de piperquina tetrafosfato (como tetrahidrato) y 20 mg de arteminol.

Los demás componentes son:

Núcleo del comprimido: almidón pregelatinizado, dextrina, hipromelosa (E464), croscarmelosa sódica, estearato de magnesio (E572).

Recubrimiento con película: hipromelosa, dióxido de titanio (E171), macrogol 400.

Aspecto de Eurartesim y contenido del envase

Eurartesim son comprimidos recubiertos con película de color blanco, con inscripción y con una ranura por el medio del comprimido.

Los comprimidos de 160 mg/20 mg tienen las letras 'S' y 'T' en una cara y vienen en blísters que contienen 3 comprimidos

Titular de la autorización de comercialización

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

Teléfono: +39 051 6489602
Fax: +39 051 388689
e-mail: regulatorycorporate@alfasigma.com

Responsable de la fabricación

Alfasigma S.p.A.
Via Pontina km. 30,400
00071 Pomezia (Roma)
Italia

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg

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

Nederland

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

España

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

France

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

Deutschland

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

Portugal

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

Ελλάδα

A VPharma International A.E.

Τηλ: +30 210-6194170

info@avipharma.gr

Italy

Alfasigma S.p.A.

Tel: +39 051 6489602

regulatorycorporate@alfasigma.com

Κύπρος

ISANGEN PHARMA CYPRUS LTD

Τηλ: 24-638833,

info@isangenpharma.com.cy

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

Alfasigma S.p.A.

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

Тел/Тел/Тlf/Сíми/Рuh: +39 051 6489602

regulatorycorporate@alfasigma.com

Fecha de la última revisión de este prospecto: mes/AAAA

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Prospecto: información para el usuario

Eurartesim 320 mg/40 mg comprimidos recubiertos con película Piperaquina tetrafosfato/artenimol

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Eurartesim y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que usted o su hijo tome Eurartesim
3. Cómo tomar Eurartesim
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Eurartesim
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Eurartesim y para qué se utiliza

Eurartesim contiene los principios activos piperaquina tetrafosfato y artenimol y se utiliza en el tratamiento de la malaria no complicada cuando es adecuado administrar el medicamento por vía oral.

La malaria se produce por infección con un parásito llamado *Plasmodium*, causada por la picadura de un mosquito infectado. Hay varios tipos de parásitos *Plasmodium*. Eurartesim mata el parásito *Plasmodium falciparum*.

El medicamento pueden tomarlo adultos, adolescentes, niños y lactantes de más de 6 meses que pesen 5 kg o más.

2. Qué necesita saber antes de que usted o su hijo tome Eurartesim

No tome Eurartesim si usted o su hijo:

- es alérgico a los principios activos piperaquina tetrafosfato o artenimol o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6);
- tiene un tipo grave de infección de malaria que ha afectado a partes del organismo como el cerebro, los pulmones o los riñones;
- tiene una enfermedad del corazón, como cambios en el ritmo o frecuencia del latido cardiaco, o una enfermedad del corazón;
- sabe que algún miembro de su familia (padres, abuelos, hermanos o hermanas) falleció repentinamente por un problema de corazón o nació con problemas de corazón;
- sufre cambios en los niveles de sales en el organismo (desequilibrios hidroelectrolíticos);
- toma otros medicamentos que pueden tener un efecto en el ritmo cardiaco tales como:
 - quinidina, disopiramida, procainamida, amiodarona, dofetilida, ibutilida, hidroquinidina o sotalol;
 - medicamentos que se utilizan para tratar la depresión tales como amitriptilina, fluoxetina o sertralina;

- medicamentos que se utilizan para tratar problemas de salud mental tales como fenotiazinas, sertindol, sultoprida, clorpromazina, haloperidol, mesoridazina, pimozida o tioridazina;
 - medicamentos que se utilizan para tratar infecciones. Estos incluyen algunos tipos de medicamentos que se utilizan para tratar infecciones bacterianas (macrólidos [tales como la eritromicina o la claritromicina] y fluoroquinolonas [tales como la moxifloxacina y la sparfloxacina]) o infecciones fúngicas (incluidos fluconazol e imidazol) así como pentamidina (se utiliza para tratar un tipo específico de neumonía) y saquinavir (para el tratamiento del VIH);
 - antihistamínicos que se utilizan para tratar alergias o inflamaciones tales como terfenadina, astemizol o mizolastina;
 - ciertos medicamentos que se utilizan para tratar problemas de estómago, tales como cisaprida, domperidona o droperidol;
 - otros medicamentos tales como alcaloides de la vinca y trióxido arsénico (se utilizan para tratar ciertos cánceres), bepridil (se utiliza para tratar la angina de pecho), difemanil (se utiliza para tratar problemas estomacales), levometadilo y metadona (se utilizan para tratar las adicciones a drogas y probucol (se utiliza para tratar los niveles altos de colesterol en sangre).
- ha recibido recientemente (por ejemplo, durante el último mes) tratamiento para la malaria con ciertos medicamentos o ha tomado ciertos medicamentos para prevenir la malaria. Estos medicamentos incluyen: mefloquina, halofantrina, lumefantrina, cloroquina o quinina.

Si alguno de los puntos anteriores es aplicable a usted o a su hijo o si no está seguro, informe a su médico o farmacéutico antes de tomar o administrarle Eurartesim.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar este medicamento si usted o su hijo:

- tiene problemas de hígado o de riñón;
- tiene una infección de malaria causada por un parásito que no es *Plasmodium falciparum*;
- toma o ha tomado cualquier otro medicamento para el tratamiento de la malaria (otros que no sean los mencionados anteriormente);
- está en el primer trimestre del embarazo o en periodo de lactancia (ver más adelante);
- es mujer, anciano (más de 65 años) o tiene vómitos;
- toma ciertos medicamentos que podrían producir interacciones metabólicas. En la sección “Otros medicamentos y Eurartesim” se citan ejemplos;
- si tras el tratamiento con Eurartesim la infección de malaria vuelve a producirse o no se cura, es posible que su médico le recete otro medicamento.

Si tiene dudas sobre alguno de los puntos anteriores, pregunte a su médico o farmacéutico.

Informe a su médico si después del tratamiento aparecen síntomas específicos de efectos adversos graves: palidez, debilidad general, dolor de cabeza, dificultad para respirar y latido cardiaco rápido, especialmente al hacer ejercicio, confusión, mareos u orina de color oscuro (para más información, ver sección 4).

Niños

No dé este medicamento a lactantes menores de 6 meses o con un peso inferior a 5 kg.

Otros medicamentos y Eurartesim

Informe a su médico o farmacéutico si usted o su hijo está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento. Algunos medicamentos pueden afectar a la forma de funcionar de Eurartesim y su médico podrá decidir que Eurartesim no es adecuado o que necesita más controles mientras usted o su hijo toma los medicamentos que podrían producir posibles interacciones. A continuación se citan algunos ejemplos (aunque hay más):

- algunos medicamentos que se utilizan para tratar los niveles altos de colesterol en sangre (tales como atorvastatina, lovastatina, simvastatina);

- medicamentos que se utilizan para tratar la hipertensión y los problemas cardíacos (tales como diltiazem, nifedipina, nitrendipina, verapamilo, felodipina, amlodipina);
- algunos medicamentos que se utilizan para tratar el VIH (antirretrovirales): inhibidores de la proteasa del VIH (tales como atazanavir, darunavir, indinavir, lopinavir, ritonavir), inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (tales como efavirenz, nevirapina);
- algunos medicamentos que se utilizan para tratar infecciones microbianas (tales como telitromicina, rifampicina, dapsona);
- medicamentos que se utilizan para ayudarle a dormir: benzodiazepinas (tales como midazolam, triazolam, diazepam, alprazolam, zaleplon, zolpidem);
- medicamentos que se utilizan para prevenir/tratar las crisis epilépticas: barbitúricos (tales como fenobarbital), carbamazepina o fenitoína;
- medicamentos que se utilizan después de un trasplante de órganos y en enfermedades autoinmunes (tales como ciclosporina, tacrolimus);
- hormonas sexuales, incluidas las que contienen los anticonceptivos hormonales (tales como gestodena, progesterona, estradiol, testosterona);
- glucocorticoesteroides (hidrocortisona, dexametasona);
- omeprazol (se utiliza para tratar enfermedades relacionadas con la producción de ácidos gástricos):
- paracetamol (se utiliza para tratar el dolor y la fiebre);
- teofilina (se utiliza para mejorar el flujo de aire bronquial);
- nefazodona (se utiliza para tratar la depresión);
- aprepitant (se utiliza para tratar las náuseas);
- algunos gases (tales como enflurano, halotano e isoflurano) que se utilizan para la anestesia general.

Toma de Eurartesim con alimentos y bebidas

Debe tomar Eurartesim comprimidos solo con agua.

Eurartesim no se debe tomar con zumo de pomelo debido a las posibles interacciones.

Embarazo y lactancia

Informe a su médico si está en el primer trimestre del embarazo, cree que podría estar embarazada o se queda embarazada o está en periodo de lactancia. Los estudios en animales hacen sospechar que Eurartesim produce daño al feto cuando se utiliza durante el primer trimestre del embarazo. Por lo tanto, no debe utilizarse Eurartesim durante el primer trimestre del embarazo si su médico le puede dar un medicamento alternativo. Si descubre que está embarazada en el plazo de un mes desde que tomó Eurartesim, informe a su médico. La exposición de mujeres embarazadas durante el segundo o el tercer trimestre no se asoció a daños en el feto. Si para una mujer embarazada Eurartesim es más adecuado que otros tratamientos combinados de artemisinina que cuenten con una mayor experiencia de uso (o sulfadoxina–pirimetamina), se puede utilizar Eurartesim en el segundo y en el tercer trimestre del embarazo.

No debe dar el pecho mientras toma este medicamento, ya que puede pasar a su hijo a través de la leche materna.

Si está tomando suplementos de folato para evitar posibles defectos congénitos del tubo neural, puede continuar utilizando dichos suplementos al mismo tiempo que Eurartesim.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento durante el embarazo o la lactancia.

Conducción y uso de máquinas

Puede conducir o usar máquinas después de tomar Eurartesim una vez se haya recuperado de su enfermedad.

3. Cómo tomar Eurartesim

Siga exactamente las instrucciones de administración de Eurartesim indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Usted o su hijo debe tomar este medicamento con el estómago vacío. Usted o su hijo debe tomar cada dosis cuando hayan transcurrido como mínimo 3 horas después de la última ingesta de alimentos, y no debe comer nada en las 3 horas siguientes a cada dosis de Eurartesim. Usted o su hijo puede beber agua cuando quiera.

Si es difícil tragar los comprimidos, se pueden machacare y mezclar con agua. La mezcla se debe beber inmediatamente.

Un ciclo de Eurartesim dura tres días consecutivos. Tome una dosis cada día. Se debe procurar tomar la dosis aproximadamente a la misma hora cada uno de los tres días.

La dosis diaria depende del **peso corporal** del paciente. Su médico le habrá recetado una dosis que es apropiada para su peso corporal o el de su hijo, conforme a la siguiente tabla:

Peso corporal (kg)	Dosis diaria (mg)	Número total de comprimidos durante el tratamiento
5 a menos de 7	Medio comprimido de 160 mg/20 mg al día	1,5 comprimidos
7 a menos de 13	Un comprimido de 160 mg/20 mg al día	3 comprimidos
13 a menos de 24	Un comprimido de 320 mg/40 mg al día	3 comprimidos
24 a menos de 36	Dos comprimidos de 320 mg/40 mg al día	6 comprimidos
36 a menos de 75	Tres comprimidos de 320 mg/40 mg al día	9 comprimidos
>75	Cuatro comprimidos de 320 mg/40 mg al día	12 comprimidos

Vómitos al tomar este medicamento

Si ocurren en los:

- 30 minutos de haber tomado Eurartesim, se debe volver a tomar la dosis completa.
- 31-60 minutos, se debe volver a tomar la mitad de la dosis.

Si usted o su hijo también vomita la segunda dosis, no tome o dé a su hijo otra dosis. Póngase urgentemente en contacto con su médico para obtener un tratamiento alternativo para la malaria.

Toma de este medicamento si vuelve la infección de malaria

- Si usted o su hijo presenta otro episodio de malaria, podrá tomar un segundo ciclo de Eurartesim en el plazo de un año si su médico cree que es el tratamiento adecuado. Usted o su hijo no debe tomar más de dos ciclos en un año. Si esto ocurre, informe a su médico. Usted o su hijo no debe tomar un segundo ciclo de Eurartesim hasta que no transcurran 2 meses desde el primer ciclo.
- Si usted o su hijo se infecta más de dos veces en un año, su médico le recetará un tratamiento alternativo.

Si usted o su hijo toma más Eurartesim comprimidos del que debe

Si usted o su hijo toma una dosis mayor a la recomendada, informe a su médico. Su médico podrá recomendar un seguimiento especial de usted y su hijo ya que las dosis superiores a las recomendadas por el médico pueden tener un efecto grave no deseado en el corazón (ver también sección 4).

Si usted o su hijo olvidó tomar Eurartesim

Si usted o su hijo olvida tomar la segunda dosis de Eurartesim a la hora correcta, tómela en cuanto se acuerde. Luego, tome la tercera (última) dosis aproximadamente 24 horas después de la segunda dosis. Si usted o su hijo olvida tomar la tercera (última) dosis a la hora correcta, tómela en cuanto se acuerde. Nunca tome más de una dosis en el mismo día para compensar una dosis olvidada. En caso de duda, pregunte a su médico o farmacéutico.

Si usted o su hijo interrumpe el tratamiento con Eurartesim

Para que el medicamento funcione con eficacia, usted o su hijo debe tomar los comprimidos conforme a las instrucciones y debe completar el ciclo de tratamiento de 3 días. Si usted o su hijo no puede hacerlo, consulte a su médico o farmacéutico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. La mayoría de los efectos adversos no son graves y normalmente desaparecen en unos días o semanas después del tratamiento.

Problemas cardíacos

Se puede producir un problema cardíaco, llamado prolongación QT, al tomar Eurartesim y durante unos días tras la última dosis. Esto puede producir una anomalía del ritmo cardíaco que puede ser mortal. En adultos y niños se han observado otras alteraciones del ritmo cardíaco con síntomas como latido cardíaco rápido (taquicardia) y latido cardíaco fuerte que puede ser rápido o irregular (palpitaciones). La frecuencia de estos efectos adversos es frecuente (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas).

Además, se ha observado frecuencia cardíaca irregular (arritmias sinusales) o lenta (bradicardia) en adultos. La frecuencia de estos efectos adversos es poco frecuente (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas).

Si observa algo diferente en su ritmo cardíaco o en el de su hijo o tiene síntomas (tales como palpitaciones o latido cardíaco irregular), debe ponerse en contacto con su médico lo antes posible y antes de tomar la siguiente dosis.

Su médico podrá realizar un trazado eléctrico del corazón (electrocardiograma, ECG) mientras usted o su hijo recibe el tratamiento y después de la administración de la última dosis. Su médico le informará cuándo se realizarán estos trazados.

Problemas con los glóbulos rojos

Algunas veces, después de recibir tratamiento contra la malaria, puede aparecer un problema con los glóbulos rojos llamado anemia hemolítica. Esta afección puede aparecer de forma tardía y presentarse hasta un mes después del uso de Eurartesim (anemia hemolítica tardía). En la mayoría de los casos, la anemia se resuelve sin un tratamiento específico, pero a veces, en casos graves, puede ser necesaria una transfusión de sangre. Su médico le realizará análisis de sangre periódicos. Si se sospecha que la falta de glóbulos rojos está causada por su sistema inmunitario (anemia hemolítica autoinmune), estos análisis pueden incluir una prueba de antiglobulina directa, para determinar si es necesario tratamiento, por ejemplo con corticoesteroides. Se desconoce la frecuencia de estos efectos adversos (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Póngase en contacto con su médico inmediatamente si usted o su hijo presenta uno o más de los siguientes síntomas después del tratamiento con Eurartesim: palidez, debilidad general, dolor de cabeza, dificultad para respirar y latido cardíaco rápido (especialmente al realizar ejercicio), confusión, mareos u orina de color oscuro.

Otros efectos adversos en adultos

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

Anemia, dolor de cabeza, fiebre, debilidad general.

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

Gripe, infección respiratoria, poco apetito o pérdida de apetito, mareos, convulsiones (crisis epilépticas), tos, vómitos, dolor abdominal, diarrea, náuseas, inflamación o agrandamiento del hígado, lesión en las células del hígado, pruebas de la función hepática anormales, picor, dolor en los músculos o en las articulaciones.

Otros efectos adversos en niños

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

Gripe, tos, fiebre.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

Infección respiratoria, infección de oídos, anemia, anomalías en varios tipos de células sanguíneas (glóbulos blancos y plaquetas), poco apetito o pérdida de apetito, infección de ojos, dolor abdominal, vómitos, diarrea, inflamaciones de piel, exantema, debilidad general.

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

Anomalías en los glóbulos rojos, exceso de plaquetas, agrandamiento de algunos órganos (tales como el hígado o el bazo), inflamación de los ganglios linfáticos, convulsiones (crisis epilépticas), dolor de cabeza, ruidos cardiacos anormales (escuchados por el médico con un estetoscopio), hemorragias nasales, mucosidad nasal, náuseas, inflamación de la boca, inflamación o agrandamiento del hígado, ictericia, resultados anómalos en los análisis de sangre de la función hepática, picor e inflamación de la piel, dolor en las articulaciones.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Eurartesim

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No conservar a temperatura superior a 30°C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y la humedad.

No utilice este medicamento si observa que el blíster está abierto.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Eurartesim

Los principios activos son piperacuina tetrafosfato y arteminol.

Cada comprimido recubierto con película contiene 320 mg de piperacuina tetrafosfato (como tetrahidrato) y 40 mg de arteminol.

Los demás componentes son:

Núcleo del comprimido: almidón pregelatinizado, dextrina, hipromelosa (E464), croscarmelosa sódica, estearato de magnesio (E572).

Recubrimiento con película: hipromelosa, dióxido de titanio (E171), macrogol 400.

Aspecto de Eurartesim y contenido del envase

Eurartesim son comprimidos recubiertos con película de color blanco, con inscripción y con una ranura por el medio del comprimido.

Los comprimidos de 320 mg/40 mg llevan dos letras 'σ' en una cara y vienen en blísters que contienen 3, 6, 9, 12, 270 o 300 comprimidos.

Titular de la autorización de comercialización

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

Teléfono: +39 051 6489602
Fax: +39 051 388689
e-mail: regulatorycorporate@alfasigma.com

Responsable de la fabricación

Alfasigma S.p.A.
Via Pontina km. 30,400
00071 Pomezia (Roma)
Italia

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

**België/Belgique/Belgien,
Luxembourg/Luxemburg**
Alfasigma Belgium sprl/bvba
Tel: +32 (0)2 420 93 16
eurartesim.be@alfasigma.com

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

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

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

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

France

Alfasigma France

Tél: +33 1 45 21 0269

regulatory.fr@alfasigma.com**Ελλάδα**

A VIPharma International A.E.

Τηλ: +30 210-6194170

info@avipharma.gr**Italy**

Alfasigma S.p.A.

Tel: +39 051 6489602

regulatorycorporate@alfasigma.com**Κύπρος**

ISANGEN PHARMA CYPRUS LTD

Τηλ: 24-638833,

info@isangenpharma.com.cy

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

Alfasigma S.p.A.

Италия, Олазország, Itàlie, Italja, Italien, Italia, Itaalia, Włochy, Italija, Ítalía, taliansko, Itālija

Тел/Tel/Tlf/Sími/Puh:

+39 051 6489602

regulatorycorporate@alfasigma.com**Fecha de la última revisión de este prospecto: mes/AAAA**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO IV

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS PARA LA MODIFICACIÓN DE LAS CONDICIONES DE LAS AUTORIZACIONES DE COMERCIALIZACIÓN

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para arteminol/piperaquina tetrafosfato, las conclusiones científicas del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) son las siguientes:

En vista de los datos disponibles sobre lesiones hepatocelulares procedentes de informes espontáneos en adultos, que en algunos casos incluyen una estrecha relación temporal y una retirada positiva, el PRAC considera que una relación causal entre arteminol/piperaquina tetrafosfato y la lesión hepatocelular es al menos una posibilidad razonable. El PRAC concluyó que la información del producto de los medicamentos que contienen arteminol/piperaquina tetrafosfato se debe modificar en consecuencia.

El CHMP está de acuerdo con las conclusiones científicas del PRAC.

Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para arteminol/piperaquina tetrafosfato, el CHMP considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contiene(n) arteminol/piperaquina tetrafosfato no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CHMP recomienda que se modifiquen las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización.