

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Eurartesim 160 mg/20 mg õhukese polümeerikattega tabletid.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 160 mg piperakviintetrafosfaati (tetrahüdraadina; PQP) ja 20 mg artenimooli.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Valge piklik kaksikkumer murdejoonega õhukese polümeerikattega tablett (mõõtudega 11,5x5,5 mm, paksusega 4,4 mm), mille üks külg on tähistatud tähtedega "S" ja "T".

Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Eurartesim on näidustatud *Plasmodium falciparum*'i põhjustatud tüsistusteta malaaria raviks täiskasvanutele, noorukitele, lastele ja imikutele vanuses 6 kuud või rohkem ning kehamassiga 5 kg või rohkem.

Malaariaravimite kasutamisel tuleb järgida kehtivaid juhendeid, sealhulgas teavet artenimooli/piperakviini vastase resistentsuse leviku kohta geograafilises piirkonnas, kus infektsioon saadi (vt lõik 4.4).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Eurartesimi tuleb manustada kolmel järjestikusel päeval iga päev samal ajal, kokku kolm annust.

Annused peavad põhinema kehamassil, nagu järgmises tabelis näidatud:

Kehamass (kg)	Annus ööpäevas (mg)		Tableti tugevus ja tablettide arv annuses
	PQP	Artenimool	
5 kuni < 7	80	10	½ x 160 mg /20 mg tablett
7 kuni < 13	160	20	1 x 160 mg /20 mg tablett
13 kuni < 24	320	40	1 x 320 mg /40 mg tablett
24 kuni < 36	640	80	2 x 320 mg /40 mg tabletti
36 kuni < 75	960	120	3 x 320 mg /40 mg tabletti
> 75*	1280	160	4 x 320 mg /40 mg tabletti

* vt lõik 5.1.

Kui patsient oksendab 30 minuti jooksul pärast Eurartesimi võtmist, tuleb kogu annus uuesti manustada; kui patsient oksendab 30–60 minuti jooksul, tuleb pool annusest uuesti manustada. Eurartesimi annuse uuesti manustamist võib proovida ainult ühel korral. Kui ka teine annus välja oksendatakse, tuleb alustada alternatiivset malaariaravi.

Kui annus jääb vahele, tuleb see võtta niipea, kui see meelde tuleb, ja jätkata soovitatud raviskeemi kuni kogu ravikuuri lõpuni.

Teistkordse ravikuuri kasutamise kohta andmed puuduvad.

12 kuu jooksul ei tohi teha Eurartesimiga rohkem kui kaks ravikuuri (vt lõigud 4.4 ja 5.3).

Piperakviini pika eliminatsiooni poolväärtusaja tõttu ei tohi 2 kuu jooksul pärast esimest ravikuuri teist ravikuuri Eurartesimiga teha (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Patsientide erirühmad

Eakad

Eurartesimi tablettide kliinilistes uuringutes ei olnud 65-aastaseid ja vanemaid patsiente, seetõttu ei ole võimalik annustamissoovitusi anda. Vanusega seotud maksa- ja neerufunktsiooni võimaliku halvenemise ning võimalike südamehäirete tõttu (vt lõigud 4.3 ja 4.4) tuleb olla ravimi manustamisel eakatele ettevaatlik.

Maksa- ja neerukahjustus

Eurartesimi kasutamist mõõduka või raske neeru- või maksapuudulikkusega uuringus osalejatel ei ole uuritud. Seega peab olema Eurartesimi manustamisel neile patsientidele ettevaatlik (vt lõik 4.4).

Lapsed

Eurartesimi ohutus ja efektiivsus imikutel vanuses kuni 6 kuud ja lastel kehamassiga vähem kui 5 kg ei ole tõestatud. Laste nende alarühmade kohta andmed puuduvad.

Manustamisviis

Eurartesimi tuleb võtta suukaudselt veega ja ilma toiduta.
Iga annus tuleb võtta vähemalt 3 tunni möödumisel viimasest söömisest.
3 tunni jooksul pärast iga annust ei ole söömine lubatud.

Kui patsient, näiteks imik või väike laps, ei ole võimeline tablette alla neelama, võib Eurartesimi purustada ja segada veega. Segu tuleb kohe pärast valmistamist ära kasutada.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.
- Maailma Terviseorganisatsiooni määratluse kohaselt raskekujuline malaaria.
- Sugulastel esinenud äkksurma või kaasasündinud QTc-intervalli pikenemist.
- Teadaolev kaasasündinud QTc-intervalli pikenemine või muu kliiniline seisund, mis teadaolevalt põhjustab QTc-intervalli pikenemist.
- Sümptomatilised südame rütmihäired või kliiniliselt oluline bradükardia anamneesis.
- Ükskõik milline südamehäire, mis on eelsoodumuseks arütmia tekkimisele, näiteks raske hüpertensioon, vasaku vatsakese hüpertroofia (sealhulgas hüpertroofiline kardiomiopaatia) või südame paispuudulikkus, millega kaasneb vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni langus.
- Elektrolüütide tasakaalu häired, eelkõige hüpokaleemia, hüpokaltseemia või hüpomagneemia.

- Teadaolevalt QTc-intervalli pikendavate ravimite kasutamine. Need ravimid on muu hulgas:
 - antiarütmikumid (nt amiodaroon, disopüramiid, dofetiliid, ibutiliid, prokaiinamiid, kinidiin, hüdrokinidiin, sotalool);
 - neuroleptikumid (nt fenotiasiinid, sertindool, sultopriid, klorpromasiin, haloperidool, mesoridasiin, pimosiid või tioridasiin), antidepressandid;
 - teatavad antimikroobsed ravimid, sealhulgas järgmiste klasside ravimid:
 - makroliidid (nt erütromütsiin, klaritromütsiin)
 - fluorokinoloonid (nt moksifloksatsiin, sparfloksatsiin)
 - seeneravimid imidasool ja triasool
 - samuti pentamidiin ja sakvinaaviir
 - teatavad sedatsiooni mittepõhjustavad antihistamiinid (nt terfenadiin, astemisool, misolastiin);
 - tsisapriid, droperidool, domperidoon, bepridiil, difemaniil, probukool, levometadüül, metadoon, vinka-alkaloidid, arseentrioksiid.
- Hiljuti toimunud ravi teadaolevalt QTc intervalli pikendavate ravimitega, mis võivad veel olla Eurartesimi-ravi alustamisel vereringes (nt meflokiin, halofantriin, lumefantriin, klorokviin, hiniin ja muud malaariaravimid), võttes arvesse nende eliminatsiooni poolväärtusaega.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Eurartesimi ei tohi kasutada raskekujulise, *falciparum*'i põhjustatud malaaria raviks (vt lõik 4.3) ning ei tohi ebapiisavate andmete tõttu kasutada *Plasmodium vivax*'i, *Plasmodium malariae* või *Plasmodium ovale* põhjustatud malaaria raviks.

Juhul kui ravi ebaõnnestumise või uue malaarianakkuse tõttu alustatakse ravi muu malaariaravimiga, tuleb võtta arvesse piperakviini pikka poolväärtusaega (ligikaudu 22 päeva) (vt allpool ja lõigud 4.3 ja 4.5).

Piperakviin on nõrk CYP3A4 inhibiitor. Eurartesimi samaaegsel kasutamisel erineval määral CYP3A4 inhibeerivate, indutseerivate või selle suhtes konkureerivate ravimitega peab olema ettevaatlik, sest see võib muuta teatavate ravimite ravitoimet ja/või toksilist toimet.

Piperakviin on ka CYP3A4 substraat. Manustamisel koos tugevate CYP3A4 inhibiitoritega ilmnes piperakviini plasmakontsentratsiooni mõõdukas tõus (< 2-kordne), millega kaasnes QTc-intervalli pikendava toime potentsiaalne võimendumine (vt lõik 4.5). Piperakviini kontsentratsioon võib tõusta ka koosmanustamisel nõrkade või mõõdukate CYP3A4 inhibiitoritega (nt suukaudsed kontratseptiivid). Seetõttu tuleb Eurartesimi manustamisel koos mis tahes CYP3A4 inhibiitoriga olla ettevaatlik ning kaaluda tuleb EKG jälgimist.

Piperakviini mitme annuse farmakokineetiliste andmete puudumise tõttu tuleb pärast Eurartesimi ravi alustamist (s.o pärast esimest annust) vältida mis tahes tugeva CYP3A4 inhibiitori manustamist (vt lõigud 4.5 ja 5.2).

Eurartesimi ei tohi kasutada raseduse 1. trimestril olukorras, kus on võimalik kasutada muid sobivaid ja efektiivseid malaariaravimeid (vt lõik 4.6).

Andmete puudumisel kantserogeensuseuuringute kohta ning kliiniliste kogemuste puudumise tõttu korduvate ravikuuride kohta inimestel ei tohi 12 kuu jooksul teha rohkem kui kaks Eurartesimi ravikuuri (vt lõigud 4.2 ja 5.3).

Toime südamerepolarisatsioonile

Eurartesimi kliinilistes uuringutes tehti ravi ajal piiratud arvul EKG-sid. Need näitasid, et seoses Eurartesim-raviga esines QTc-intervalli pikendamist sagedamini ja suuremal määral kui võrdlusravimite kasutamisel (andmeid võrdlusravimite kohta vt lõik 5.1). Kliinilistes uuringutes esinenud kardiaalsete kõrvaltoimete analüüs näitas nende sagedamat esinemist Eurartesimiga ravitavatel patsientidel võrreldes malaariavastaste võrdlusravimitega (vt lõik 4.8). Ühes kahest III faasi uuringust oli enne Eurartesimi kolmandat annust 3/767 patsiendil (0,4%) QTcF-väärtus > 500 ms võrreldes mitte ühegi võrdlusrühmas.

Eurartesimi potentsiaalset QTc-intervalli pikendavat toimet uuriti paralleelsetes rühmades, milles terved vabatahtlikud võtsid iga annuse koos suure (ca 1000 Kcal) või vähe (ca 400 Kcal) rasvasisaldusega/kalorsusega toiduga või tühja kõhuga. Platseeboga võrreldes olid QTcF-i maksimaalsed keskmised suurenemised Eurartesimi annuste kasutamise 3. päeval nende annustamistingimuste puhul vastavalt 45,2, 35,5 ja 21,0 msek. Tühja kõhuga täheldatud QTcF-i pikenedamine püsis 4 kuni 11 tundi pärast viimase annuse manustamist 3. päeval. QTcF-i keskmine pikenedamine võrreldes platseeboga vähenes 11,8 millisekundini 24 tunni möödudes ja 7,5 millisekundini 48 tunni möödudes. Ühelgi tervel uuringus osalejal, kellele manustati annus tühja kõhuga, ei ületanud QTcF 480 msek, ning suurenemine lähtetasemega võrreldes ei ületanud 60 msek. Uuringus osalejate arv, kellel QTcF ületas 480 msek, oli pärast manustamist vähe rasvasuse/kalorsusega toiduga 3/64, ning pärast manustamist suure rasvasuse/kalorsusega toiduga oli seda piirväärtust ületanud uuringus osalejate arv 10/64. Mitte ühegi uuringus osaleja QTcF väärtus ei ületanud ühegi annustamisolukorra puhul 500 msek.

Ravi ajal Eurartesimiga tuleb teha võimalikult varakult EKG ja jälgida EKG-d patsientidel, kellel võib olla suurenenud arütmia tekkimise risk seoses QTc pikenedamisega (vt allpool).

Kui see on kliiniliselt kohane, tuleb kaaluda EKG tegemist kõikidel patsientidel enne viimase annuse võtmist kolmest igapäevasest annusest ning ligikaudu 4–6 tunni jooksul viimasest annusest, sest sel perioodil võib olla QTc-intervalli pikenedamise risk kõige suurem (vt lõik 5.2). QTc-intervallidega üle 500 ms kaasneb potentsiaalselt eluohtlike ventrikulaarsete tahhüarütmiate tugevalt väljendunud risk. Seetõttu tuleb patsientidel, kellel esineb sel määral pikenedamine, jälgida EKG-d järgmise 24–48 tunni jooksul. Need patsiendid ei tohi saada rohkem Eurartesimi annuseid ja neil tuleb alustada alternatiivset malaariaravi.

Nais- ja eakatel patsientidel on täiskasvanud meestega võrreldes pikemad QTc-intervallid. Seetõttu võivad nad olla Eurartesimi-sarnaste QTc-intervalli pikendavate ravimite toime suhtes tundlikumad, mistõttu nende puhul peab olema eriti ettevaatlik.

Hilistekkeline hemolüütiline aneemia

Hilistekkelist hemolüütilist aneemiat, mis võib olla piisavalt tõsine, et vajalik on vereülekanne, on täheldatud kuni ühe kuu möödumisel i.v. artesunaadil ja suukaudsel artemisiniini põhineva kombinatsioonravi, sealhulgas Eurartesim, kasutamisest. Riskiteguriteks võivad olla noor iga (alla 5-aastased lapsed) ja varasem ravi i.v. artesunaadiga.

Patsientidel ja hooldajatel tuleb soovitada olla tähelepanelik ravijärgse hemolüüsi tunnuste ja sümptomite suhtes, nagu kahvatus, kollatõbi, tume uriin, palavik, väsimus, õhupuudus, pearinglus ja segasus.

Kuna pärast Eurartesimi manustamist avaldunud hilistekkeline hemolüütiline aneemiaga patsientide alarühmas on leitud tõendeid autoimmuunse hemolüütilise aneemia tekkest, tuleb kaaluda otsese antiglobuliintesti tegemist, et teha kindlaks, kas ravi (nt kortikosteroididega) on vajalik.

Lapsed

Eriti ettevaatlik on soovitatav olla väikeste lastega, kes oksendavad, sest neil võivad tekkida elektrolüütide tasakaalu häired. Need võivad suurendada Eurartesimi QTc-intervalli pikendavat mõju (vt lõik 4.3).

Maksa- ja neerukahjustus

Eurartesimi kasutamist mõõduka või raske neeru- või maksapuudulikkusega patsientidel ei ole hinnatud (vt lõik 4.2). Piperakviini kontsentratsioonide võimaliku tõusu tõttu plasmas peab olema ettevaatlik Eurartesimi manustamisel kollatõve ja/või mõõduka või raske neeru- või maksapuudulikkusega patsientidele ning on soovitatav jälgida nende EKG-d ja vere kaaliumitaset.

Ravimresistentsuse geograafilise levik

P. falciparum'i ravimresistentsus võib geograafiliselt varieeruda. *P. falciparum*'i resistentsuse suurenemist artemisiinide ja/või piperakviini vastu on esinenud valdavalt Kagu-Aasias. Malaariainfektsioonide tõestatud uuesti tekkimise või selle kahtluse korral pärast ravi artemimooli/piperakviiniga tuleb patsiente ravida muu malaariaravimiga.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Eurartesim on vastunäidustatud patsientidele, kes kasutavad juba muid ravimeid, mis teadaolevalt QTc-intervalli pikendavad, sest nendega võivad tekkida farmakoloogilised koostoimed, mis võivad nende toimet QTc-intervallile suurendada (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Läbi on viidud piiratud arv ravimite farmakokineetiliste koostoimete uuringuid Eurartesimiga tervetel täiskasvanutel. Seetõttu põhinevad ravimite potentsiaalsete koostoimete hinnangud kas *in vivo* või *in vitro* uuringutel.

Eurartesimi toime samaaegselt manustatavatele ravimitele

Piperakviini metaboliseerib CYP3A4 ning ravim on ka selle ensüümi inhibiitor. Suukaudse Eurartesimi manustamisel samaaegselt 7,5 mg suukaudse midasolaamiga (CYP3A4 substraat) ilmnes tervetel täiskasvanutel midasolaami ja selle metaboliitide kontsentratsiooni mõõdukas tõus (≤ 2 -kordne). Sellist inhibeerivat efekti ei esinenud Eurartesimi viimasest manustamisest ühe nädala möödumisel. Seetõttu tuleb eriti tähelepanelik olla kitsa terapeutilise indeksiga ravimite (nt retroviirusevastased ravimid ja tsüklosporiin) samaaegsel kasutamisel Eurartesimiga.

In vitro andmetel metaboliseerib piperakviini vähesel määral CYP2C19 ning ravim on ka selle ensüümi inhibiitor. Seetõttu väheneb potentsiaalselt selle ensüümi teiste substratide, näiteks omeprasooli metabolism ning selle tagajärjel suureneb nende kontsentratsioon vereplasmas ja seega nende toksilisus.

Piperakviin suurendab potentsiaalselt CYP2E1 substratide metabolismi, mille tagajärjel väheneb nende substratide, näiteks paratsetamooli ja teofüllini, ja gaasiliste anesteetikumide, näiteks enfluraani, halotaani ja isofluraani kontsentratsioon vereplasmas. Selle koostoime põhiliseks tagajärjeks võib olla samaaegselt manustatavate ravimite efektiivsuse vähenemine.

Artemimooli manustamine võib CYP1A2 aktiivsust veidi vähendada. Seepärast on soovitatav olla ettevaatlik Eurartesimi manustamisel samaaegselt seda ensüümi metaboliseerivate ravimitega, millel on kitsas terapeutiline indeks, näiteks teofülliniga. Võimalikud toimed tõenäoliselt ei püsi kauem kui 24 tunni möödumiseni artemimooli viimasest manustamisest.

Samaaegselt manustatavate ravimite toime Eurartesimile

CYP3A4 metaboliseerib *in vitro* piperakviini. Samaaegsel suukaudse klaritromütsiini (tugev CYP3A4 inhibiitor) üksikannuse ja suukaudse Eurartesimi üksikannuse manustamisel ilmnes tervetel täiskasvanutel piperakviini kontsentratsiooni mõõdukas tõus (≤ 2 -kordne). Selline kontsentratsiooni tõus malaariavastaste ravimite kombinatsioonil võib võimendada mõju QTc-intervallile (vt lõik 4.4). Seetõttu on vaja olla eriti ettevaatlik Eurartesimi manustamisel patsientidele, kes juba kasutavad tugevaid CYP3A4 inhibiitoreid (nt teatavad HIV-proteaasi inhibiitorid [ataseanaviir, darunaviir, indinaviir, lopinaviir, ritonaviir] või verapamiil) ning kaaluda piperakviini plasmakontsentratsiooni võimaliku suurenemise tõttu EKG jälgimist (vt lõik 4.4).

Ensüüme indutseerivad ravimid nagu rifampitsiin, karbamasepiin, fenütoiin, fenobarbitaal, naistepuna (*Hypericum perforatum*) võivad piperakviini kontsentratsioone vereplasmas alandada. Langeda võib ka artenimooli kontsentratsioon.

Samaaegsel manustamisel efavirensiga vähenes piperakviini plasmakontsentratsioon 43%. Piperakviini ja/või artenimooli plasmakontsentratsioonide vähenemisel võib ravi ebaõnnestuda. Seetõttu ei ole samaaegne ravi nende ravimitega soovitatav.

Lapsed

Ravimite koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel. Koostoimete esinemist lastel ei ole teada. Üldmainitud koostoimeid täiskasvanutel ja lõigus 4.4 toodud hoiatusi tuleb laste korral arvesse võtta.

Suukaudsed kontratseptiivid

Koosmanustamisel suukaudsete kontratseptiividega tervele naisele avaldas Eurartesim ainult minimaalset toimet ravile östrogeeni/progestiini kombinatsiooniga, suurendades etinüülöstradiooli imendumiskiirust (aluseks geomeetriline keskmine C_{max}) ligikaudu 28%, kuid ei muutnud märkimisväärselt etinüülöstradiooli ja levonorgestreeli kontsentratsiooni ning ei mõjutanud rasedumisvastast toimet, mida tõendasid folliikulit stimuleeriva hormooni (FSH), luteiniseeriva hormooni (LH) ja progesterooni sarnased plasmakontsentratsioonid pärast ravi suukaudsete kontratseptiividega koos või ilma samaaegse Eurartesimi manustamiseta.

Koostoime toiduga

Piperakviini imendumine suureneb manustamisel koos rasvase toiduga (vt lõigud 4.4 ja 5.2), mis võib pikendada ka QTc-intervalli. Seetõttu tuleb Eurartesimi võtta koos veega, vastavalt juhiste lõigus 4.2. Eurartesimi ei tohi võtta koos greibimahlaga, sest see võib piperakviini kontsentratsiooni vereplasmas suurendada.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Andmed artenimooli/piperakviini kasutamise kohta raseduse 1. trimestril on piiratud ($n = 3$). Loomuuringute andmete põhjal on kahtlus, et Eurartesimi manustamine raseduse 1. trimestril võib põhjustada tõsiseid kaasasündinud häireid (vt lõigud 4.4 ja 5.3). Reproduktiooniauringud artemisiniini derivaatidega on näidanud nende potentsiaalset teratogeensust, kusjuures risk on suurem raseduse algul (vt lõik 5.3). Piperakviin ei olnud teratogeenne rottidele ega küülikutele. Seetõttu ei tohi Eurartesimi kasutada raseduse 1. trimestril olukorras, kus on võimalik kasutada muid sobivaid ja efektiivseid malaariaravimeid (vt lõik 4.4). Suur hulk saadud andmeid rasedate kohta (rohkem kui 3000 raseda andmed) näitab, et artenimooli/piperakviini kasutamisel 2. ja 3. trimestril ei esine kahjulikku toimet lootele. Peri- ja postnataalse arengu uuringutes rottidel seostati piperakviiniga poegimise tüsistusi. Kuid kokkupuude ravimiga emakas või piima kaudu ei aeglustanud neonataalset arengut (vt lõik 5.3). Seega, kui Eurartesim sobib rasedale paremini kui teised artemisiniinipõhised kombinatsioonravid, millega on rohkem kogemusi (või sulfadoksiin–pürimetamiin), võib Eurartesimi 2. ja 3. trimestril kasutada.

Imetamine

Loomkatsete andmed lubavad arvata piperakviini eritumist rinnapiima, kuid inimeste kohta andmed puuduvad. Eurartesimi kasutavad naised ei tohi ravi ajal last imetada.

Fertiilsus

Konkreetsed andmed piperakviini toime kohta fertiilsusele puuduvad, kuid kliinilise kasutamise käigus ei ole kõrvaltoimetest teatatud. Loomkatsed on ka näidanud, et artenimool emas- ja isasloomade viljakust ei mõjuta.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Kliiniliste uuringute põhjal kõrvaltoimete kohta kogutud andmed näitavad, et Eurartesimil ei ole toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele pärast patsiendi paranemist ägedast infektsioonist.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

Eurartesimi ohutust on hinnatud kahes avatud III faasi uuringus, milles osales 1239 pediaatrilist patsienti vanuses kuni 18 aastat ja 566 täiskasvanud patsienti vanuses > 18 aastat, keda raviti Eurartesimiga.

Randomiseeritud uuringus, milles manustati Eurartesimi 767 täiskasvanule ja lapsele, kellel oli *P. falciparum*'i põhjustatud tüsistusteta malaaria, leiti 25%-l uuringus osalejatest mõni kõrvaltoime. Ühtki kõrvaltoimete tüüpi ei esinenud sagedusega $\geq 5\%$. Kõige sagedamad kõrvaltoimed, mida esines sagedusega $\geq 1,0\%$, olid: peavalu (3,9%), QTc pikenemine elektrokardiogrammi alusel (3,4%), *P. falciparum*'i põhjustatud infektsioon (3,0%), aneemia (2,8%), eosinofiilia (1,7%), hemoglobiinitaseme langus (1,7%), siinustahhükardia (1,7%), asteenia (1,6%), hematokrititaseme vähenemine (1,6%), püreeksia (1,5%), vere punaliblede arvu vähenemine (1,4%). Tõsiseid kõrvaltoimeid oli uuringus kokku 6 (0,8%) uuringus osalejal.

Teises randomiseeritud uuringus manustati Eurartesimi 1038 lapsele vanuses 6 kuud kuni 5 aastat ja kõrvaltoimeid esines 71%-l. Järgmisi kõrvaltoimeid esines sagedusega $\geq 5,0\%$: köha (32%), püreeksia (22,4%), gripp (16,0%), *P. falciparum*'i põhjustatud infektsioon (14,1%), kõhulahtisus (9,4%), oksendamine (5,5%) ja anoreksia (5,2%). Tõsiseid kõrvaltoimeid oli uuringus kokku 15 (1,5%) uuringus osalejal.

Kõrvaltoimete tabel

Allpool tabelites on kõrvaltoimed rühmitatud organsüsteemide järgi ja järjestatud esinemissageduse järgi. Igas sagedusrühmas on kõrvaltoimed esitatud väheneva raskuse alusel, kasutades järgmisi kategooriaid: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$) või väga harv ($< 1/10\,000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Käesolevas punktis esitatud tabel on koostatud ainult täiskasvanud patsientide kohta. Vastav tabel laste kohta on esitatud allpool vastavas punktis.

Kõrvaltoimete esinemissagedus Eurartesimi kliinilistes uuringutes osalenud täiskasvanud patsientidel ja turuletulekujargsete andmete põhjal:

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Teadmata
Infektsioonid ja infestatsioonid		<i>P. falciparum</i> 'i nakkus	hingamisteede nakkus gripp	
Vere ja lümfisüsteemi häired		aneemia		autoimmuunne hemolüütiline aneemia hilistekkeline hemolüütiline aneemia
Ainevahetus- ja toitumishäired			anoreksia	
Närvisüsteemi häired		peavalu	krambid pearinglus	
Südame häired		QTc pikenemine	südame juhteteede häired	

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Teadmata
		tahhükardia	siinusarütmiaid bradükardia	
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired			köha	
Seedetrakti häired			oksendamine, kõhulahtisus, iiveldus, kõhuvalu	
Maksa ja sapiteede häired			maksapõletik maksarakkude kahjustus hepatomegalia kõrvalekalded maksafunktsiooni analüüsides	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused			kihelus	
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused			liigesevalu lihasevalu	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		lihasnõrkus palavik		

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Eurartesimi kasutamisel täheldatud kõrvaltoimed olid üldjuhul kerged ega olnud enamikul juhtudel tõsised. Kõrvalnähud nagu köha, püreeksia, peavalu, *P. falciparum*'i põhjustatud infektsioon, aneemia, asteenia, anoreksia ja täheldatud muutused vererakkude parameetrites vastavad ägeda malaariaga patsientide eeldatavatele nähtudele. Toimet QTc pikenemisele täheldati 2. päeval ning see kadus 7. päevaks (mil tehti järgmised EKG-d).

Lapsed

Allpool on esitatud ülevaatlik tabel lastel tekkinud kõrvaltoimete esinemissagedusest. Kogemused laste ravist on enamasti saadud 6 kuu kuni 5 aasta vanuste Aafrika laste põhjal.

Kõrvaltoimete esinemissagedus Eurartesimi kliinilistes uuringutes osalenud lastel ja turuletulekujargsete andmete põhjal:

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Teadmata
Infektsioonid ja infestatsioonid	gripp <i>P. falciparum</i> 'i nakkus	hingamisteede nakkus kõrvanakkus		
Vere ja lümfisüsteemi häired		trombotsütopeenia leukopeenia/ neutropeenia muud leukotsütoosid aneemia	trombotsüteemia põrna suurenemine lümfadenopaatia hüpokromaasia	autoimmuunne hemolüütiline aneemia hilistekkeline hemolüütiline aneemia
Ainevahetus- ja toitumishäired		anoreksia		

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Teadmata
Närvisüsteemi häired			krambid peavalu	
Silma kahjustused		sidekestapõletik		
Südame häired		QT/QTc pikenemine ebaregulaarne löögisagedus	südame juhteteede häired südamekahin	
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	kõha		eritis ninast ninaverejooks	
Seedetrakti häired		oksendamine kõhulahtisus kõhuvalu	suupõletik iiveldus	
Maksa ja sapiteede häired			maksapõletik hepatomegalia kõrvalekalded maksafunktsiooni analüüsides kollatõbi	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		nahapõletik lööve	akantoos kihelus	
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused			liigesevalu	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	palavik	lihasnõrkus		

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kliinilistes uuringutes said üheksa patsienti ettenähtust kaks korda suurema Eurartesimi kumulatiivse annuse. Nende patsientide ohutusprofiil ei erinenud soovitatud annuse võtnud patsientide omast ja mitte ühelgi patsiendil ei esinenud tõsiseid kõrvaltoimeid.

Üleannustamise kahtluse korral tuleb vajaduse korral anda sümptomaatilist ja toetavat ravi, sealhulgas jälgida EKG-d QTc-intervalli võimaliku pikenemise tõttu (vt lõik 4.4).

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: algloomade vastased ained, malaariaravimid, artemisiniin ja derivaadid, kombinatsioonid, ATC-kood: P01BF05

Farmakodünaamilised toimed

Artenimooli kontsentratsioon parasiitidega kahjustunud erütrotsüütides võib tõusta kõrgeks. Selle endoperoksiidsilda peetakse malaariavastase toime jaoks oluliseks, sest see kahjustab parasiitide membraanisüsteeme vabade radikaalidega, sealhulgas:

- pärsib *falciparum*'i sarkoplasmaatilise-endoplasmaatilise retiikulumi kaltsiumi ATP-aasi;
- häirib mitokondrite elektronide transporti;
- häirib parasiitide transportvalke;
- häirib parasiitide mitokondrite funktsiooni.

Piperakviini täpne toimemehhanism ei ole teada, kuid see sarnaneb tõenäoliselt sellele struktuuriliselt lähedase aine klorokviini toimemehhanismile. Klorokviin seondub (patsiendi hemoglobiinist tuletatud) malaariaparasiidi toksilise heemiga, millega välditakse selle detoksifitseerumist polümerisatsioonistme kaudu.

Piperakviin on biskinoliin ning sellel ravimirühmal on ilmnenud hea malaariavastane toime klorokviini suhtes resistentsete *Plasmodium*'i tüvede puhul *in vitro*. Biskinoolooni mahukal struktuuril võib olla klorokviini suhtes resistentsete tüvede puhul oma tähtsus ning see võib toimida järgmiste mehhanismide kaudu:

- klorokviini parasiitide toiduvakuoolidest väljutavate transporterite häirimine;
- heemi seedimistee häirimine parasiidi toiduvakuoolis.

Teatatud on resistentsusest piperakviini suhtes (kasutamisel monoteraapiana).

Eurartesimi efektiivsust ja ohutust on hinnatud kahes suures avatud randomiseeritud kliinilises uuringus:

Uuringus DM040010 osalesid asiaatidest täiskasvanud ja pediaatrilised patsiendid, kellel oli *P. falciparum*'ist põhjustatud tüsistusteta malaaria. Eurartesim-ravi võrreldi raviga artesunaadi + meflokiiniga (AS + MQ). Esmane tulemusnäitaja oli PCR-iga korrigeeritud paranemismäär 63. päevaks.

Uuringus DM040011 osalesid aafriklastest pediaatrilised patsiendid, kellel oli *P. falciparum*'ist põhjustatud tüsistusteta malaaria. Eurartesim-ravi võrreldi raviga arteemetri + lumefantriiniga (A + L). Esmane tulemusnäitaja oli PCR-iga korrigeeritud paranemismäär 28. päevaks.

Muudetud ravikavatsuslike populatsioonide (m-ITT) (määratletakse kõikide randomiseeritud patsientidena, kes said vähemalt ühe uuringuravimi annuse, välja arvatud teadmata põhjustel järelkontrollilt kadunud patsiendid) esmase tulemusnäitaja osas saadi järgmised tulemused:

Uuring	PCR-iga korrigeeritud paranemismäär (m-ITT)			
	Eurartesim	AS + MQ	A + L	Ravi vahe (Eurartesim – võrdlusravim) 95% kahepoolne usaldusvahemik; p-väärtus
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

Mõlemal juhul kinnitasid tulemused Eurartesimi mittehalvemust võrdlusravimi suhtes. Mõlemas uuringus oli ravi tõelise ebaõnnestumise sagedus väiksem Maailma Terviseorganisatsiooni kehtestatud 5% efektiivsuse alampiirist.

Allpool on esitatud vastavalt Aasia ja Aafrika uuringute muudetud ravikavatsuslike populatsioonide vanusest sõltuvad PCR-iga korrigeeritud paranemismäärad:

Uuring	PCR-iga korrigeeritud paranemismäär (m-ITT)			
	Eurartesim	AS + MQ	A + L	Ravi vahe (Eurartesim – võrdlusravim) 95% kahepoolne usaldusvahemik; p-väärtus
DM040010 (n = 1087)				
≤ 5 aastat	100,0%	100,0%	-	-
> 5 kuni ≤ 12 aastat	98,2%	96,5%	-	(-3,67, 7,09)%; 0,605
> 12 kuni ≤ 18 aastat	97,3%	100,0%	-	(-6,40, 0,99)%; 1,000
> 18 kuni ≤ 64 aastat	96,6%	94,4%	-	(-0,98, 5,30)%; 0,146
DM040011 (n = 1524)				
≤ 1 aasta	91,5%	-	98,5%	(-12,66, -1,32)% ⁽¹⁾ ; 0,064
> 1 kuni ≤ 2 aastat	92,6%	-	94,6%	(-6,76, 2,63)%; 0,413
> 2 kuni ≤ 5 aastat	93,0%	-	94,0%	(-4,41, 2,47)%; 0,590

⁽¹⁾ See usaldusvahemik on asümptootiline, sest täpset usaldusvahemikku ei olnud võimalik arvutada

Euroopa ohutusregistri andmeil raviti 25 patsienti kehakaaluga ≥ 100 kg (vahemik 100...121 kg) 4 tableti 320/40 mg piperakviini/artenimooliga 3 päeva jooksul. Neist 22 patsienti olid vereproovi viimasel mikroskoopilisel analüüsil parasiidivabad; kolm patsienti parasitoloogilist vereanalüüsi ei teinud. Kõik patsiendid paranesid kliiniliselt.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Artenimooli ja piperakviini farmakokineetilist profiili on uuritud loomkatsetes ja erinevates inimpopulatsioonides (terved vabatahtlikud, täiskasvanud patsiendid ja pediaatrilised patsiendid).

Imendumine

Artenimool imendub väga kiiresti. T_{max} saavutatakse ligikaudu 1–2 tunni möödumisel ühekordsest ja korduvast annusest. Patsientidel olid artenimooli keskmine C_{max} (variatsioonikordaja %) ja AUC_{INF} (pärast Eurartesimi esimest annust) vastavalt 752 (47%) ng/ml ja 2002 (45%) ng/ml*h.

Artenimooli biosaadavus näib olevat malaariapatsientidel kõrgem kui tervetel vabatahtlikel, mis võis olla põhjustatud malaaria enda mõjust artenimooli dispositsioonile. See võib kajastada artenimooli biosaadavuse suurenemist malaariast põhjustatud maksa funktsioonihäirete tulemusena (esmise maksapassaaži mõju vähenemine), mõjutamata selle näivat eliminatsiooni poolväärtusaega, mis on piiratud imendumismääraga. Tühja kõhuga tervetel meessoost vabatahtlikel olid artenimooli keskmine C_{max} ja AUC_{INF} vastavalt vahemikus 180–252 ng/ml ja 516–684 ng/ml*h.

Artenimooli süsteemne ekspositsioon oli pärast Eurartesimi viimast annust veidi madalam (kuni 15% madalam kui pärast esimest annust). Aasia päritolu ja europiidsest rassist tervetel vabatahtlikel leiti olevat artenimooli farmakokineetilised parameetrid sarnased. Artenimooli süsteemne ekspositsioon ravi viimasel päeval oli naistel kõrgem kui meestel, erinevus oli 30% piires.

Ravimi manustamisel tervetele vabatahtlikele koos suure rasvasisalduse/kalorsuse toidukorraga suurenes artenimooli ekspositsioon 43%.

Piperakviin kui väga lipofiilne ühend imendub aeglaselt. Inimestel saavutatakse T_{max} ligikaudu 5 tunni möödumisel ühekordse ja korduva annuse manustamisest. Patsientide keskmine C_{max} (variatsioonikordaja %) ja AUC_{0-24} (tähteldatud pärast Eurartesimi esimest annust) olid vastavalt 179 (62%) ja 1679 (47%) ng/ml*h. Aeglase eliminatsiooni tõttu akumuleerub piperakviin pärast korduvate annuste manustamist vereplasmas, selle akumulatsioonifaktor on ligikaudu 3. Aasia päritolu ja europiidsest rassist tervetel vabatahtlikel leiti olevat piperakviini farmakokineetilised parameetrid sarnased. Samas oli Eurtartesim-ravi viimasel päeval piperakviini maksimaalne kontsentratsioon

vereplasmas naissoost tervetel vabatahtlikel kõrgem kui meessoost tervetel vabatahtlikel ning see vahe oli vahemikus 30 kuni 50%.

Tervetel vabatahtlikel suureneb piperakviini ekspositsioon selle manustamisel suure rasvasisaldusega / suure kalorsusega toidukorraga ligikaudu 3-kordselt. Selle farmakokineetilise efektiga kaasneb suurenenud toime QT-intervallile. Seetõttu tuleb Eurartesimi manustada koos veega mitte varem kui 3 tunni möödumisel viimasest toidukorrast, ning 3 tunni jooksul pärast iga annust ei ole lubatud süüa (vt lõik 4.2).

Jaotumine

Nii piperakviin kui ka artemimool seonduvad tugevalt inimese plasmavalkudega: *in vitro* uuringutes täheldati seondumist valkudega artemimooli puhul 44–93% ja piperakviini puhul > 99%. Peale selle kalduvad piperakviin ja artemimool loomkatsete *in vitro* ja *in vivo* andmete põhjal akumulieruma vere punaliblede.

Inimestel oli artemimooli jaotusmaht väike (0,8 l/kg; variatsioonikordaja 35,5%). Inimestel täheldatud piperakviini farmakokineetilised parameetrid näitavad, et sellel toimeainel on suur jaotusmaht (730 l/kg; variatsioonikordaja 37,5%).

Biotransformatsioon

Artemimool konverteerub põhiliselt α -artemimool- β -glükuroniidiks (α -artemimool-G). Uuringud inimese maksa mikrosoomidega näitasid, et UDP-glükuronosüültransferaas (UGT1A9 ja UGT2B7) metaboliseerib artemimooli α -artemimool-G-ks ilma tsütokroomi P450 vahendatud metabolismita. *In vitro* ravimite koostoime uuringud näitasid, et artemimool on CYP1A2 inhibiitor, mistõttu artemimoolil on potentsiaali CYP1A2 substraatide plasmakontsentratsioonide suurendamiseks (vt lõik 4.5).

In vitro metabolismi uuringud näitasid, et piperakviini metaboliseerivad inimese hepatotsüüdid (pärast 2-tunnist inkubatsiooni temperatuuril 37 °C oli alles ligikaudu 85% piperakviinist). Piperakviini metaboliseeris põhiliselt CYP3A4 ja vähemal määral CYP2C9 ja CYP2C19. Piperakviin leiti olevat CYP3A4 inhibiitor (ka ajast sõltuvalt) ja vähemal määral CYP2C19 inhibiitor, ning see stimuleeris CYP2E1 aktiivsust.

Piperakviini inkubeerimisel koos artemimooliga ei täheldatud inimese hepatotsüütides toimet piperakviini metaboliidi profiilile. Piperakviini põhilised metaboliidid olid üks karboksüülhappe lõhustumisprodukt ja üks mono-N-oksüdeeritud produkt. Inimuuringutes leiti, et piperakviin on ensüümi CYP3A4 nõrk inhibiitor, samal ajal kui CYP3A4 tugevate inhibiitorite toime põhjustas piperakviini metabolismi vähest inhibitsiooni (vt lõik 4.5).

Eritumine

Artemimooli eliminatsiooni poolväärtusaeg on ligikaudu 1 tund. Täiskasvanud malaariapatsientidel oli keskmine suukaudne kliirens 1,34 l/h/kg. Lastel oli keskmine suukaudne kliirens veidi suurem, kuid erinevused olid väikesed (< 20%). Artemimool elimineerub metabolismi (põhiliselt glükurokonjugatsiooni) teel. Selle kliirens leiti olevat tervetel naissoost vabatahtlikel veidi väiksem kui tervetel meessoost vabatahtlikel. Artemimooli eritumise kohta inimestel on vähe andmeid. Samas eritub kirjanduse andmeil artemisiniini derivaatide puhul toimeainet muutumatul kujul inimese uriini ja roojaga väga vähe.

Piperakviini eliminatsiooni poolväärtusaeg on täiskasvanud patsientidel ligikaudu 22 päeva ja pediaatrilistel patsientidel ligikaudu 20 päeva. Täiskasvanud malaariapatsientidel oli keskmine suukaudne kliirens 2,09 l/h/kg ja pediaatrilistel patsientidel 2,43 l/h/kg. Piperakviini pika eliminatsiooni poolväärtusaja tõttu akumulieerub ravim pärast korduvate annuste manustamist.

Loomkatsetes eritus radiomärgistusega piperakviin sapiga ja vähesel määral uriiniga.

Farmakokineetika patsientide eripopulatsioonide puhul

Maksa- või neerupuudulikkusega või eakate patsientidega ei ole spetsiaalseid farmakokineetilisi uuringuid tehtud.

Laste farmakokineetilises uuringus täheldati väga väikese valimi põhjal laste ja täiskasvanute vahel erinevusi artenimooli farmakokineetikas. Keskmine kliirens (1,45 l/h/kg) oli lastel veidi kiirem kui täiskasvanud patsientidel (1,34 l/h/kg), kuid lastel oli keskmine jaotusmaht (0,705 l/kg) väiksem kui täiskasvanutel (0,801 l/kg).

Sama võrdlus näitas, et piperakviini imendumismäära konstandid ja lõplik poolväärtusaeg olid lastel valdavalt täiskasvanutega sarnased. Lastel oli siiski näiv kliirens kiirem (1,30 võrreldes 1,14 l/h/kg-ga) ja näiv kogu jaotusmaht väiksem (623 võrreldes 730 l/kg-ga).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Üldine toksilisus

Kirjanduse andmed piperakviini korduvtoksilisuse kohta koertel ja ahvidel näitavad teatavat hepatotoksilisust ja valgeliblede ja neutrofiilide arvu kerget pöörduvat vähenemist.

Kõige tähtsamad mittekliinilise ohutuse näitajad pärast korduva annuse manustamist olid makrofaagide infiltrerumine tsütoplasmasisesse basofiilse granulaarse materjaliga, mis vastab fosfolipidoosile, ja degeneratiivsed kahjustused arvukates elundites ja kudedes. Need kõrvaltoimed tekkisid loomkatsetes raviannustele sarnaste annuste manustamisel loomadele ning need võivad olla kliinilisel kasutamisel olulised. Ei ole teada, kas need toksilised toimed on pöörduvad.

Artenimool ja piperakviin ei olnud *in vitro* ja *in vivo* testide põhjal genotoksilised/klastogeensed.

Kartsinogeensust ei ole uuritud.

Artenimool põhjustab rottidel ja küülikutel embrüote suremust ja teratogeensust.

Piperakviin ei põhjustanud rottidel ja küülikutel väärarenguid. Emaste rottide perinataalse ja postnataalse arengu uuringus (III segment), kus loomi raviti annusega 80 mg/kg, esines mõnel loomal sünnituse viibimist, mis põhjustas vastsündinute suremust. Normaalselt sünnitanud emasloomadel oli ellujäänud järglaste käitumine ja kasv normaalne pärast ekspositsiooni *in utero* või piima kaudu.

Reproduktsioonitoksilisuse uuringuid artenimooli ja piperakviini kombinatsiooniga ei ole tehtud.

Kesknärvisüsteemile avalduv toksilisus

Artemisiniini derivaadid on inimesele ja loomadele potentsiaalselt neurotoksilised, mis sõltub suures osas erinevate artenimooli eelravimite annusest, manustamisteest ja ravimvormist. Inimestel võib suukaudselt manustatava artenimooli potentsiaalset neurotoksilisust pidada väga ebatõenäoliseks, arvestades artenimooli kiiret kliirensit ja lühikest ekspositsiooni (malaariapatsientide 3-päevast ravi). Artenimoolist põhjustatud kahjustuste kohta rottide või koerte konkreetsetes rakutuumades ei olnud tõendeid ka letaalse annuse korral.

Südamele ja veresoonkonnale avalduv toksilisus

Toimet vererõhule ja PR- ja QRS-intervalli pikkusele täheldati piperakviini suurte annuste korral. Kõige tähtsam potentsiaalne toime südamele oli seotud südame juhteteadega.

hERG testis oli piperakviini IC₅₀ 0,15 µmol ja artenimooli oma 7,7 µmol. Artenimooli ja piperakviini kooskasutamine ei tekita suuremat hERG inhibeerimist kui nende ühendite eraldi kasutamisel.

Valgustoksilisus

Artenimool ei põhjusta valgustoksilisuse probleeme, sest see ei absorbeeri vahemikus 290–700 nm. Piperakviini maksimaalne absorptsioonitase on 352 nm. Kuna piperakviini leidub nahas (pigmentatsioonita rottidel ligikaudu 9% ja pigmentatsiooniga rottidel ainult 3%), täheldati UV-kiirguse mõjul hiirtel 24 tunni jooksul pärast suukaudset ravi valgustoksilisi reaktsioone (turset ja erüteemi).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

eelželatiniseeritud tärklis
dekstriin
hüpromelloos (E464)
naatriumkroskarmelloos
magneesiumstearaat (E572)

Õhuke polümeerikate:

hüpromelloos (E464)
titaandioksiid (E171)
makrogool 400

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.
Hoida originaalpakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Eurartesimi tabletid on pakitud PVC/PVDC/alumiiniumblistritesse, milles on 3 tabletti.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

Tel.: +39 051 6489602
Faks: +39 051 388689
E-post: regulatorycorporate@alfasigma.com

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/716/005

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 27. oktoober 2011

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 09. september 2016

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel

<http://www.ema.europa.eu>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Eurartesim 320 mg/40 mg õhukese polümeerikattega tabletid.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 320 mg piperakviintetrafosfaati (tetrahüdraadina; PQP) ja 40 mg artenimooli.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Valge piklik kaksikkumer murdejoonega õhukese polümeerikattega tablett (mõõtudega 16x8 mm, paksusega 5,5 mm), mille üks külg on tähistatud kahe tähega “σ”.

Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Eurartesim on näidustatud *Plasmodium falciparum*'i põhjustatud tüsistusteta malaaria raviks täiskasvanutele, noorukitele, lastele ja imikutele vanuses 6 kuud või rohkem ning kehamassiga 5 kg või rohkem.

Malaariaravimite kasutamisel tuleb järgida kehtivaid juhendeid, sealhulgas teavet artenimooli/piperakviini vastase resistentsuse leviku kohta geograafilises piirkonnas, kus infektsioon saadi (vt lõik 4.4).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Eurartesimi tuleb manustada kolmel järjestikusel päeval iga päev samal ajal, kokku kolm annust.

Annused peavad põhinema kehamassil, nagu järgmises tabelis näidatud:

Kehamass (kg)	Annus ööpäevas (mg)		Tableti tugevus ja tablettide arv annuses
	PQP	Artenimool	
5 kuni < 7	80	10	½ x 160 mg /20 mg tablett
7 kuni < 13	160	20	1 x 160 mg /20 mg tablett
13 kuni < 24	320	40	1 x 320 mg /40 mg tablett
24 kuni < 36	640	80	2 x 320 mg /40 mg tabletti
36 kuni < 75	960	120	3 x 320 mg /40 mg tabletti

Kehamass (kg)	Annus ööpäevas (mg)		Tableti tugevus ja tablettide arv annuses
	PQP	Artenimool	
> 75*	1280	160	4 x 320 mg /40 mg tabletti

* vt lõik 5.1.

Kui patsient oksendab 30 minuti jooksul pärast Eurartesimi võtmist, tuleb kogu annus uuesti manustada; kui patsient oksendab 30–60 minuti jooksul, tuleb pool annusest uuesti manustada. Eurartesimi annuse uuesti manustamist võib proovida ainult ühel korral. Kui ka teine annus välja oksendatakse, tuleb alustada alternatiivset malaariaravi.

Kui annus jääb vahele, tuleb see võtta niipea, kui see meelde tuleb, ja jätkata soovitud raviskeemi kuni kogu ravikuuri lõpuni.

Teistkordse ravikuuri kasutamise kohta andmed puuduvad.

12 kuu jooksul ei tohi teha Eurartesimiga rohkem kui kaks ravikuuri (vt lõigud 4.4 ja 5.3).

Piperakviini pika eliminatsiooni poolväärtusaja tõttu ei tohi 2 kuu jooksul pärast esimest ravikuuri teist ravikuuri Eurartesimiga teha (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Patsientide erirühmad

Eakad

Eurartesimi tablettide kliinilistes uuringutes ei olnud 65-aastaseid ja vanemaid patsiente, seetõttu ei ole võimalik annustamissoovitusi anda. Vanusega seotud maksa- ja neerufunktsiooni võimaliku halvenemise ning võimalike südamehäirete tõttu (vt lõigud 4.3 ja 4.4) tuleb olla ravimi manustamisel eakatele ettevaatlik.

Maksa- ja neerukahjustus

Eurartesimi kasutamist mõõduka või raske neeru- või maksapuudulikkusega uuringus osalejatel ei ole uuritud. Seega peab olema Eurartesimi manustamisel neile patsientidele ettevaatlik (vt lõik 4.4).

Lapsed

Eurartesimi ohutus ja efektiivsus imikutel vanuses kuni 6 kuud ja lastel kehamassiga vähem kui 5 kg ei ole tõestatud. Laste nende alarühmade kohta andmed puuduvad.

Manustamisviis

Eurartesimi tuleb võtta suukaudselt veega ja ilma toiduta.
Iga annus tuleb võtta vähemalt 3 tunni möödumisel viimasest söömisest.
3 tunni jooksul pärast iga annust ei ole söömine lubatud.

Kui patsient, näiteks imik või väike laps, ei ole võimeline tablette alla neelama, võib Eurartesimi purustada ja segada veega. Segu tuleb kohe pärast valmistamist ära kasutada.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.
- Maailma Terviseorganisatsiooni määratluse kohaselt raskekujuline malaaria.
- Sugulastel esinenud äkksurma või kaasasündinud QTc-intervalli pikenemist.
- Teadaolev kaasasündinud QTc-intervalli pikenemine või muu kliiniline seisund, mis teadaolevalt põhjustab QTc-intervalli pikenemist.

- Sümtomaatilised südame rütmihäired või kliiniliselt oluline bradükardia anamneesis.
- Ükskõik milline südamehäire, mis on eelsoodumuseks arütmia tekkimisele, näiteks raske hüpertensioon, vasaku vatsakese hüpertroofia (sealhulgas hüpertroofiline kardiomüopaatia) või südame paispuudulikkus, millega kaasneb vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni langus.
- Elektrolüütide tasakaalu häired, eelkõige hüpokaleemia, hüpokaltseemia või hüpomagneseemia.
- Teadaolevalt QTc-intervalli pikendavate ravimite kasutamine. Need ravimid on muu hulgas:
 - antiarütmikumid (nt amiodaroon, disopüramiid, dofetiliid, ibutiliid, prokaiinamiid, kinidiin, hüdrokinidiin, sotalool);
 - neuroleptikumid (nt fenotiasiinid, sertindool, sultopriid, klorpromasiin, haloperidool, mesoridasiin, pimosiid või tioridasiin), antidepressandid;
 - teatavad antimikroobsed ravimid, sealhulgas järgmiste klasside ravimid:
 - makroliidid (nt erütromütsiin, klaritromütsiin)
 - fluorokinoloonid (nt moksifloksatsiin, sparfloksatsiin)
 - seeneravimid imidasool ja triasool
 - samuti pentamidiin ja sakvinaaviir
 - teatavad sedatsiooni mittepõhjustavad antihistamiinid (nt terfenadiin, astemisool, misolastiin);
 - tsisapriid, droperidool, domperidoon, bepridiil, difemaniil, probukool, levometadüül, metadoon, vinka-alkaloidid, arseentrioksiid.
- Hiljuti toimunud ravi teadaolevalt QTc intervalli pikendavate ravimitega, mis võivad veel olla Eurartesimi-ravi alustamisel vereringes (nt meflokiin, halofantriin, lumefantriin, klorokviin, hiniin ja muud malaariaravimid), võttes arvesse nende eliminatsiooni poolväärtusaega.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Eurartesimi ei tohi kasutada raskekujulise, *falciparum*’i põhjustatud malaaria raviks (vt lõik 4.3) ning ei tohi ebapiisavate andmete tõttu kasutada *Plasmodium vivax*’i, *Plasmodium malariae* või *Plasmodium ovale* põhjustatud malaaria raviks.

Juhul kui ravi ebaõnnestumise või uue malaarianakkuse tõttu alustatakse ravi muu malaariaravimiga, tuleb võtta arvesse piperakviini pikka poolväärtusaega (ligikaudu 22 päeva) (vt allpool ja lõigud 4.3 ja 4.5).

Piperakviin on nõrk CYP3A4 inhibiitor. Eurartesimi samaaegsel kasutamisel erineval määral CYP3A4 inhibeerivate, indutseerivate või selle suhtes konkureerivate ravimitega peab olema ettevaatlik, sest see võib muuta teatavate ravimite ravitoimet ja/või toksilist toimet.

Piperakviin on ka CYP3A4 substraat. Manustamisel koos tugevate CYP3A4 inhibiitoritega ilmnes piperakviini plasmakontsentratsiooni mõõdukas tõus (< 2-kordne), millega kaasnes QTc-intervalli pikendava toime potentsiaalne võimendumine (vt lõik 4.5). Piperakviini kontsentratsioon võib tõusta ka koosmanustamisel nõrkade või mõõdukate CYP3A4 inhibiitoritega (nt suukaudsed kontratseptiivid). Seetõttu tuleb Eurartesimi manustamisel koos mis tahes CYP3A4 inhibiitoriga olla ettevaatlik ning kaaluda tuleb EKG jälgimist.

Piperakviini mitme annuse farmakokineetiliste andmete puudumise tõttu tuleb pärast Eurartesimi ravi alustamist (s.o pärast esimest annust) vältida mis tahes tugeva CYP3A4 inhibiitori manustamist (vt lõigud 4.5 ja 5.2).

Eurartesimi ei tohi kasutada raseduse 1. trimestril olukorras, kus on võimalik kasutada muid sobivaid ja efektiivseid malaariaravimeid (vt lõik 4.6).

Andmete puudumisel kantserogeensuseuuringute kohta ning kliiniliste kogemuste puudumise tõttu korduvate ravikuuride kohta inimestel ei tohi 12 kuu jooksul teha rohkem kui kaks Eurartesimi ravikuuri (vt lõigud 4.2 ja 5.3).

Toime südamerepolarisatsioonile

Eurartesimi kliinilistes uuringutes tehti ravi ajal piiratud arvul EKG-sid. Need näitasid, et seoses Eurartesim-raviga esines QTc-intervalli pikendamist sagedamini ja suuremal määral kui võrdlusravimite kasutamisel (andmeid võrdlusravimite kohta vt lõik 5.1). Kliinilistes uuringutes esinenud kardiaalsete kõrvaltoimete analüüs näitas nende sagedamat esinemist Eurartesimiga ravitavatel patsientidel võrreldes malaariavastaste võrdlusravimitega (vt lõik 4.8). Ühes kahest III faasi uuringust oli enne Eurartesimi kolmandat annust 3/767 patsiendil (0,4%) QTcF-väärtus > 500 ms võrreldes mitte ühegi võrdlusrühmas.

Eurartesimi potentsiaalset QTc-intervalli pikendavat toimet uuriti paralleelsetes rühmades, milles terved vabatahtlikud võtsid iga annuse koos suure (ca 1000 Kcal) või vähe (ca 400 Kcal) rasvasisaldusega/kalorsusega toiduga või tühja kõhuga. Platseeboga võrreldes olid QTcF-i maksimaalsed keskmised suurenemised Eurartesimi annuste kasutamise 3. päeval nende annustamistingimuste puhul vastavalt 45,2, 35,5 ja 21,0 msek. Tühja kõhuga täheldatud QTcF-i pikendamine püsis 4 kuni 11 tundi pärast viimase annuse manustamist 3. päeval. QTcF-i keskmine pikendamine võrreldes platseeboga vähenes 11,8 millisekundini 24 tunni möödudes ja 7,5 millisekundini 48 tunni möödudes. Ühelgi tervel uuringus osalejal, kellele manustati annus tühja kõhuga, ei ületanud QTcF 480 msek, ning suurenemine lähtetasemega võrreldes ei ületanud 60 msek. Uuringus osalejate arv, kellel QTcF ületas 480 msek, oli pärast manustamist vähe rasvasuse/kalorsusega toiduga 3/64, ning pärast manustamist suure rasvasuse/kalorsusega toiduga oli seda piirväärtust ületanud uuringus osalejate arv 10/64. Mitte ühegi uuringus osaleja QTcF väärtus ei ületanud ühegi annustamisolukorra puhul 500 msek.

Ravi ajal Eurartesimiga tuleb teha võimalikult varakult EKG ja jälgida EKG-d patsientidel, kellel võib olla suurenenud arütmia tekkimise risk seoses QTc pikendamisega (vt allpool).

Kui see on kliiniliselt kohane, tuleb kaaluda EKG tegemist kõikidel patsientidel enne viimase annuse võtmist kolmest igapäevasest annusest ning ligikaudu 4–6 tunni jooksul viimasest annusest, sest sel perioodil võib olla QTc-intervalli pikendamise risk kõige suurem (vt lõik 5.2). QTc-intervallidega üle 500 ms kaasneb potentsiaalselt eluohtlike ventrikulaarsete tahhüarütmiate tugevalt väljendunud risk. Seetõttu tuleb patsientidel, kellel esineb sel määral pikendamine, jälgida EKG-d järgmise 24–48 tunni jooksul. Need patsiendid ei tohi saada rohkem Eurartesimi annuseid ja neil tuleb alustada alternatiivset malaariaravi.

Nais- ja eakatel patsientidel on täiskasvanud meestega võrreldes pikemad QTc-intervallid. Seetõttu võivad nad olla Eurartesimi-sarnaste QTc-intervalli pikendavate ravimite toimete suhtes tundlikumad, mistõttu nende puhul peab olema eriti ettevaatlik.

Hilistekkeline hemolüütiline aneemia

Hilistekkelist hemolüütilist aneemiat, mis võib olla piisavalt tõsine, et vajalik on vereülekanne, on täheldatud kuni ühe kuu möödumisel i.v. artesunaadil ja suukaudsel artemisiniinil põhineva kombinatsioonravi, sealhulgas Eurartesim, kasutamisest. Riskiteguriteks võivad olla noor iga (alla 5-aastased lapsed) ja varasem ravi i.v. artesunaadiga.

Patsientidel ja hooldajatel tuleb soovitada olla tähelepanelik ravijärgse hemolüüsi tunnuste ja sümptomite suhtes, nagu kahvatus, kollatõbi, tume uriin, palavik, väsimus, õhupuudus, pearinglus ja segasus.

Kuna pärast Eurartesimi manustamist avaldunud hilistekkelise hemolüütilise aneemiaga patsientide alarühmas on leitud tõendeid autoimmuunse hemolüütilise aneemia tekkest, tuleb kaaluda otsese antiglobuliintesti tegemist, et teha kindlaks, kas ravi (nt kortikosteroididega) on vajalik.

Lapsed

Eriti ettevaatlik on soovitatav olla väikeste lastega, kes oksendavad, sest neil võivad tekkida elektrolüütide tasakaalu häired. Need võivad suurendada Eurartesimi QTc-intervalli pikendavat mõju (vt lõik 4.3).

Maksa- ja neerukahjustus

Eurartesimi kasutamist mõõduka või raske neeru- või maksapuudulikkusega patsientidel ei ole hinnatud (vt lõik 4.2). Piperakviini kontsentratsioonide võimaliku tõusu tõttu plasmas peab olema ettevaatlik Eurartesimi manustamisel kollatõve ja/või mõõduka või raske neeru- või maksapuudulikkusega patsientidele ning on soovitatav jälgida nende EKG-d ja vere kaaliumitaset.

Ravimresistentsuse geograafiline levik

P. falciparum'i ravimresistentsus võib geograafiliselt varieeruda. *P. falciparum*'i resistentsuse suurenemist artemisiinide ja/või piperakviini vastu on esinenud valdavalt Kagu-Aasias. Malaariainfektsioonide tõestatud uuesti tekkimise või selle kahtluse korral pärast ravi artenimooli/piperakviiniga tuleb patsiente ravida muu malaariaravimiga.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Eurartesim on vastunäidustatud patsientidele, kes kasutavad juba muid ravimeid, mis teadaolevalt QTc-intervalli pikendavad, sest nendega võivad tekkida farmakoloogilised koostoimed, mis võivad nende toimet QTc-intervallile suurendada (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Läbi on viidud piiratud arv ravimite farmakokineetiliste koostoimete uuringuid Eurartesimiga tervetel täiskasvanutel. Seetõttu põhinevad ravimite potentsiaalsete koostoimete hinnangud kas *in vivo* või *in vitro* uuringutel.

Eurartesimi toime samaaegselt manustatavatele ravimitele

Piperakviini metaboliseerib CYP3A4 ning ravim on ka selle ensüümi inhibiitor. Suukaudse Eurartesimi manustamisel samaaegselt 7,5 mg suukaudse midasolaamiga (CYP3A4 substraat) ilmnes tervetel täiskasvanutel midasolaami ja selle metaboliitide kontsentratsiooni mõõdukas tõus (≤ 2 -kordne). Sellist inhibeerivat efekti ei esinenud Eurartesimi viimasest manustamisest ühe nädala möödumisel. Seetõttu tuleb eriti tähelepanelik olla kitsa terapeutilise indeksiga ravimite (nt retroviirusevastased ravimid ja tsüklosporiin) samaaegsel kasutamisel Eurartesimiga.

In vitro andmetel metaboliseerib piperakviini vähesel määral CYP2C19 ning ravim on ka selle ensüümi inhibiitor. Seetõttu väheneb potentsiaalselt selle ensüümi teiste substraatide, näiteks omeprasooli metabolism ning selle tagajärjel suureneb nende kontsentratsioon vereplasmas ja seega nende toksilisus.

Piperakviin suurendab potentsiaalselt CYP2E1 substraatide metabolismi, mille tagajärjel väheneb nende substraatide, näiteks paratsetamooli ja teofüllini, ja gaasiliste anesteetikumide, näiteks enfluraani, halotaani ja isofluraani kontsentratsioon vereplasmas. Selle koostoime põhiliseks tagajärjeks võib olla samaaegselt manustatavate ravimite efektiivsuse vähenemine.

Artenimooli manustamine võib CYP1A2 aktiivsust veidi vähendada. Seepärast on soovitatav olla ettevaatlik Eurartesimi manustamisel samaaegselt seda ensüümi metaboliseerivate ravimitega, millel on kitsas terapeutiline indeks, näiteks teofülliniga. Võimalikud toimed tõenäoliselt ei püsi kauem kui 24 tunni möödumiseni artenimooli viimasest manustamisest.

Samaaegselt manustatavate ravimite toime Eurartesimile

CYP3A4 metaboliseerib *in vitro* piperakviini. Samaaegsel suukaudse klaritromütsiini (tugev CYP3A4 inhibiitor) üksikannuse ja suukaudse Eurartesimi üksikannuse manustamisel ilmnas tervetel täiskasvanutel piperakviini kontsentratsiooni mõõdukas tõus (≤ 2 -kordne). Selline kontsentratsiooni tõus malaariavastaste ravimite kombinatsioonil võib võimendada mõju QTc-intervallile (vt lõik 4.4). Seetõttu on vaja olla eriti ettevaatlik Eurartesimi manustamisel patsientidele, kes juba kasutavad tugevaid CYP3A4 inhibiitoreid (nt teatavad HIV-proteasasi inhibiitorid [ataseanaviir, darunaviir, indinaviir, lopinaviir, ritonaviir] või verapamiil) ning kaaluda piperakviini plasmakontsentratsiooni võimaliku suurenemise tõttu EKG jälgimist (vt lõik 4.4).

Ensüüme indutseerivad ravimid nagu rifampitsiin, karbamasepiin, fenütoiin, fenobarbitaal, naistepuna (*Hypericum perforatum*) võivad piperakviini kontsentratsioone vereplasmas alandada. Langeda võib ka artenimooli kontsentratsioon.

Samaaegsel manustamisel efavirensiga vähenes piperakviini plasmakontsentratsioon 43%. Piperakviini ja/või artenimooli plasmakontsentratsioonide vähenemisel võib ravi ebaõnnestuda. Seetõttu ei ole samaaegne ravi nende ravimitega soovitatav.

Lapsed

Ravimite koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel. Koostoimete esinemist lastel ei ole teada. Üldalmainitud koostoimeid täiskasvanutel ja lõigus 4.4 toodud hoiatusi tuleb laste korral arvesse võtta.

Suukaudsed kontratseptiivid

Koosmanustamisel suukaudsete kontratseptiividega tervele naisele avaldas Eurartesim ainult minimaalset toimet ravile östrogeeni/progestiini kombinatsiooniga, suurendades etinüülöstradiooli imendumiskiirust (aluseks geomeetriline keskmine C_{max}) ligikaudu 28%, kuid ei muutnud märkimisväärselt etinüülöstradiooli ja levonorgestreeli kontsentratsiooni ning ei mõjutanud rasestumisvastast toimet, mida tõendasid folliikulit stimuleeriva hormooni (FSH), luteiniseeriva hormooni (LH) ja progesterooni sarnased plasmakontsentratsioonid pärast ravi suukaudsete kontratseptiividega koos või ilma samaaegse Eurartesimi manustamiseta.

Koostoime toiduga

Piperakviini imendumine suureneb manustamisel koos rasvase toiduga (vt lõigud 4.4 ja 5.2), mis võib pikendada ka QTc-intervalli. Seetõttu tuleb Eurartesimi võtta koos veega, vastavalt juhiste lõigus 4.2. Eurartesimi ei tohi võtta koos greibimahлага, sest see võib piperakviini kontsentratsiooni vereplasmas suurendada.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Andmed artenimooli/piperakviini kasutamise kohta raseduse 1. trimestril on piiratud ($n = 3$). Loomuuringute andmete põhjal on kahtlus, et Eurartesimi manustamine raseduse 1. trimestril võib põhjustada tõsiseid kaasasündinud häireid (vt lõigud 4.4 ja 5.3). Reproduktsiooniuringud artemisiniini derivaatidega on näidanud nende potentsiaalset teratogeensust, kusjuures risk on suurem raseduse algul (vt lõik 5.3). Piperakviin ei olnud teratogeenne rottidele ega küülikutele. Seetõttu ei tohi Eurartesimi kasutada raseduse 1. trimestril olukorras, kus on võimalik kasutada muid sobivaid ja efektiivseid malaariaravimeid (vt lõik 4.4). Suur hulk saadud andmeid rasedate kohta (rohkem kui 3000 raseda andmed) näitab, et artenimooli/piperakviini kasutamisel 2. ja 3. trimestril ei esine kahjulikku toimet lootele. Peri- ja postnataalse arengu uuringutes rottidel seostati piperakviiniga poegimise tüsistusi. Kuid kokkupuude ravimiga emakas või piima kaudu ei aeglustanud neonataalset arengut (vt lõik 5.3). Seega, kui Eurartesim sobib rasedale paremini kui teised artemisiniinipõhised kombinatsioonravid, millega on rohkem kogemusi (või sulfadoksiin–pürimetamiin), võib Eurartesimi 2. ja 3. trimestril kasutada.

Imetamine

Loomkatsete andmed lubavad arvata piperakviini eritumist rinnapiima, kuid inimeste kohta andmed puuduvad. Eurartesimi kasutavad naised ei tohi ravi ajal last imetada.

Fertiilsus

Konkreetsed andmed piperakviini toime kohta fertiilsusele puuduvad, kuid kliinilise kasutamise käigus ei ole kõrvaltoimetest teatatud. Loomkatsed on ka näidanud, et artenimool emas- ja isasloomade viljakust ei mõjuta.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Kliiniliste uuringute põhjal kõrvaltoimete kohta kogutud andmed näitavad, et Eurartesimil ei ole toimet autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele pärast patsiendi paranemist ägedast infektsioonist.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Eurartesimi ohutust on hinnatud kahes avatud III faasi uuringus, milles osales 1239 pediaatrilist patsienti vanuses kuni 18 aastat ja 566 täiskasvanud patsienti vanuses > 18 aastat, keda raviti Eurartesimiga.

Randomiseeritud uuringus, milles manustati Eurartesimi 767 täiskasvanule ja lapsele, kellel oli *P. falciparum*'i põhjustatud tüsistusteta malaaria, leiti 25%-l uuringus osalejatest mõni kõrvaltoime. Ühtki kõrvaltoimete tüüpi ei esinenud sagedusega $\geq 5\%$. Kõige sagedamad kõrvaltoimed, mida esines sagedusega $\geq 1,0\%$, olid: peavalu (3,9%), QTc pikenemine elektrokardiogrammi alusel (3,4%), *P. falciparum*'i põhjustatud infektsioon (3,0%), aneemia (2,8%), eosinofiilia (1,7%), hemoglobiinitaseme langus (1,7%), siinustahhükardia (1,7%), asteenia (1,6%), hematokrititaseme vähenemine (1,6%), püreksia (1,5%), vere punaliblede arvu vähenemine (1,4%). Tõsiseid kõrvaltoimeid oli uuringus kokku 6 (0,8%) uuringus osalejal.

Teises randomiseeritud uuringus manustati Eurartesimi 1038 lapsele vanuses 6 kuud kuni 5 aastat ja kõrvaltoimeid esines 71%-l. Järgmisi kõrvaltoimeid esines sagedusega $\geq 5,0\%$: köha (32%), püreksia (22,4%), gripp (16,0%), *P. falciparum*'i põhjustatud infektsioon (14,1%), kõhulahtisus (9,4%), oksendamine (5,5%) ja anoreksia (5,2%). Tõsiseid kõrvaltoimeid oli uuringus kokku 15 (1,5%) uuringus osalejal.

Kõrvaltoimete tabel

Allpool tabelites on kõrvaltoimed rühmitatud organsüsteemide järgi ja järjestatud esinemissageduse järgi. Igas sagedusrühmas on kõrvaltoimed esitatud väheneva raskuse alusel, kasutades järgmisi kategooriaid: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$) või väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Käesolevas punktis esitatud tabel on koostatud ainult täiskasvanud patsientide kohta. Vastav tabel laste kohta on esitatud allpool vastavas punktis.

Kõrvaltoimete esinemissagedus Eurartesimi kliinilistes uuringutes osalenud täiskasvanud patsientidel ja turuletulekujärgsete andmete põhjal:

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Teadmata
Infektsioonid ja infestatsioonid		<i>P. falciparum</i> 'i nakkus	hingamisteede nakkus gripp	
Vere ja lümfisüsteemi häired		aneemia		autoimmuunne hemolüütiline aneemia

				hilistekkeline hemolüütiline aneemia
Ainevahetus- ja toitumishäired			anoreksia	
Närvisüsteemi häired		peavalu	krambid pearinglus	
Südame häired		QTc pikenemine tahhükardia	südame juhteteede häired siinusarütmiaid bradükardia	
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired			köha	
Seedetrakti häired			oksendamine, kõhulahtisus, iiveldus, kõhuvalu	
Maksa ja sapiteede häired			maksapõletik maksarakkude kahjustus hepatomegaalia kõrvalekalded maksafunktsiooni analüüsides	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused			kihelus	
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused			liigesevalu lihasevalu	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		lihaskrampid palavik		

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Eurartesimi kasutamisel täheldatud kõrvaltoimed olid üldjuhul kerged ega olnud enamikul juhtudel tõsised. Kõrvalnähud nagu köha, püreeksia, peavalu, *P. falciparum*'i põhjustatud infektsioon, aneemia, asteenia, anoreksia ja täheldatud muutused vererakkude parameetrites vastavad ägeda malaariaga patsientide eeldatavatele nähtudele. Toimet QTc pikenemisele täheldati 2. päeval ning see kadus 7. päevaks (mil tehti järgmised EKG-d).

Lapsed

Allpool on esitatud ülevaatlik tabel lastel tekkinud kõrvaltoimete esinemissagedusest. Kogemused laste ravist on enamasti saadud 6 kuu kuni 5 aasta vanuste Aafrika laste põhjal.

Kõrvaltoimete esinemissagedus Eurartesimi kliinilistes uuringutes osalenud lastel ja turuletulekujärgsete andmete põhjal:

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Teadmata
Infektsioonid ja infestatsioonid	gripp <i>P. falciparum</i> 'i nakkus	hingamisteede nakkus kõrvanakkus		
Vere ja lümfisüsteemi häired		trombotsütopeenia leukopeenia/ neutropeenia muud leukotsütoosid aneemia	trombotsüteemia põrna suurenemine lümfadenopaatia hüpokromaasia	autoimmuunne hemolüütiline aneemia hilistekkeline hemolüütiline aneemia
Ainevahetus- ja toitumishäired		anoreksia		
Närvisüsteemi häired			krambid peavalu	
Silma kahjustused		sidekestapõletik		
Südame häired		QT/QTc pikenemine ebaregulaarne löögisagedus	südame juhtetee häired südamekahin	
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	köha		eritis ninast ninarejooks	
Seedetrakti häired		oksendamine kõhulahtisus kõhuvalu	suupõletik iiveldus	
Maksa ja sapiteede häired			maksapõletik hepatomegalia kõrvalekalded maksafunktsiooni analüüsides kollatõbi	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		nahapõletik lööve	akantoos kihelus	
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused			liigesevalu	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	palavik	lihasnõrkus		

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kliinilistes uuringutes said üheksa patsienti ettenähtust kaks korda suurema Eurartesimi kumulatiivse annuse. Nende patsientide ohutusprofiil ei erinenud soovitatud annuse võtnud patsientide omast ja mitte ühelgi patsiendil ei esinenud tõsiseid kõrvaltoimeid.

Üleannustamise kahtluse korral tuleb vajaduse korral anda sümptomaatilist ja toetavat ravi, sealhulgas jälgida EKG-d QTc-intervalli võimaliku pikenemise tõttu (vt lõik 4.4).

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: algloomade vastased ained, malaariaravimid, artemisiniin ja derivaadid, kombinatsioonid, ATC-kood: P01BF05

Farmakodünaamilised toimed

Artenimooli kontsentratsioon parasiitidega kahjustunud erütrotsüütides võib tõusta kõrgeks. Selle endoperoksiidsilda peetakse malaariavastase toime jaoks oluliseks, sest see kahjustab parasiitide membraanisüsteeme vabade radikaalidega, sealhulgas:

- pärsib *falciparum*'i sarkoplasmaatilise-endoplasmaatilise retiikulumi kaltsiumi ATP-aasi;
- häirib mitokondrite elektronide transporti;
- häirib parasiitide transportvalke;
- häirib parasiitide mitokondrite funktsiooni.

Piperakviini täpne toimemehhanism ei ole teada, kuid see sarnaneb tõenäoliselt sellele struktuuriliselt lähedase aine klorokviini toimemehhanismile. Klorokviin seondub (patsiendi hemoglobiinist tuletatud) malaariaparasiidi toksilise heemiga, millega välditakse selle detoksifitseerumist polümerisatsiooniastme kaudu.

Piperakviin on biskinoliin ning sellel ravimirühmal on ilmnenud hea malaariavastane toime klorokviini suhtes resistentsete *Plasmodium*'i tüvede puhul *in vitro*. Biskinoolooni mahukal struktuuril võib olla klorokviini suhtes resistentsete tüvede puhul oma tähtsus ning see võib toimida järgmiste mehhanismide kaudu:

- klorokviini parasiitide toiduvakuoolidest väljutavate transporterite häirimine;
- heemi seedimistee häirimine parasiidi toiduvakuoolis.

Teatatud on resistentsusest piperakviini suhtes (kasutamisel monoterapijana).

Eurartesimi efektiivsust ja ohutust on hinnatud kahes suures avatud randomiseeritud kliinilises uuringus:

Uuringus DM040010 osalesid asiaatidest täiskasvanud ja pediaatrilised patsiendid, kellel oli *P. falciparum*'ist põhjustatud tüsistusteta malaaria. Eurartesim-ravi võrreldi raviga artesunaadi + meflokiiniga (AS + MQ). Esmane tulemusnäitaja oli PCR-iga korrigeeritud paranemismäär 63. päevaks.

Uuringus DM040011 osalesid aafriklastest pediaatrilised patsiendid, kellel oli *P. falciparum*'ist põhjustatud tüsistusteta malaaria. Eurartesim-ravi võrreldi raviga arteemetri + lumefantriiniga (A + L). Esmane tulemusnäitaja oli PCR-iga korrigeeritud paranemismäär 28. päevaks.

Muudetud ravikavatsuslike populatsioonide (m-ITT) (määratletakse kõikide randomiseeritud patsientidena, kes said vähemalt ühe uuringuravimi annuse, välja arvatud teadmata põhjustel järelkontrollilt kadunud patsiendid) esmase tulemusnäitaja osas saadi järgmised tulemused:

Uuring	PCR-iga korrigeeritud paranemismäär (m-ITT)			
	Eurartesim	AS + MQ	A + L	Ravi vahe (Eurartesim – võrdlusravim) 95% kahepoolne usaldusvahemik; p-väärtus
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

Mõlemal juhul kinnitasid tulemused Eurartesimi mittehalvemust võrdlusravimi suhtes. Mõlemas uuringus oli ravi tõelise ebaõnnestumise sagedus väiksem Maailma Terviseorganisatsiooni kehtestatud 5% efektiivsuse alampiirist.

Allpool on esitatud vastavalt Aasia ja Aafrika uuringute muudetud ravikavatsuslike populatsioonide vanusest sõltuvad PCR-iga korrigeeritud paranemismäärad:

Uuring	PCR-iga korrigeeritud paranemismäär (m-ITT)			
	Eurartesim	AS + MQ	A + L	Ravi vahe (Eurartesim – võrdlusravim) 95% kahepoolne usaldusvahemik; p-väärtus
DM040010 (n = 1087)				
≤ 5 aastat	100,0%	100,0%	-	-
> 5 kuni ≤ 12 aastat	98,2%	96,5%	-	(-3,67, 7,09)%; 0,605
> 12 kuni ≤ 18 aastat	97,3%	100,0%	-	(-6,40, 0,99)%; 1,000
> 18 kuni ≤ 64 aastat	96,6%	94,4%	-	(-0,98, 5,30)%; 0,146
DM040011 (n = 1524)				
≤ 1 aasta	91,5%	-	98,5%	(-12,66, -1,32)% ⁽¹⁾ ; 0,064
> 1 kuni ≤ 2 aastat	92,6%	-	94,6%	(-6,76, 2,63)%; 0,413
> 2 kuni ≤ 5 aastat	93,0%	-	94,0%	(-4,41, 2,47)%; 0,590

⁽¹⁾ See usaldusvahemik on asümptootiline, sest täpset usaldusvahemikku ei olnud võimalik arvutada

Euroopa ohutusregistri andmeil raviti 25 patsienti kehakaaluga ≥ 100 kg (vahemik 100...121 kg) 4 tableti 320/40 mg piperakviini/artenimooliga 3 päeva jooksul. Neist 22 patsienti olid vereproovi viimasel mikroskoopilisel analüüsil parasiidivabad; kolm patsienti parasitoloogilist vereanalüüsi ei teinud. Kõik patsiendid paranesid kliiniliselt.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Artenimooli ja piperakviini farmakokineetilist profiili on uuritud loomkatsetes ja erinevates inimpopulatsioonides (terved vabatahtlikud, täiskasvanud patsiendid ja pediatrilised patsiendid).

Imendumine

Artenimool imendub väga kiiresti. T_{max} saavutatakse ligikaudu 1–2 tunni möödumisel ühekordsest ja korduvast annusest. Patsientidel olid artenimooli keskmine C_{max} (variatsioonikordaja %) ja AUC_{INF} (pärast Eurartesimi esimest annust) vastavalt 752 (47%) ng/ml ja 2002 (45%) ng/ml*h.

Artenimooli biosaadavus näib olevat malaariapatsientidel kõrgem kui tervetel vabatahtlikel, mis võis olla põhjustatud malaaria enda mõjust artenimooli dispositsioonile. See võib kajastada artenimooli

biosaadavuse suurenemist malaariast põhjustatud maksa funktsioonihäirete tulemusena (esmise maksapassaaži mõju vähenemine), mõjutamata selle näivat eliminatsiooni poolväärtusaga, mis on piiratud imendumismääraga. Tühja kõhuga tervetel meessoost vabatahtlikel olid artenimooli keskmine $C_{\max}$ ja AUC_{INF} vastavalt vahemikus 180–252 ng/ml ja 516–684 ng/ml*h.

Artenimooli süsteemne ekspositsioon oli pärast Eurartesimi viimast annust veidi madalam (kuni 15% madalam kui pärast esimest annust). Aasia päritolu ja europiidest rassist tervetel vabatahtlikel leiti olevat artenimooli farmakokineetilised parameetrid sarnased. Artenimooli süsteemne ekspositsioon ravi viimasel päeval oli naistel kõrgem kui meestel, erinevus oli 30% piires.

Ravimi manustamisel tervetele vabatahtlikele koos suure rasvasisalduse/kalorsuse toidukorraga suurenes artenimooli ekspositsioon 43%.

Piperakviin kui väga lipofiilne ühend imendub aeglaselt. Inimestel saavutatakse $T_{\max}$ ligikaudu 5 tunni möödumisel ühekordse ja korduva annuse manustamisest. Patsientide keskmine $C_{\max}$ (variatsioonikordaja %) ja AUC_{0-24} (tähelestatud pärast Eurartesimi esimest annust) olid vastavalt 179 (62%) ja 1679 (47%) ng/ml*h. Aeglase eliminatsiooni tõttu akumuleerub piperakviin pärast korduvate annuste manustamist vereplasmas, selle akumulatsioonifaktor on ligikaudu 3. Aasia päritolu ja europiidest rassist tervetel vabatahtlikel leiti olevat piperakviini farmakokineetilised parameetrid sarnased. Samas oli Eurtartesiin-ravi viimasel päeval piperakviini maksimaalne kontsentratsioon vereplasmas naissoost tervetel vabatahtlikel kõrgem kui meessoost tervetel vabatahtlikel ning see vahe oli vahemikus 30 kuni 50%.

Tervetel vabatahtlikel suureneb piperakviini ekspositsioon selle manustamisega suure rasvasisaldusega / suure kalorsusega toidukorraga ligikaudu 3-kordselt. Selle farmakokineetilise efektiga kaasneb suurenenud toime QT-intervallile. Seetõttu tuleb Eurartesimi manustada koos veega mitte varem kui 3 tunni möödumisel viimasest toidukorrast, ning 3 tunni jooksul pärast iga annust ei ole lubatud süüa (vt lõik 4.2).

Jaotumine

Nii piperakviin kui ka artenimool seonduvad tugevalt inimese plasmavalkudega: *in vitro* uuringutes täheldati seondumist valkudega artenimooli puhul 44–93% ja piperakviini puhul > 99%. Peale selle kalduvad piperakviin ja artenimool loomkatsete *in vitro* ja *in vivo* andmete põhjal akumuleeruma vere punalibledeks.

Inimestel oli artenimooli jaotusmaht väike (0,8 l/kg; variatsioonikordaja 35,5%). Inimestel täheldatud piperakviini farmakokineetilised parameetrid näitavad, et sellel toimeainel on suur jaotusmaht (730 l/kg; variatsioonikordaja 37,5%).

Biotransformatsioon

Artenimool konverteerub põhiliselt α -artenimool- β -glükuroniidiks (α -artenimool-G). Uuringud inimese maksa mikrosoomidega näitasid, et UDP-glükuronosültransferaas (UGT1A9 ja UGT2B7) metaboliseerib artenimooli α -artenimool-G-ks ilma tsütokroomi P450 vahendatud metabolismita. *In vitro* ravimite koostoime uuringud näitasid, et artenimool on CYP1A2 inhibiitor, mistõttu artenimoolil on potentsiaali CYP1A2 substraatide plasmakontsentratsioonide suurendamiseks (vt lõik 4.5).

In vitro metabolismi uuringud näitasid, et piperakviini metaboliseerivad inimese hepatotsüüdid (pärast 2-tunnist inkubatsiooni temperatuuril 37 °C oli alles ligikaudu 85% piperakviinist). Piperakviini metaboliseeris põhiliselt CYP3A4 ja vähemal määral CYP2C9 ja CYP2C19. Piperakviin leiti olevat CYP3A4 inhibiitor (ka ajast sõltuvalt) ja vähemal määral CYP2C19 inhibiitor, ning see stimuleeris CYP2E1 aktiivsust.

Piperakviini inkubeerimisel koos artenimooliga ei täheldatud inimese hepatotsüütides toimet piperakviini metaboliidi profiilile. Piperakviini põhilised metaboliidid olid üks karboksüülhappe lõhustumisprodukt ja üks mono-N-oksüdeeritud produkt.

Inimuuringutes leiti, et piperakviin on ensüümi CYP3A4 nõrk inhibiitor, samal ajal kui CYP3A4 tugevate inhibiitorite toime põhjustas piperakviini metabolismi vähest inhibitsiooni (vt lõik 4.5).

Eritumine

Artenimooli eliminatsiooni poolväärtusaeg on ligikaudu 1 tund. Täiskasvanud malaariapatsientidel oli keskmine suukaudne kliirens 1,34 l/h/kg. Lastel oli keskmine suukaudne kliirens veidi suurem, kuid erinevused olid väikesed (< 20%). Artenimool elimineerub metabolismi (põhiliselt glükurokonjugatsiooni) teel. Selle kliirens leiti olevat tervetel naissoost vabatahtlikel veidi väiksem kui tervetel meessoost vabatahtlikel. Artenimooli eritumise kohta inimestel on vähe andmeid. Samas eritub kirjanduse andmeil artemisiniini derivaatide puhul toimeainet muutumatul kujul inimese uriini ja roojaga väga vähe.

Piperakviini eliminatsiooni poolväärtusaeg on täiskasvanud patsientidel ligikaudu 22 päeva ja pediatrilistel patsientidel ligikaudu 20 päeva. Täiskasvanud malaariapatsientidel oli keskmine suukaudne kliirens 2,09 l/h/kg ja pediatrilistel patsientidel 2,43 l/h/kg. Piperakviini pika eliminatsiooni poolväärtusaja tõttu akumuleerub ravim pärast korduvate annuste manustamist.

Loomkatsetes eritus radiomärgistusega piperakviin sapiga ja vähesel määral uriiniga.

Farmakokineetika patsientide eripoolatsioonide puhul

Maksa- või neerupuudulikkusega või eakate patsientidega ei ole spetsiaalseid farmakokineetilisi uuringuid tehtud.

Laste farmakokineetilises uuringus täheldati väga väikese valimi põhjal laste ja täiskasvanute vahel erinevusi artenimooli farmakokineetikas. Keskmine kliirens (1,45 l/h/kg) oli lastel veidi kiirem kui täiskasvanud patsientidel (1,34 l/h/kg), kuid lastel oli keskmine jaotusmaht (0,705 l/kg) väiksem kui täiskasvanutel (0,801 l/kg).

Sama võrdlus näitas, et piperakviini imendumismäära konstandid ja lõplik poolväärtusaeg olid lastel valdavalt täiskasvanutega sarnased. Lastel oli siiski näiv kliirens kiirem (1,30 võrreldes 1,14 l/h/kg-ga) ja näiv kogu jaotusmaht väiksem (623 võrreldes 730 l/kg-ga).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Üldine toksilisus

Kirjanduse andmed piperakviini korduvtoksilisuse kohta koertel ja ahvidel näitavad teatavat hepatotoksilisust ja valgeliblede ja neutrofiilide arvu kerget pöörduvat vähenemist.

Kõige tähtsamad mittekliinilise ohutuse näitajad pärast korduva annuse manustamist olid makrofaagide infiltrerumine tsütoplasmasisese basofiilse granulaarse materjaliga, mis vastab fosfolipidoosile, ja degeneratiivsed kahjustused arvukates elundites ja kudedes. Need kõrvaltoimed tekkisid loomkatsetes raviannustele sarnaste annuste manustamisel loomadele ning need võivad olla kliinilisel kasutamisel olulised. Ei ole teada, kas need toksilised toimed on pöörduvad.

Artenimool ja piperakviin ei olnud *in vitro* ja *in vivo* testide põhjal genotoksilised/klastogeensed.

Kartsinogeensust ei ole uuritud.

Artenimool põhjustab rottidel ja küülikutel embrüote suremust ja teratogeensust.

Piperakviin ei põhjustanud rottidel ja küülikutel väärarenguid. Emaste rottide perinataalse ja postnataalse arengu uuringus (III segment), kus loomi raviti annusega 80 mg/kg, esines mõnel loomal sünnituse viibimist, mis põhjustas vastündinute suremust. Normaalselt sünnitanud emasloomadel oli ellujäänud järglaste käitumine ja kasv normaalne pärast ekspositsiooni *in utero* või piima kaudu.

Reproduktsioonitoksilisuse uuringuid artenimooli ja piperakviini kombinatsiooniga ei ole tehtud.

Kesknärvisüsteemile avalduv toksilisus

Artemisiniini derivaadid on inimesele ja loomadele potentsiaalselt neurotoksilised, mis sõltub suures osas erinevate artemimooli eelravimite annusest, manustamistest ja ravimvormist. Inimestel võib suukaudselt manustatava artemimooli potentsiaalset neurotoksilisust pidada väga ebatõenäoliseks, arvestades artemimooli kiiret kliirensit ja lühikest ekspositsiooni (malaariapatsientide 3-päevast ravi). Artemimoolist põhjustatud kahjustuste kohta rottide või koerte konkreetses rakutuumades ei olnud tõendeid ka letaalse annuse korral.

Südamele ja veresoontele avalduv toksilisus

Toimet vererõhule ja PR- ja QRS-intervalli pikkusele täheldati piperakviini suurte annuste korral. Kõige tähtsam potentsiaalne toime südamele oli seotud südame juhteteadega.

hERG testis oli piperakviini IC₅₀ 0,15 µmol ja artemimooli oma 7,7 µmol. Artemimooli ja piperakviini kooskasutamine ei tekita suuremat hERG inhibeerimist kui nende ühendite eraldi kasutamisel.

Valgustoksilisus

Artemimool ei põhjusta valgustoksilisuse probleeme, sest see ei absorbeeri vahemikus 290–700 nm. Piperakviini maksimaalne absorptsioonitase on 352 nm. Kuna piperakviini leidub nahas (pigmentatsioonita rottidel ligikaudu 9% ja pigmentatsiooniga rottidel ainult 3%), täheldati UV-kiirguse mõjul hiirtel 24 tunni jooksul pärast suukaudset ravi valgustoksilisi reaktsioone (turset ja erüteemi).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

eelželatiniseeritud tärklis
dekstriin
hüpromelloos (E464)
naatriumkroskarmelloos
magneesiumstearaat (E572)

Õhuke polümeerikate:

hüpromelloos (E464)
titaandioksiid (E171)
makrogool 400

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

Hoida originaalpakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Eurartesimi tabletid on pakitud PVC/PVDC/alumiiniumblistritesse, milles on 3, 6, 9, 12, 270 või 300 tabletti.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

Tel.: +39 051 6489602

Faks: +39 051 388689

E-post: regulatorycorporate@alfasigma.com

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 27. oktoober 2011

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 09. september 2016

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

Kui perioodilise ohutusaruande esitamise ja riskijuhtimiskava ajakohastamise kuupäevad kattuvad, võib need esitada samal ajal.

• Riski minimeerimise lisameetmed

Müügiloa hoidja tagab kõigi arstide, kes eeldatavalt hakkavad Eurartesimi välja kirjutama või kasutama, varustamise teabepaketiga, mis sisaldab järgmist:

- ravimi omaduste kokkuvõte
- pakendi infoleht
- arsti teabeleht, sealhulgas vastunäidustatud kasutamistingimuste ja vastunäidustatud samaaegsete ravimite kontroll-loend

Arsti teabeleht peab sisaldama järgmist olulist teavet:

- et Eurartesim võib pikendada QTc-intervalli, mis võib põhjustada potentsiaalselt surmaga lõppevaid arütmiaid;
- et piperakviini imendumine suureneb toidu mõjul, seetõttu tuleb patsientidele soovitada selle QTc-intervalli pikenemise riski vähendamiseks võtta tablette veega, ilma toiduta, mitte varem kui kolme tunni möödumisel viimasest söögist. Pärast iga annust ei tohi 3 tunni jooksul süüa;

- et Eurartesim on vastunäidustatud patsientidele, kellel on Maailma Terviseorganisatsiooni määratluse järgi raskekujuline malaaria, samuti patsientidele, kellel on esinenud kliinilisi seisundeid, mis võivad põhjustada QTc-intervalli pikenemist, ning patsientidele, kas kasutavad ravimeid, mis teadaolevalt pikendavad QTc-intervalli;
- soovitus jälgida EKG-d;
- vastunäidustatud kasutamistingimuste ja vastunäidustatud samaaegsete ravimite kontroll-loendi ulatus ja kasutamine;
- et esineb potentsiaalne teratogeensusrisk, mistõttu Eurartesimi ei tohi kasutada raseduse 1. trimestril olukorras, kus on võimalik kasutada muid sobivaid ja efektiivseid malaariaravimeid;
- vajadus anda patsientidele nõu tähtsate Eurartesim-raviga seotud riskide ja sobivate ettevaatusabinõude kohta ravimi kasutamisel;
- et patsientidele tuleb soovitada arsti teavitamist kõrvaltoimetest ning et arstid/apteekrid peaksid teatama Eurartesimi kõrvaltoimete kahtlustest, eriti kui need on seotud QT-intervalli pikenemisega.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Eurartesim 160 mg / 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Piperakviintetrafosfaat / artenimool.

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 160 mg piperakviintetrafosfaati (tetrahüdraadina) ja 20 mg artenimooli.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Õhukese polümeerikattega tablett
3 tabletti.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Võtke vähemalt 3 tundi enne või pärast sööki.

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.
Hoida originaalpakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/716/005 3 õhukese polümeerikattega tabletid

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Eurartesim

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC: {number} [tootekood]
SN: {number} [seerianumber]
NN: {number} [riiklik hüvitisnumber või mõni teine riiklik ravimit identifitseeriv number]

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL BLISTER

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Eurartesim 160 mg / 20 mg tabletid
Piperakviintetrafosfaat / artenimool

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Alfasigma S.p.A

3. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Eurartesim 320 mg / 40 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Piperakviintetrafosfaat / artenimool.

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 320 mg piperakviintetrafosfaati (tetrahüdraadina) ja 40 mg artenimooli.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tabletid. 3 tabletti
Õhukese polümeerikattega tabletid. 6 tabletti
Õhukese polümeerikattega tabletid. 9 tabletti
Õhukese polümeerikattega tabletid. 12 tabletti
Õhukese polümeerikattega tabletid. 270 tabletti
Õhukese polümeerikattega tabletid. 300 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Võtke vähemalt 3 tundi enne või pärast sööki.

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

Hoida originaalpakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/716/001 3 õhukese polümeerikattega tabletid
EU/1/11/716/002 6 õhukese polümeerikattega tabletid
EU/1/11/716/003 9 õhukese polümeerikattega tabletid
EU/1/11/716/004 12 õhukese polümeerikattega tabletid
EU/1/11/716/006 270 õhukese polümeerikattega tabletid
EU/1/11/716/007 300 õhukese polümeerikattega tabletid

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Eurartesim

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC: {number} [tootekood]
SN: {number} [seerianumber]
NN: {number} [riiklik hüvitisnumber või mõni teine riiklik ravimit identifitseeriv number]

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL BLISTER

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Eurartesim 320 mg / 40 mg tabletid
Piperakviintetrafosfaat / artenimool

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Alfasigma S.p.A

3. KÕLBLIK KUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Eurartesim 160 mg/20 mg õhukese polümeerikattega tabletid Piperakviintetrafosfaat/artenimool

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Eurartesim ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Eurartesimi võtmist teie või teie lapse poolt
3. Kuidas Eurartesimi võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Eurartesimi säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Eurartesim ja milleks seda kasutatakse

Eurartesim sisaldab toimeainetena piperakviintetrafosfaati ja artenimooli. Seda kasutatakse tüsistusteta malaaria raviks, kui ravimit on sobiv kasutada suukaudselt.

Malaariat põhjustab nakatumine parasiit *Plasmodium*'iga, mis levib nakatunud moskiitode hammustusega. Parasiit *Plasmodium*'it on mitut tüüpi. Eurartesim hävitab parasiit *Plasmodium falciparum*'i.

Ravimit võivad võtta täiskasvanud, noorukid, lapsed ja üle 6 kuu vanused imikud, kelle kehakaal on 5 kilogrammi või rohkem.

2. Mida on vaja teada enne Eurartesimi võtmist teie või teie lapse poolt

Eurartesimi ei tohi võtta:

- kui teie või teie laps olete toimeainete piperakviintetrafosfaadi või artenimooli või Eurartesimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teil või teie lapsel on raskekujulist tüüpi malaarianakkus, mis on kahjustanud teatavaid elundeid, näiteks aju, kopse või neere;
- kui teil või teie lapsel on südamehäire, näiteks muutused südame rütmis või löögisageduses, või südamehaigus;
- kui mõni teie pereliige (vanemad, vanavanemad, õed või vennad) on surnud äkki südamehäire tagajärjel või on sündinud südamehäirega;
- kui teil või teie lapsel esineb soolade tasemete muutusi organismis (elektrolüütide tasakaaluhäireid);
- kui teie või teie laps võtate muid ravimeid, mis võivad mõjutada südame rütmi, näiteks:
 - kinidiin, disopüramiid, prokaiinamiid, amiodaroon, dofetiliid, ibutiliid, hüdrokinidiin või sotalool;
 - depressiooniravimid, nt amitriptüliin, fluoksetiin ja sertraliin;
 - psüühikahäirete ravimid, nt fenotiasiinid, sertindool, sultopriid, kloorpromasiin, haloperidool, mesoridasiin, pimosiid või tioridasiin;
 - infektsiooniravimid. Nendeks on teatavat tüüpi ravimid bakteriaalsete infektsioonide raviks (makroliidid [nt erütromütsiin või klaritromütsiin] ja fluorokinoloonid [nt moksifloksatsiin ja sparfloksatsiin]) või seeninfektsioonide raviks (sh flukonasool ja

- imidasool), samuti pentamidiin (teatavat tüüpi kopsupõletiku raviks) ja sakvinaviir (HIV raviks);
- antihistamiinid allergiate või põletike raviks, nt terfenadiin, astemisool või misolastiin;
- teatavad maohaiguste ravimid, nt tsisapriid, domperidoon või droperidool;
- muud ravimid, nt vinka-alkaloidid ja arseentrioksiid (teatavate vähivormide raviks), bepridiil (stenokardia raviks), difemaniil (maohäirete raviks), levometadüül ja metadoon (ravimõltuvuse raviks) ja probukool (kõrge kolesteroolitaseme raviks).
- kui teil või teie lapsel on hiljuti (näiteks viimase kuu jooksul) ravitud malaariat teatavate ravimitega või olete võtnud teatavaid ravimeid malaaria ennetamiseks. Need ravimid on muu hulgas meflokiin, halofantriin, lumefantriin, klorokiin või hiniin.

Kui ükskõik milline eeltoodud hoiatus puudutab teid või teie last või kui teil on kahtlusi, öelge seda oma arstile või apteekrile enne Eurartesimi võtmist või manustamist lapsele.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne selle ravimi võtmist pidage nõu arsti või apteekriga:

- kui teil või teie lapsel on maksa- või neeruhäired;
- kui teie või teie lapse malaarianakkuse on põhjustanud muu parasiit peale *Plasmodium falciparum*'i;
- kui teie või teie laps võtate või olete võtnud malaaria raviks muid ravimeid (välja arvatud eespool mainitud);
- kui teil või teie lapsel on raseduse 1. trimester või imetate last (vt allpool);
- kui teie või teie laps olete naissoost, eakas (üle 65 aasta vanune) või oksendate;
- kui teie või teie laps võtate teatavaid teisi ravimeid, mis võivad omada metaboolseid koostoimeid. Näited on loetletud lõigus „Muud ravimid ja Eurartesim“;
- kui malaariainfektsioon tekib pärast ravi Eurartesimiga korduvalt uuesti või ei parane, võib teie arst määrata muu ravimi.

Kui teil on mõne eespool esitatud asjaolu suhtes kahtlusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Rääkige oma arstile, kui teil tekivad pärast ravi järgmised spetsiifilised tõsiste kõrvaltoimete sümptomid: nahakahvatus, üldine nõrkus, peavalu, õhupuudus ja südametegevuse kiirenemine (eelkõige kehalise aktiivsuse korral), segasus, pearinglus või tume uriin (lisateave vt lõik 4).

Lapsed

Alla 6 kuu vanustele või vähem kui 5 kg kaaluvatele imikutele ei tohi seda ravimit anda.

Muud ravimid ja Eurartesim

Teatage oma arstile või apteekrile, kui teie või teie laps kasutate või olete hiljuti kasutanud mingeid muid ravimeid. Teatavad ravimid võivad mõjutada Eurartesimi toimet ning teie arst võib otsustada, et Eurartesimi ei ole sobiv kasutada või et teid või teie last on vaja võimalikke koostoimeid omavate ravimite võtmise ajal täiendavalt kontrollida. Allpool on esitatud mõned näited (kuid neid on rohkem):

- teatavad vere kõrge kolesteroolitaseme ravimid (nt atorvastatiin, lovastatiin, simvastatiin)
- hüpertensiooni ja südamehäirete ravimid (nt diltiaseem, nifedipiin, nitrendipiin, verapamiil, felodipiin, amlodipiin)
- teatavad HIV ravimid (retrovirusvastased ravimid): HIV-proteaasi inhibiitorid (nt atasanaviir, darunaviir, indinaviir, lopinaviir, ritonaviir), mittenukleosiidsed pöördtranskriptaasi inhibiitorid (nt efavirens, nevirapiin)
- teatavad mikroobsete infektsioonide ravimid (nt telitromütsiin, rifampitsiin, dapsoon)
- uinumist soodustavad tabletid: bensodiasepiinid (nt midasolaam, triasolaam, diasepaam, alprasolaam), zaleploon, zolpideem
- ravimid epilepsiahoogude ennetamiseks /raviks: barbituraadid (nt fenobarbitaal), karbamasepiin või fenütoiin
- pärast elundisiirdamist ja autoimmuunsete haiguste raviks kasutatavad ravimid (nt tsüklosporiin, takroliimus)

- suguhormoonid, sealhulgas hormonaalsetes rasestumisvastastes vahendites sisalduvad ravimid (nt gestodeen, progesteron, östradiool), testosteroon
- glükokortikoidid (hüdrokortisoon, deksametasoon)
- omeprasool (kasutatakse maohappe produktsiooniga seotud haiguste raviks)
- paratsetamool (kasutatakse valu ja palaviku raviks)
- teofülliin (kasutatakse bronhide õhuvoolu parandamiseks)
- nefadosoon (kasutatakse depressiooni raviks)
- aprepitant (kasutatakse iivelduse raviks)
- teatavad gaasid (nt enfluraan, halotaan ja isofluraan) üldanesteesia esilekutsumiseks.

Eurartesim koos toidu ja joogiga

Võite võtta Eurartesimi tablette ainult veega.

Võimalike koostoimete tõttu ei tohi Eurartesimi võtta koos greibimahlaga.

Rasedus ja imetamine

Kui teil on raseduse 1. trimester, kui arvate end olevat rase või rasestute või kui imetate last, öelge seda oma arstile. Loomkatsete andmete põhjal on kahtlus, et Eurartesimi kasutamine esimesel kolmel raseduskuul võib kahjustada sündimata last. Seetõttu ei tohi Eurartesimi kasutada raseduse 1. trimestril, kui teie arst saab teile anda alternatiivset ravimit. Kui avastate, et olete rase ühe kuu jooksul alates Eurartesimi kasutamise alustamisest, öelge seda oma arstile. Ravimi kasutamist raseduse 2. ja 3. trimestril kahjuliku toimega sündimata lapsele ei seostatud. Kui Eurartesim sobib rasedale paremini kui teised kombinatsioonravimid, millega on rohkem kogemusi (või sulfadoksiin–pürimetamiin), võib Eurartesimi kasutada raseduse 2. ja 3. trimestril.

Selle ravimi kasutamise ajal ei tohi imetada last, kuna ravim võib erituda rinnapiima ja kanduda edasi lapseni.

Kui te võtate võimalike neuraalsete defektide ennetamiseks folaadilisandeid, võite jätkata nende kasutamist Eurartesimi kasutamise ajal.

Enne ravimi kasutamist raseduse või imetamise ajal pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Pärast Eurartesimi võtmist ja tervenemist võite juhtida autot või kasutada masinaid.

3. Kuidas Eurartesimi kasutada

Võtke Eurartesimi alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Teie või teie laps peate seda ravimit võtma tühja kõhuga. Teie või teie laps peate iga annuse võtma mitte vähem kui 3 tundi pärast viimast söömist ning ei tohi süüa enne 3 tunni möödumist Eurartesimi võtmisest. Vett võite teie või teie laps juua igal ajal.

Kui tablette on raske alla neelata, võite need purustada ja segada veega: segu jooge kohe ära.

Eurartesimi ravikuur kestab kolm järjestikust päeva. Võtke iga päev üks annus. Peate püüdma võtta annuse kõigil kolmel päeval ligikaudu samal ajal.

Ööpäevane annus sõltub patsiendi **kehakaalust**. Arst on määranud vastavalt teie või teie lapse kehakaalule õige annuse järgmiselt:

Kehakaal (kg)	Annus päevas (mg)	Tablettide arv ravikuuris kokku
5 kuni vähem kui 7	Pool 160 mg/20 mg tabletti päevas	1,5 tabletti
7 kuni vähem kui 13	Üks 160 mg/20 mg tablett päevas	3 tabletti
13 kuni vähem kui 24	Üks 320 mg/40 mg tablett päevas	3 tabletti
24 kuni vähem kui 36	Kaks 320 mg/40 mg tabletti päevas	6 tabletti
36 kuni vähem kui 75	Kolm 320 mg/40 mg tabletti päevas	9 tabletti
> 75	Neli 320 mg/40 mg tabletti päevas	12 tabletti

Oksendamine selle ravimi võtmise ajal

Kui see juhtub:

- 30 minuti jooksul pärast Eurartesimi võtmist, tuleb kogu annus uuesti võtta;
- 31–60 minuti pärast, tuleb võtta pool annust uuesti.

Kui teie või teie laps oksendasite välja ka teise annuse, ärge võtke või ärge lapsele andke rohkem annuseid. Pöörduge kohe arsti poole, et saada muud malaariaravi.

Ravimi võtmine malaariainfektsiooni tagasitulemise korral

- Kui teil või teie lapsel tekib uus malaariahoog, võite teha Eurartesimiga teistkordse ravikuuri, kui arst peab seda sobivaks. Ühe aasta jooksul ei tohi teie või teie laps teha rohkem kui kaks ravikuuri. Sel juhul pidage nõu oma arstiga. Teist Eurartesimi ravikuuri ei tohi teie või teie laps teha 2 kuu jooksul pärast esimest ravikuuri.
- Kui teie või teie laps nakatute rohkem kui kaks korda aastas, määrab teie arst alternatiivse ravi.

Kui teie või teie laps võtate Eurartesimi tablette rohkem, kui ette nähtud

Kui teie või teie laps võtate soovitatud annusest rohkem ravimit, öelge seda oma arstile. Arst võib soovitada teie või teie lapse seisundi spetsiaalset jälgimist, sest soovituslikest suuremad annused võivad avaldada soovimatut raskekujulist toimet südamele (vt ka lõik 4).

Kui te unustate või teie laps unustab Eurartesimi võtta

Kui te unustate või teie laps unustab õigel ajal teise annuse Eurartesimi sisse võtta, võtke see niipea kui see teile meenub. Seejärel võtke kolmas, viimane annus ligikaudu 24 tundi pärast teist annust. Kui te unustate või teie laps unustab õigel ajal kolmanda, viimase annuse Eurartesimi sisse võtta, võtke see niipea kui see teile meenub.

Ärge võtke samal päeval üle ühe annuse, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui teie või teie laps lõpetate Eurartesimi võtmise

Ravimi efektiivseks toimimiseks tuleb teil või teie lapsel tablette võtta vastavalt juhiste ja viia 3-päevane ravikuur lõpule. Kui teie või teie laps ei ole võimeline seda tegema, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Enamik kõrvaltoimetest ei ole rasked ning kaovad tavaliselt mõne päeva või nädala möödumisel ravist.

Südame häired

Eurartesimi kasutamisel ja mõne päeva jooksul pärast viimase annuse võtmist võib tekkida mööduv südamehäire, mida nimetatakse QT pikenemiseks. See võib põhjustada eluohtlikke südame rütmihäireid. Täiskasvanutel ja lastel on täheldatud muid südamerütmi häireid, mille sümptomid on

näiteks südametegevuse kiirenemine (tahhükardia) ja tugevad südamelöögid, mis võivad olla kiired või ebaregulaarsed (südamepekslemine). Need kõrvaltoimed on sagedad (võivad esineda kuni 1 inimesel 10st).

Lisaks on täiskasvanutel täheldatud südametegevuse ebakorrapärasust (siinusarütmiaid) või südametegevuse aeglustumist (bradükardia). Neid kõrvaltoimeid esineb aeg-ajalt (võivad esineda kuni 1 inimesel 100st).

Kui te märkate enda või teie lapse südame rütmis muutusi või mingeid sümptomeid (nt südamepekslemist või südame rütmihäireid), pöörduge niipea kui võimalik ja enne järgmise annuse ettenähtud aega arsti poole.

Teie arst võib teie või teie lapse ravi ajal ja pärast viimase annuse manustamist teie või teie lapse südametegevust elektriliselt registreerida (elektrokardiogramm, EKG). Teie arst teatab teile, millal need näidud võetakse.

Vere punaliblede häire

Mõnikord võib pärast malaariaravi saamist tekkida vere punaliblede häire, mida nimetatakse hemolüütiliseks aneemiaks. See seisund võib tekkida hiljem, kuni ühe kuu jooksul pärast Eurartesimi kasutamist (hilistekkeline hemolüütiline aneemia). Enamikul juhtudest taandub aneemia ilma spetsiaalse ravita, kuid mõnikord rasketel juhtudel võib vajalikuks osutuda vereülekanne. Arst teeb regulaarselt vereanalüüse. Kui on kahtlus, et punaliblede vähesust võib põhjustada immuunsüsteem (autoimmuunne hemolüütiline aneemia), võidakse teha ka otsene antiglobuliintest, et teha kindlaks, kas on vaja ravi näiteks kortikosteroididega. Nende kõrvaltoimete esinemissagedus on teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Võtke kohe ühendust arstiga, kui teil või teie lapsel tekib pärast ravi Eurartesimiga üks või mitu järgmistest sümptomitest: nahakahvatus, üldine nõrkus, peavalu, õhupuudus ja südametegevuse kiirenemine, eelkõige kehalise aktiivsuse korral, segasus, pearinglus või tume uriin.

Teised kõrvaltoimed täiskasvanutel

Sage (võivad esineda kuni 1 inimesel 10st):
aneemia, peavalu, palavik, üldine nõrkus.

Aeg-ajalt (võivad esineda kuni 1 inimesel 100st):
gripp, hingamisteede infektsioon, isu vähenemine või kadumine, pearinglus, krampihood, köha, oksendamine, kõhuvalu, kõhulahtisus, iiveldus, maksapõletik või maksa suurenemine, maksarakkude kahjustus, maksafunktsiooni analüüsides kõrvalekalded, kihelus, lihase- või liigesevalu.

Teised kõrvaltoimed lastel

Väga sage (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10st):
gripp, köha, palavik.

Sage (võivad esineda kuni 1 inimesel 10st):
hingamisteede infektsioon, kõrvainfektsioon, aneemia, erinevat tüüpi vererakkude kõrvalekalded (vere valgelibled ja trombotsüüdid), isu halvenemine või kadumine, silmainfektsioon, kõhuvalu, oksendamine, kõhulahtisus, nahapõletik, lööve, üldine nõrkus.

Aeg-ajalt (võivad esineda kuni 1 inimesel 100st):
vere punaliblede kõrvalekalded, trombotsüütide ülemäärane arv, teatavate elundite (nt maksa või põrna) suurenemine, lümfisõlmede turse, krampihood, peavalu, südame ebanormaalsed kahinad (mida teie arst kuuleb stetoskoobiga), ninaverejooksud, eritis ninast, iiveldus, suupõletik, maksapõletik või maksa suurenemine, kollatõbi, maksafunktsiooni vereanalüüsides kõrvalekalded, nahakihehus ja -põletik, liigesevalu.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Eurartesimi säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pakendil pärast EXP (Kõlblik kuni). Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

Hoida originaalpakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

Ärge kasutage seda ravimit, kui te märkate, et blisterpakend on avatud.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Eurartesim sisaldab

Toimeained on piperakviintetrafosfaat ja artenimool.

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 160 mg piperakviintetrafosfaati (tetrahüdraadina) ja 20 mg artenimooli.

Teised koostisosad on:

Tableti sisu: eelželatiniseeritud tärklis, dekstriin, hüpromelloos (E464), naatriumkroskarmelloos, magneesiumstearaat (E572).

Õhuke polümeerikate: hüpromelloos, titaandioksiid (E171), makrogool 400.

Kuidas Eurartesim välja näeb ja pakendi sisu

Eurartesim on valged õhukese polümeerikattega tabletid, reljeefse tähistusega ja murdejoonega keskel.

160 mg/20 mg tablettidel on ühel küljel tähed 'S' ja 'T' ja nende blisterpakendis on 3 tabletti.

Müügiloa hoidja

Alfasigma Sp.A.

Via Ragazzi del '99, n. 5

40133 Bologna

Itaalia

Tel: +39 051 6489602
Faks: +39 051 388689
E-post: regulatorycorporate@alfasigma.com

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

**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 02 69
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: +357 24-638833,
info@isangenpharma.com.cy

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

Alfasigma S.p.A.

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

Тел/Tel/Tlf/Sími/Puh: +39 051 6489602

regulatorycorporate@alfasigma.com

Infoleht on viimati uuendatud kuu AAAA

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Eurartesim 320 mg/40 mg õhukese polümeerikattega tabletid Piperakviintetrafosfaat/artenimool

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Eurartesim ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Eurartesimi võtmist teie või teie lapse poolt
3. Kuidas Eurartesimi võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Eurartesimi säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Eurartesim ja milleks seda kasutatakse

Eurartesim sisaldab toimeainetena piperakviintetrafosfaati ja artenimooli. Seda kasutatakse tüsistusteta malaaria raviks, kui ravimit on sobiv kasutada suukaudselt.

Malaariat põhjustab nakatumine parasiit *Plasmodium*’iga, mis levib nakatunud moskiitode hammustusega. Parasiit *Plasmodium*’it on mitut tüüpi. Eurartesim hävitab parasiit *Plasmodium falciparum*’i.

Ravimit võivad võtta täiskasvanud, noorukid, lapsed ja üle 6 kuu vanused imikud, kelle kehakaal on 5 kilogrammi või rohkem.

2. Mida on vaja teada enne Eurartesimi võtmist teie või teie lapse poolt

Eurartesimi ei tohi võtta:

- kui teie või teie laps olete toimeainete piperakviintetrafosfaadi või artenimooli või Eurartesimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teil või teie lapsel on raskekujulist tüüpi malaarianakkus, mis on kahjustanud teatavaid elundeid, näiteks aju, kopse või neere;
- kui teil või teie lapsel on südamehäire, näiteks muutused südame rütmis või löögisageduses, või südamehaigus;
- kui mõni teie pereliige (vanemad, vanavanemad, õed või vennad) on surnud äkki südamehäire tagajärjel või on sündinud südamehäirega;
- kui teil või teie lapsel esineb soolade tasemete muutusi organismis (elektrolüütide tasakaaluhäireid);
- kui teie või teie laps võtate muid ravimeid, mis võivad mõjutada südame rütmi, näiteks:
 - kinidiin, disopüramiid, prokainamiid, amiodaroon, dofetiliid, ibutiliid, hüdrokinidiin või sotalool;
 - depressiooniravimid, nt amitriptüliin, fluoksetiin ja sertraliin;
 - psüühikahäirete ravimid, nt fenotiasiinid, sertindool, sultopriid, kloorpromasiin, haloperidool, mesoridasiin, pimosiid või tioridasiin;
 - infektsiooniravimid. Nendeks on teatavat tüüpi ravimid bakteriaalsete infektsioonide raviks (makroliidid [nt erütromütsiin või klaritromütsiin] ja fluorokinoloonid [nt moksifloksatsiin ja sparfloksatsiin]) või seeninfektsioonide raviks (sh flukonasool ja

- imidasool), samuti pentamidiin (teatavat tüüpi kopsupõletiku raviks) ja sakvinaviir (HIV raviks);
- antihistamiinid allergiate või põletike raviks, nt terfenadiin, astemisool või misolastiin;
- teatavad maohaiguste ravimid, nt tsisapriid, domperidoon või droperidool;
- muud ravimid, nt vinka-alkaloidid ja arseentrioksiid (teatavate vähivormide raviks), bepridiil (stenokardia raviks), difemaniil (maohäirete raviks), levometadüül ja metadoon (ravimõltuvuse raviks) ja probukool (kõrge kolesteroolitaseme raviks).
- kui teil või teie lapsel on hiljuti (näiteks viimase kuu jooksul) ravitud malaariat teatavate ravimitega või olete võtnud teatavaid ravimeid malaaria ennetamiseks. Need ravimid on muu hulgas meflokiin, halofantriin, lumefantriin, klorokiin või hiniin.

Kui ükskõik milline eeltoodud hoiatus puudutab teid või teie last või kui teil on kahtlusi, öelge seda oma arstile või apteekrile enne Eurartesimi võtmist või manustamist lapsele.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne selle ravimi võtmist pidage nõu arsti või apteekriga:

- kui teil või teie lapsel on maksa- või neeruhäired;
- kui teie või teie lapse malaarianakkuse on põhjustanud muu parasiit peale *Plasmodium falciparum*'i;
- kui teie või teie laps võtate või olete võtnud malaaria raviks muid ravimeid (välja arvatud eespool mainitud);
- kui teil või teie lapsel on raseduse 1. trimester või imetate last (vt allpool);
- kui teie või teie laps olete naissoost, eakas (üle 65 aasta vanune) või oksendate;
- kui teie või teie laps võtate teatavaid teisi ravimeid, mis võivad omada metaboolseid koostoimeid. Näited on loetletud lõigus „Muud ravimid ja Eurartesim“;
- kui malaariainfektsioon tekib pärast ravi Eurartesimiga korduvalt uuesti või ei parane, võib teie arst määrata muu ravimi.

Kui teil on mõne eespool esitatud asjaolu suhtes kahtlusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Rääkige oma arstile, kui teil tekivad pärast ravi järgmised spetsiifilised raskete kõrvaltoimete sümptomid: nahakahvatus, üldine nõrkus, peavalu, õhupuudus ja südametegevuse kiirenemine (eelkõige kehalise aktiivsuse korral), segasus, pearinglus või tume uriin (lisateave vt lõik 4).

Lapsed

Alla 6 kuu vanustele või vähem kui 5 kg kaaluvatele imikutele ei tohi seda ravimit anda.

Muud ravimid ja Eurartesim

Teatage oma arstile või apteekrile, kui teie või teie laps kasutate või olete hiljuti kasutanud mingeid muid ravimeid. Teatavad ravimid võivad mõjutada Eurartesimi toimet ning teie arst võib otsustada, et Eurartesimi ei ole sobiv kasutada või et teid või teie last on vaja võimalikke koostoimeid omavate ravimite võtmise ajal täiendavalt kontrollida. Allpool on esitatud mõned näited (kuid neid on rohkem):

- teatavad vere kõrge kolesteroolitaseme ravimid (nt atorvastatiin, lovastatiin, simvastatiin)
- hüpertensiooni ja südamehäirete ravimid (nt diltiaseem, nifedipiin, nitrendipiin, verapamiil, felodipiin, amlodipiin)
- teatavad HIV ravimid (retrovirusvastased ravimid): HIV-proteaasi inhibiitorid (nt atasanaviir, darunaviir, indinaviir, lopinaviir, ritonaviir), mittenukleosiidsed pöördtranskriptaasi inhibiitorid (nt efavirens, nevirapiin)
- teatavad mikroobsete infektsioonide ravimid (nt telitromütsiin, rifampitsiin, dapsoon)
- uinumist soodustavad tabletid: bensodiasepiinid (nt midasolaam, triasolaam, diasepaam, alprasolaam), zaleploon, zolpideem
- ravimid epilepsiahoogude ennetamiseks /raviks: barbituraadid (nt fenobarbitaal), karbamasepiin või fenütoiin
- pärast elundisiirdamist ja autoimmuunsete haiguste raviks kasutatavad ravimid (nt tsüklosporiin, takroliimus)

- suguhormoonid, sealhulgas hormonaalsetes rasestumisvastastes vahendites sisalduvad ravimid (nt gestodeen, progesteron, östradiool), testosteroon
- glükokortikoidid (hüdrokortisoon, deksametasoon)
- omeprasool (kasutatakse maohappe produktsiooniga seotud haiguste raviks)
- paratsetamool (kasutatakse valu ja palaviku raviks)
- teofülliin (kasutatakse bronhide õhuvoolu parandamiseks)
- nefadosoon (kasutatakse depressiooni raviks)
- aprepitant (kasutatakse iivelduse raviks)
- teatavad gaasid (nt enfluraan, halotaan ja isofluraan) üldanesteesia esilekutsumiseks.

Eurartesim koos toidu ja joogiga

Võite võtta Eurartesimi tablette ainult veega.

Võimalike koostoimete tõttu ei tohi Eurartesimi võtta koos greibimahlaga.

Rasedus ja imetamine

Kui teil on raseduse 1. trimester, kui arvate end olevat rase või rasestute või kui imetate last, öelge seda oma arstile. Loomkatsete andmete põhjal on kahtlus, et Eurartesimi kasutamine esimesel kolmel raseduskuul võib kahjustada sündimata last. Seetõttu ei tohi Eurartesimi kasutada raseduse 1. trimestril, kui teie arst saab teile anda alternatiivset ravimit. Kui avastate, et olete rase ühe kuu jooksul alates Eurartesimi kasutamise alustamisest, öelge seda oma arstile. Ravimi kasutamist raseduse 2. ja 3. trimestril kahjuliku toimega sündimata lapsele ei seostatud. Kui Eurartesim sobib rasedale paremini kui teised kombinatsioonravimid, millega on rohkem kogemusi (või sulfadoksiin-pürimetamiin), võib Eurartesimi kasutada raseduse 2. ja 3. trimestril.

Selle ravimi kasutamise ajal ei tohi imetada last, kuna ravim võib erituda rinnapiima ja kanduda edasi lapseni.

Kui te võtate võimalike neuraaltoru defektide ennetamiseks folaadilisandeid, võite jätkata nende kasutamist Eurartesimi kasutamise ajal.

Enne ravimi kasutamist raseduse või imetamise ajal pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Pärast Eurartesimi võtmist ja tervenemist võite juhtida autot või kasutada masinaid.

3. Kuidas Eurartesimi kasutada

Võtke Eurartesimi alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Teie või teie laps peate seda ravimit võtma tühja kõhuga. Teie või teie laps peate iga annuse võtma mitte vähem kui 3 tundi pärast viimast söömist ning ei tohi süüa enne 3 tunni möödumist Eurartesimi võtmisest. Vett võite teie või teie laps juua igal ajal.

Kui tablette on raske alla neelata, võite need purustada ja segada veega: segu jooge kohe ära.

Eurartesimi ravikuur kestab kolm järjestikust päeva. Võtke iga päev üks annus. Peate püüdma võtta annuse kõigil kolmel päeval ligikaudu samal ajal.

Ööpäevane annus sõltub patsiendi **kehakaalust**. Arst on määranud vastavalt teie või teie lapse kehakaalule õige annuse järgmiselt:

Kehakaal (kg)	Annus päevas (mg)	Tablettide arv ravikuuris kokku
5 kuni vähem kui 7	Pool 160 mg/20 mg tabletti päevas	1,5 tabletti
7 kuni vähem kui 13	Üks 160 mg/20 mg tablett päevas	3 tabletti
13 kuni vähem kui 24	Üks 320 mg/40 mg tablett päevas	3 tabletti
24 kuni vähem kui 36	Kaks 320 mg/40 mg tabletti päevas	6 tabletti
36 kuni vähem kui 75	Kolm 320 mg/40 mg tabletti päevas	9 tabletti
> 75	Neli 320 mg/40 mg tabletti päevas	12 tabletti

Oksendamine selle ravimi võtmise ajal

Kui see juhtub:

- 30 minuti jooksul pärast Eurartesimi võtmist, tuleb kogu annus uuesti võtta;
- 31–60 minuti pärast, tuleb võtta pool annust uuesti.

Kui teie või teie laps oksendasite välja ka teise annuse, ärge võtke või ärge lapsele andke rohkem annuseid. Pöörduge kohe arsti poole, et saada muud malaariaravi.

Ravimi võtmine malaariainfektsiooni tagasitulemise korral

- Kui teil või teie lapsel tekib uus malaariahoog, võite teha Eurartesimiga teistkordse ravikuuri, kui arst peab seda sobivaks. Ühe aasta jooksul ei tohi teie või teie laps teha rohkem kui kaks ravikuuri. Sel juhul pidage nõu oma arstiga. Teist Eurartesimi ravikuuri ei tohi teie või teie laps teha 2 kuu jooksul pärast esimest ravikuuri.
- Kui teie või teie laps nakatute rohkem kui kaks korda aastas, määrab teie arst alternatiivse ravi.

Kui teie või teie laps võtate Eurartesimi tablette rohkem, kui ette nähtud

Kui teie või teie laps võtate soovitatud annusest rohkem ravimit, öelge seda oma arstile. Arst võib soovitada teie või teie lapse seisundi spetsiaalset jälgimist, sest soovituslikest suuremad annused võivad avaldada soovimatut raskekujulist toimet südamele (vt ka lõik 4).

Kui te unustate või teie laps unustab Eurartesimi võtta

Kui te unustate või teie laps unustab õigel ajal teise annuse Eurartesimi sisse võtta, võtke see niipea kui see teile meenub. Seejärel võtke kolmas, viimane annus ligikaudu 24 tundi pärast teist annust. Kui te unustate või teie laps unustab õigel ajal kolmanda, viimase annuse Eurartesimi sisse võtta, võtke see niipea kui see teile meenub.

Ärge võtke samal päeval üle ühe annuse, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui teie või teie laps lõpetate Eurartesimi võtmise

Ravimi efektiivseks toimimiseks tuleb teil või teie lapsel tablette võtta vastavalt juhiste ja viia 3-päevane ravikuur lõpule. Kui teie või teie laps ei ole võimeline seda tegema, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Enamik kõrvaltoimetest ei ole rasked ning kaovad tavaliselt mõne päeva või nädala möödumisel ravist.

Südame häired

Eurartesimi kasutamisel ja mõne päeva jooksul pärast viimase annuse võtmist võib tekkida mööduv südamehäire, mida nimetatakse QT piknemiseks. See võib põhjustada eluohtlikke südame rütmihäireid. Täiskasvanutel ja lastel on täheldatud muid südamerütmi häireid, mille sümptomid on näiteks südametegevuse kiirenemine (tahhükardia) ja tugevad südamelöögid, mis võivad olla kiired või ebaregulaarsed (südamepekslemine). Need kõrvaltoimed on sagedad (võivad esineda kuni 1 inimesel 10st).

Lisaks on täiskasvanutel täheldatud südametegevuse ebakorrapärasust (siinusarütmiaid) või südametegevuse aeglustumist (bradükardia). Neid kõrvaltoimeid esineb aeg-ajalt (võivad esineda kuni 1 inimesel 100st).

Kui te märkate enda või teie lapse südame rütmis muutusi või mingeid sümptomeid (nt südamepekslemist või südame rütmihäireid), pöörduge niipea kui võimalik ja enne järgmise annuse ettenähtud aega arsti poole.

Teie arst võib teie või teie lapse ravi ajal ja pärast viimase annuse manustamist teie või teie lapse südametegevust elektriliselt registreerida (elektrokardiogramm, EKG). Teie arst teatab teile, millal need näidud võetakse.

Vere punaliblede häire

Mõnikord võib pärast malaariaravi saamist tekkida vere punaliblede häire, mida nimetatakse hemolüütiliseks aneemiaks. Võtke kohe ühendust arstiga, kui teil või teie lapsel tekib pärast ravi Eurartesimiga üks või mitu järgmistest sümptomitest: nahakahvatus, üldine nõrkus, peavalu, õhupuudus ja südametegevuse kiirenemine, eelkõige kehalise aktiivsuse korral, segasus, pearinglus või tume uriin. See seisund võib tekkida hiljem, kuni ühe kuu jooksul pärast Eurartesimi kasutamist (hilistekkeline hemolüütiline aneemia). Enamikul juhtudest taandub aneemia ilma spetsiaalse ravita, kuid mõnikord rasketel juhtudel võib vajalikuks osutuda vereülekanne. Arst teeb regulaarselt vereanalüüse. Kui on kahtlus, et punaliblede vähesust võib põhjustada immuunsüsteem (autoimmuunne hemolüütiline aneemia), võidakse teha ka otsene antiglobuliintest, et teha kindlaks, kas on vaja ravi näiteks kortikosteroididega. Nende kõrvaltoimete esinemissagedus on teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Muud kõrvaltoimed täiskasvanutel

Sage (võivad esineda kuni 1 inimesel 10st):
aneemia, peavalu, palavik, üldine nõrkus.

Aeg-ajalt (võivad esineda kuni 1 inimesel 100st):
gripp, hingamisteede infektsioon, isu vähenemine või kadumine, pearinglus, krampihood, köha, oksendamine, kõhuvalu, kõhulahtisus, iiveldus, maksapõletik või maksa suurenemine, maksarakkude kahjustus, maksafunktsiooni analüüsides kõrvalekalded, kihelus, lihase- või liigesevalu.

Muud kõrvaltoimed lastel

Väga sage (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10st):
gripp, köha, palavik.

Sage (võivad esineda kuni 1 inimesel 10st):
hingamisteede infektsioon, kõrvainfektsioon, aneemia, erinevat tüüpi vererakkude kõrvalekalded (vere valgelibled ja trombotsüüdid), isu halvenemine või kadumine, silmainfektsioon, kõhuvalu, oksendamine, kõhulahtisus, nahapõletik, lööve, üldine nõrkus.

Aeg-ajalt (võivad esineda kuni 1 inimesel 100st):
vere punaliblede kõrvalekalded, trombotsüütide ülemäärane arv, teatavate elundite (nt maksa või põrna) suurenemine, lümfisõlmede turse, krampihood, peavalu, südame ebanormaalsed kahinad (mida teie arst kuuleb stetoskoobiga), ninaverejooksud, eritis ninast, iiveldus, suupõletik, maksapõletik või maksa suurenemine, kollatõbi, maksafunktsiooni vereanalüüsides kõrvalekalded, nahakihehus ja -põletik, liigesevalu.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Eurartesimi säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pakendil pärast EXP (Kõlblik kuni). Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

Hoida originaalpakendis. Hoida valguse ja niiskuse eest kaitstult.

Ärge kasutage seda ravimit, kui te märkate, et blisterpakend on avatud.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Eurartesim sisaldab

Toimeained on piperakviintetrafosfaat ja artenimool.

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 320 mg piperakviintetrafosfaati (tetrahüdraadina) ja 40 mg artenimooli.

Teised koostisosad on:

Tableti sisu: eelželatiniseeritud tärklis, dekstriin, hüpromelloos (E464), naatriumkroskarmelloos, magneesiumstearaat (E572).

Õhuke polümeerikate: hüpromelloos, titaandioksiid (E171), makrogool 400.

Kuidas Eurartesim välja näeb ja pakendi sisu

Eurartesim on valged õhukese polümeerikattega tabletid, reljeefse tähistusega ja murdejoonega keskel.

320 mg/40 mg tablettidel on ühel küljel kaks tähte 'σ' ja nende blisterpakendis on 3, 6, 9, 12, 270 või 300 tabletti.

Müügiloa hoidja

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

Tel: +39 051 6489602

Faks: +39 051 388689

E-post: regulatorycorporate@alfasigma.com

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

**België/Belgique/Belgien,
Luxembourg/Luxemburg**
Alfasigma/ Belgium sprl/bvba
Tel: +32 (0)2 420 93 16
eurartestim.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 02 69
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: +357 24-638833,
info@isangenpharma.com.cy

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

Alfasigma S.p.A.

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

Тел/Tel/Tlf/Sími/Puh:

+39 051 6489602

regulatorycorporate@alfasigma.com

Infoleht on viimati uuendatud kuu AAAA

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

IV LISA

TEADUSLIKUD JÄRELDUSED JA MÜÜGILUBADE TINGIMUSTE MUUTMISE ALUSED

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet artenimooli/piperakviintetrafosfaadi perioodilise ohutusaruande (perioodiliste ohutusaruannete) kohta, on inimravimite komitee teaduslikud järeldused järgmised:

Võttes arvesse täiskasvanute kohta saadud spontaansetest teatistest saadaval olevaid andmeid, sealhulgas mõnel juhul lähedase ajalise seose ja ravimi kasutamise lõpetamisel kõrvaltoime kadumise kohta, peab ravimiohutuse riskihindamise komitee artenimooli/piperakviintetrafosfaadi põhjuslikku seost maksarakkude kahjustusega vähemalt piisavalt võimalikuks. Ravimiohutuse riskihindamise komitee pidas vajalikuks teha artenimooli/piperakviintetrafosfaati sisaldavate ravimite ravimiteabes sellekohased muudatused.

Inimravimite komitee nõustub ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslike järeldustega.

Müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Artenimooli/piperakviintetrafosfaadi kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite komitee arvamisel, et artenimooli/piperakviintetrafosfaati sisaldava(te) ravimpreparaadi (ravimpreparaatide) kasu/riski suhe ei muutu, kui ravimiteabes tehakse soovitatud muudatused.

Inimravimite komitee soovib muuta müügiloa (müügilubade) tingimusi.