

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Eurartesim 160 mg/20 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

160 mg piperakin-tetrafoszfátot (tetrahidrát formájában; PQP) és 20 mg artenimolt tartalmaz filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta).

Fehér, hosszúkás, bikonvex filmtabletta (mérete 11,5 × 5,5 mm/vastagsága 4,4 mm) törővonallal, és egyik oldalán az „S” és „T” betűkkel jelölve.

A tabletta egyenlő adagokra osztható.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az Eurartesim felnőttek, serdülők, gyermekek, valamint 6 hónapos vagy idősebb és legalább 5 kg testtömegű csecsemők *Plasmodium falciparum* okozta szövődménymentes maláriájának kezelésére javallott.

Figyelembe kell venni az antimaláriás gyógyszerek megfelelő alkalmazására vonatkozó hivatalos útmutatót, valamint az artenimol-/piperakin-rezisztenciának a fertőzés földrajzi régiójára vonatkozó prevalenciaadatait (lásd 4.4 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Az Eurartesim-et három egymást követő napon át kell alkalmazni, minden nap ugyanabban az időben, összesen három dózist kell bevenni.

Az adagolást a testtömeg alapján kell meghatározni, amint az alábbi táblázat mutatja.

Testtömeg (kg)	Napi dózis (mg)		A tabletta hatáserőssége és a tabletták száma dózisonként
	PQP	Artenimol	
5-től <7-ig	80	10	½×160 mg / 20 mg-os tabletta
7-től <13-ig	160	20	1×160 mg / 20 mg-os tabletta
13-től <24-ig	320	40	1×320 mg / 40 mg-os tabletta
24-től <36-ig	640	80	2×320 mg / 40 mg-os tabletta
36-től <75-ig	960	120	3×320 mg / 40 mg-os tabletta
>75*	1280	160	4×320 mg / 40 mg-os tabletta

* lásd 5.1 pont

Ha a beteg az Eurartesim bevétele után 30 percen belül hány, a teljes dózist újra be kell vennie; ha a beteg 30–60 percen belül hány, akkor a dózis felét kell újra bevennie. Az ismételt Eurartesim-dózis

bevételét egynél többször nem szabad megkísérelni. Ha a második dózist is kihányja a beteg, más antimaláriás kezelést kell kezdeni.

Ha kimaradt egy dózis, be kell venni, amint ezt észlelik, és ezután folytatni kell a gyógyszer szedését a javasolt módon, amíg a teljes kúra be nem fejeződik.

A gyógyszerből további kúrák alkalmazására vonatkozóan nincs adat.

12 hónapos időszakon belül nem adható kettőnél több Eurartesim-kúra (lásd 4.4 és 5.3 pont).

A második Eurartesim-kúra nem adható az első után 2 hónapon belül a piperakin hosszú eliminációs felezési ideje miatt (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Különleges betegcsoportok

Idősek

Az Eurartesim-mel végzett klinikai vizsgálatokba 65 éves és idősebb betegeket nem vontak be, ezért nincs az adagolásra vonatkozó javaslat. A korral járó máj- és vesefunkció-csökkenés, valamint a szívbetegségek lehetőségét figyelembe véve (lásd 4.3 és 4.4 pont), a készítmény idősebb betegeknek történő adásakor óvatosság szükséges.

Máj- és vesekárosodás

Az Eurartesim-et közepesen súlyos vagy súlyos vese- vagy májelégtelenségben nem értékelték. Az Eurartesim ilyen betegeknek történő adásakor ezért elővigyázatosság szükséges (lásd 4.4 pont).

Gyermekek

Az Eurartesim biztonságosságát és hatásosságát 6 hónaposnál fiatalabb csecsemők és 5 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek esetében nem igazolták. Ezekre a gyermekgyógyászati alcsoportokra vonatkozóan nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

Az Eurartesim-et szájon át kell bevenni vízzel, az étkezések között.
Mindegyik dózist legalább 3 órával az utolsó étkezés után kell bevenni.
A dózis bevételét követő 3 órán belül nem szabad enni.

Azon betegek számára, akik a tablettát nem tudják lenyelni (például csecsemők és kisgyermekek), az Eurartesim porrá törhető, és vízzel keverhető. Elkészítése után a keveréket azonnal fel kell használni.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagaival vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni ismert túlérzékenység.
- A WHO definíciója szerinti súlyos malária.
- Hirtelen halál vagy veleszületetten megnyúlt QTc-intervallum a családi anamnézisben.
- Ismert veleszületetten megnyúlt QTc-intervallum vagy a QTc-intervallum megnyúlásával járó bármilyen klinikai állapot.
- Tüneteket okozó szívritmuszavarok az anamnézisben vagy klinikailag jelentős bradycardia.
- Szívritmuszavarra hajlamosító bármilyen cardialis állapot, például súlyos hypertonia, bal kamra hypertrophia (beleértve a hypertrophiás cardiomyopathiát) vagy csökkent bal kamrai ejekciós frakcióval járó pangásos szívelégtelenség.
- Az elektrolitháztartás zavarai, főként hypokalaemia, hypocalcaemia vagy hypomagnesaemia.

- Olyan gyógyszerek szedése, amelyekről ismert, hogy megnyújtják a QTc-intervallumot. Ezek közé (nem kizárólagosan) a következő gyógyszerek tartoznak:
 - antiaritmiás szerek (például amiodaron, dizopiramid, dofetilid, ibutilid, prokainamid, kinidin, hidrokinidin, szotalol),
 - neuroleptikumok (például fenotiazinek, szertindol, szultoprid, klórpromazin, haloperidol, mezoridazin, pimozyd vagy tioridazin), antidepresszív gyógyszerek.
 - bizonyos antimikrobiális gyógyszerek, köztük a következő gyógyszer csoportokba tartozó gyógyszerek:
 - makrolidek (például eritromicin és klaritromicin),
 - fluorokinolonok (például moxifloxacin, sparfloxacin),
 - imidazol és triazol antifungális gyógyszerek,
 - valamint a pentamidin és a szakvinavir is.
 - bizonyos, szedatív hatással nem rendelkező antihisztaminok (például terfenadin, asztemizol, mizolasztin),
 - ciszaprid, droperidol, domperidon, bepridil, difemanil, probukol, levometadil, metadon, vinka alkaloidák, arzén-trioxid.
- A közelmúltban végzett kezelés a QTc-intervallumot ismerten megnyújtó gyógyszerekkel, amelyek az Eurartesim alkalmazásának megkezdésekor még jelen lehetnek a keringésben (például meflokin, halofantrin, lumefantrin, klorokin, kinin és egyéb antimaláriás gyógyszerek), figyelembe véve ezek eliminációs felezési idejét.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Az Eurartesim nem alkalmazható súlyos falciparum malária kezelésére (lásd 4.3 pont), valamint – a nem kielégítő adatok miatt – *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae* vagy *Plasmodium ovale* okozta malária kezelésére sem alkalmazható.

Amennyiben a kezelés sikertelensége vagy új maláriafertőzés miatt egyéb malária elleni szer indítására kerül sor, figyelembe kell venni a piperakin hosszú felezési idejét (körülbelül 22 nap) (lásd alább, valamint 4.3 és 4.5 pont).

A piperakin a CYP3A4 enyhe inhibitora. Fokozott óvatosság szükséges, amennyiben az Eurartesim-et a CYP3A4 gátlásának, indukciójának vagy a CYP3A4-ért történő kompetíciónak különféle mintázatait mutató gyógyszerekkel kombinálják, mert bizonyos gyógyszerek terápiás és/vagy toxikus hatásai megváltozhatnak.

A piperakin a CYP3A4-nek is szubsztrátja. A CYP3A4 erős inhibitoraival történő együttadás során a piperakin plazmakoncentrációinak közepes mértékű (<2-szeres) emelkedését figyelték meg, ami a QTc-intervallum megnyúlására gyakorolt hatás potenciális felerősödését eredményezi (lásd 4.5 pont).

A piperakin-expozíció a CYP3A4 enyhe vagy közepesen erős inhibitoraival (például orális fogamzásgátlókkal) együtt történő alkalmazás során is emelkedhet. Ezért óvatosság szükséges, amikor az Eurartesim-et bármilyen CYP3A4-inhibitorral együtt alkalmazzák, és megfontolandó az EKG monitorozása.

A piperakin ismételt adagolására vonatkozó farmakokinetikai adatok hiánya miatt az Eurartesim-kezelés megkezdése (vagyis az első dózis) után nem javasolt semmilyen erős CYP3A4-inhibitor alkalmazása (lásd 4.5 és 5.2 pont).

Az Eurartesim nem alkalmazható a terhesség 1. trimesztere alatt, ha más megfelelő és hatásos malária elleni gyógyszer rendelkezésre áll (lásd 4.6 pont).

Karcinogenitási vizsgálati adatok hiányában, valamint az emberen végzett ismételt kezelési kúrákra vonatkozó klinikai tapasztalatok hiánya miatt 12 hónapos időszakon belül kettőnél több Eurartesim-kúra nem adható (lásd 4.2 és 5.3 pontok).

A szív repolarizációjára gyakorolt hatások

Az Eurartesim-mel végzett klinikai vizsgálatok során korlátozott számú EKG-vizsgálat készült a kezelés alatt. Ezek azt mutatták, hogy a QTc-intervallum megnyúlása gyakrabban és nagyobb mértékben fordult elő Eurartesim-kezelés mellett, mint az összehasonlító gyógyszerek esetében (az összehasonlító gyógyszerekre vonatkozó részleteket illetően lásd az 5.1 pontot). A klinikai vizsgálatok során tapasztalt, szívet érintő nemkívánatos események elemzése azt mutatta, hogy az Eurartesim-mel kezelt betegeknél gyakrabban számoltak be ilyenekről, mint a malária elleni összehasonlító gyógyszerekkel kezeltéknél (lásd 4.8 pont). Az Eurartesim harmadik dózisa előtt a két III. fázisú vizsgálat egyikében 767 beteg közül 3 beteg (0,4%) esetében jelentettek 500 ms-nál magasabb QTcF-értéket, ezzel szemben az összehasonlító csoportban egy ilyen eset sem fordult elő.

Az Eurartesim-nek a QTc-intervallum megnyúlására gyakorolt hatását egészséges önkéntesek párhuzamos csoportjaiban vizsgálták, akik az egyes dózisokat magas (~1000 kcal) vagy alacsony (~400 kcal) zsír-/kalóriatartalmú étkezésekkel együtt, vagy éhgyomorra vették be. A placebohoz képest az Eurartesim adását követő maximális átlagos QTcF-intervallumnövekedés az adagolás harmadik napján 45,2, 35,5, illetve 21,0 ms volt a vonatkozó adagolási feltételek mellett. Az éhgyomri állapot mellett megfigyelt QTcF-intervallumnyúlás az utolsó dózis 3. napon történt bevétele után 4–11 órán át tartott. A QTcF átlagos megnyúlása 24 óra elteltével a placebohoz képest 11,8 ms-ra, 48 óra elteltével pedig 7,5 ms-ra csökkent. A gyógyszert éhgyomorra bevévő egészséges vizsgálati alanyok közül senki nem mutatott 480 ms-nál hosszabb QTcF-intervallumot, vagy a vizsgálat kezdetéhez képest 60 ms-ot meghaladó növekedést. A 480 ms-ot meghaladó QTcF-intervallumértékkel rendelkező vizsgálati alanyok száma 3/64 volt azok között, akik a dózist alacsony zsírtartalmú étkezés után kapták, míg azoknál, akik magas zsírtartalmú étkezés után kapták, 10/64 alany esetében volt a QTcF-intervallum értéke ezen határérték felett. A QTcF-intervallum értéke egyik éttrend mellett, egyik alanyánál sem volt 500 ms felett.

Az Eurartesim-kezelés során a lehető leghamarabb EKG-vizsgálatot kell végezni és rendszeresen ellenőrizni kell az EKG-t azoknál a betegeknél, akiknél a QTc-intervallum megnyúlása mellett nagyobb lehet az arrhythmia kialakulásának kockázata (lásd alább).

Amennyiben klinikailag indokolt, megfontolandó EKG-vizsgálat végzése minden betegnél a három napi dózis közül az utolsó bevétele előtt, valamint az utolsó dózist követő körülbelül 4–6 órával, mivel a QTc-intervallum megnyúlásának kockázata ebben az időszakban lehet a legnagyobb (lásd 5.2 pont). Az 500 ms-ot meghaladó QTc-intervallumok a potenciálisan életet veszélyeztető kamrai tachyarrhythmia kifejezett kockázatával járnak. Ezért a következő 24–48 órában az EKG ellenőrzése szükséges azoknál a betegeknél, akiknél ilyen mértékű meghosszabbodást tapasztaltak. Ezek a betegek nem kaphatnak újabb dózist az Eurartesim-ből, és esetükben más malária elleni kezelést kell kezdeni.

Felnőtt férfiakhoz képest a nő- és az idős betegeknél hosszabb a QTc-intervallum. Ezért ezek a betegek érzékenyebbek lehetnek a QTc-intervallumot megnyújtó gyógyszerek, például az Eurartesim hatásaival szemben, tehát esetükben fokozott óvatosság szükséges.

Késői haemolyticus anaemia

Intravénás artesunát és orális artemizinin alapú kombinációs kezelés (*artemisinin-based combination treatment*, ACT) (ideértve az Eurartesim-et is) alkalmazása után akár egy hónappal is megfigyelték késői haemolyticus anaemia előfordulását, ami néha elég súlyos volt ahhoz, hogy transzfúziót tegyen szükségessé. A kockázati tényezők közé tartozik a fiatal életkor (5 évesnél fiatalabb gyermekek) és az iv. artesunáttal végzett korábbi kezelés.

Fel kell hívni a betegek és gondozóik figyelmét, hogy a kezelést követő haemolysis okozta jelek és tünetek – például sápadtság, sárgaság, sötét színű vizelet, láz, fáradékonyság, légszomj, szédülés és zavartság – előfordulására oda kell figyelni.

Továbbá, mivel az Eurartesim alkalmazását követően késleltetett haemolyticus anaemiában szenvedő betegek egy alcsoportja autoimmun haemolyticus anaemiára utaló jeleket mutatott, fontolóra kell venni direkt antiglobulin-vizsgálat elvégzését annak meghatározására, hogy szükséges-e kezelés, például kortikoszteroidokkal.

Gyermekek és serdülők

Fokozott óvatosság ajánlott kisgyermekeknél hányás esetén, mert valószínű az elektrolitzavarok kialakulása. Ezek fokozhatják az Eurartesim-nek a QTc-intervallum megnyúlását okozó hatását (lásd 4.3 pont).

Máj- és vesekárosodás

A piperakint nem értékelték közepes vagy súlyos fokú vese- vagy májkárosodásban szenvedő betegek esetében (lásd 4.2 pont). Mivel ezeknél a betegeknél a piperakin magasabb plazmakoncentrációt érhet el, fokozott óvatosság szükséges, amennyiben az Eurartesim-et sárgaságban és/vagy közepes vagy súlyos fokú vese-, illetve májkárosodásban szenvedő betegeknek adják, és az EKG, valamint a szérumkáliumszint ellenőrzése javasolt.

A gyógyszerrezisztencia földrajzi eltérései

A *P. falciparum* rezisztenciája a földrajzi régiótól függően eltérő lehet. Különösen Délkelet-Ázsiában számoltak be a *P. falciparum* fokozott artemizinin- és/vagy piperakin-rezisztenciájáról. Amennyiben egy artemimollal/piperakinnel kezelt betegnél a maláriafertőzés bizonyítottan vagy feltehetően kiújul, a beteget más antimaláriás szerrel kell kezelni.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

A QTc-intervallumra gyakorolt additív hatáshoz vezető farmakodinámiás kölcsönhatások kockázata miatt az Eurartesim ellenjavallt olyan betegeknél, akik már szednek a QTc-intervallumot ismerten megnyújtó gyógyszereket (lásd 4.3 és 4.4 pont).

Korlátozott számú gyógyszer-gyógyszer farmakokinetikai interakciós vizsgálatot végeztek az Eurartesim-mel egészséges felnőtt vizsgálati alanyoknál. A gyógyszer-gyógyszer interakciók előfordulásának felmérése tehát mind *in vivo*, mind *in vitro* vizsgálatokon alapul.

Az Eurartesim hatása az együtt adott gyógyszerekre

A piperakint a CYP3A4 metabolizálja, és inhibitora a CYP3A4 enzimnek. Egészséges felnőtt vizsgálati alanyoknál orális Eurartesim és 7,5 mg orális midazolám – egy CYP3A4-tesztsubstrát – egyidejű alkalmazása a midazolám és metabolitjainak expozíciójában bekövetkezett csekély mértékű (≤ 2 -szeres) emelkedéshez vezetett. Ez a gátló hatás az Eurartesim utolsó alkalmazását követő egy héttel már nem volt észlelhető. Ezért különösen oda kell figyelni, ha szűk terápiás indexszel rendelkező gyógyszereket (például antiretrovirális gyógyszereket és ciklosporint) adnak együtt az Eurartesim-mel.

In vitro adatok alapján a piperakin a CYP2C19 általi kismértékű metabolizáción megy keresztül, és inhibitora is ennek az enzimnek. Fennáll a lehetősége, hogy az enzim egyéb szubsztrátjai, például az omeprazol esetében csökken a metabolizmus sebessége, ennek következtében emelkedik plazmakoncentrációjuk, ezáltal fokozódik a toxicitásuk.

A piperakin a CYP2E1 szubsztrátjai esetében fokozhatja a metabolizmus sebességét, ezáltal e szubsztrátok, például a paracetamol vagy teofillin és az enflurán, halotán és izoflurán altatógázok plazmakoncentrációjának csökkenését eredményezi. Ennek a gyógyszerkölcsönhatásnak az együtt adott gyógyszerek hatásosságának csökkenése lehet a fő következménye.

Az artenimol adása a CYP1A2 aktivitásának kismértékű csökkenését eredményezheti. Ezért óvatosság javasolt, amennyiben az Eurartesim-et ezen az enzimen keresztül metabolizálódó, szűk terápiás indexszel rendelkező gyógyszerekkel, például teofillinnel adják együtt. Az artenimol utolsó bevétele utáni 24 órán túl már nem valószínű semmilyen hatás fennmaradása.

Az együtt adott gyógyszerek hatása az Eurartesim-re

A piperakint *in vitro* a CYP3A4 metabolizálja. Egészséges felnőtt vizsgálati alanyoknál orális klaritromicin (erős CYP3A4-tesztinhibitor) egyszeri dózisának és orális Eurartesim egyszeri dózisának egyidejű alkalmazása a piperakin-expozíció csekély mértékű (≤ 2 -szeres) emelkedéshez vezetett. Ez a növekedés az antimaláriás szerek expozíciójában a QTc-intervallum megnyúlására gyakorolt hatás fokozódását eredményezheti (lásd 4.4 pont). Ezért különös óvatosság szükséges, ha az Eurartesim-et a CYP3A4 erős inhibitorait (például bizonyos HIV-proteázgátlók [atazanavir, darunavir, indinavir, lopinavir, ritonavir] vagy verapamil) már szedő betegeknél alkalmazzák, és a piperakin magasabb plazmakoncentrációjának kockázata miatt az EKG ellenőrzése megfontolandó (lásd 4.4 pont).

Az enziminduktor gyógyszerek, például a rifampicin, karbamazepin, fenitoin, fenobarbitál, közönséges orbáncfű (*Hypericum perforatum*) nagy valószínűséggel vezetnek csökkent piperakin-plazmakoncentrációkhoz. Az artenimol-koncentráció szintén csökkent lehet.

Efavirenz egyidejű alkalmazása esetén a piperakin plazmakoncentrációja 43%-kal csökkent. A piperakin és/vagy az artenimol alacsony plazmakoncentrációja a kezelés elégtelenségét okozhatja. Ezért ilyen gyógyszerekkel nem javasolt az egyidejű kezelés.

Gyermekek és serdülők

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek. Gyermekek és serdülők esetében az interakciók mértéke nem ismert. A felnőttekre vonatkozóan fentebb említett interakciókat, valamint a 4.4 pontban szereplő figyelmeztetéseket gyermekek és serdülők esetében is figyelembe kell venni.

Orális fogamzásgátlók

Egészséges nőknél orális fogamzásgátlók és Eurartesim együttadásakor az Eurartesim csak minimális hatást gyakorolt az ösztrogén/progesztin-kombinációt tartalmazó orális fogamzásgátló kezelésre, körülbelül 28%-kal növelve az etinilösztadiol felszívódási sebességét (a C_{max} mértani átlagában kifejezve), de nem idézve elő jelentős változást az etinilösztadiol- és levonorgesztrel-expozícióban, valamint nem befolyásolva a fogamzásgátló hatást, amint azt a folliculus stimuláló hormon (FSH), a lutenizáló hormon (LH) és a progeszteron Eurartesim adása nélkül és amellettt végzett orális fogamzásgátló kezelés után mért hasonló plazmakoncentrációi alapján igazolták.

Kölcsönhatás ételekkel

A piperakin felszívódása fokozódik zsíros étel jelenlétében (lásd 4.4 és 5.2 pont), ami a QTc-intervallumra gyakorolt hatását növelheti. Ezért az Eurartesim-et étkezések között, kizárólag vízzel kell bevenni, a 4.2 pontban leírtaknak megfelelően. Az Eurartesim-et nem szabad grépfrútlével bevenni, mivel ez nagy valószínűséggel vezet emelkedett piperakin-plazmakoncentrációkhoz.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Az artenimol/piperakin terhesség 1. trimesztere alatti alkalmazása tekintetében csak korlátozott mennyiségű információ (n=3) áll rendelkezésre.

Állatokra vonatkozó adatok alapján az Eurartesim feltételezhetően súlyos születési rendellenességeket okoz, ha a terhesség első trimeszterében adják (lásd 4.4 és 5.3 pont). Artemizinin-származékokkal végzett reprodukciós vizsgálatok fokozottabb teratogén kockázatot mutattak a koraterhesség időszakában (lásd 5.3 pont). A piperakin patkányban és nyúlban nem volt teratogén hatása.

Ezért az Eurartesim nem alkalmazható a terhesség 1. trimesztere alatt, ha egyéb megfelelő és hatásos malária elleni gyógyszerek rendelkezésre állnak (lásd 4.4 pont).

Az artenimol/piperakin terhesség 2. és 3. trimesztere alatti alkalmazásából származó nagy mennyiségű adat (több, mint 3000 terhességi vizsgálati eredmény) nem igazolt fötotoxikus hatást. Patkányokkal végzett perinatalis és postnatalis vizsgálatokban a piperakin alkalmazása szülési szövődményekkel

járt. Mindazonáltal, a neonatalis fejlődést sem az *in utero*, sem a szoptatás útján történő expozíció nem hátráltatta (lásd 5.3 pont).

Következésképpen, amennyiben az Eurartesim megfelelőbb a terhes nő számára, mint az egyéb artemizinin alapú kombinációs terápiák (vagy a szulfadoxin-pirimetamin), amelyek alkalmazásával kapcsolatban több tapasztalat áll rendelkezésre, az Eurartesim alkalmazható a 2. és a 3. trimeszterben.

Szoptatás

Állatkísérletes adatok arra utalnak, hogy a piperakin kiválasztódik az anyatejbe, emberre vonatkozó adatok azonban nem állnak rendelkezésre. Eurartesim-et szedő nők nem szoptathatnak a kezelés alatt.

Termékenység

A piperakin termékenységre gyakorolt hatásaira vonatkozóan nincsenek konkrét adatok, mindazonáltal a klinikai alkalmazás során ezidáig nem jelentettek káros hatást. Továbbá az állatkísérletes adatok azt bizonyítják, hogy az artemimol nem befolyásolja a termékenységet sem a nőstények, sem a hím egyedekben.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Klinikai vizsgálatok során a nemkívánatos eseményekre vonatkozóan gyűjtött adatok alapján az Eurartesim nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket, ha a beteg már meggyógyult az akut fertőzésből.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Az Eurartesim biztonságosságát két nyílt elrendezésű, III. fázisú vizsgálat során értékelték 1239 gyermekkorú beteg (18 éves korig) és 566 felnőtt (18 év feletti) beteg bevonásával.

Egy randomizált vizsgálatban, melynek során 767, *P. falciparum* okozta szövődménymentes maláriában szenvedő felnőtt és gyermek kapott Eurartesim-et, a vizsgálati alanyok 25%-ánál ítélték úgy, hogy gyógyszer mellékhatást tapasztalt. A gyógyszer mellékhatások egyetlen típusa sem fordult elő 5%-os vagy magasabb incidenciával. A legalább 1,0%-os incidenciával megfigyelt leggyakoribb gyógyszer mellékhatások a következők voltak: fejfájás (3,9%), a QTc-intervallum megnyúlása az elektrokardiogrammon (3,4%), *P. falciparum*-fertőzés (3,0%), anaemia (2,8%), eosinophilia (1,7%), csökkent haemoglobin (1,7%), sinus tachycardia (1,7%), gyengeség (1,6%), [csökkent] haematocrit (1,6%), láz (1,5%), csökkent vörösvértestszám (1,4%). A vizsgálatban összesen 6 alanynál (0,8%) jelentkezett súlyos gyógyszer mellékhatás.

Egy második randomizált vizsgálatban 1038, 6 hónap és 5 év közötti korú gyermek kapott Eurartesim-et, és 71%-uknál ítélték úgy, hogy gyógyszer mellékhatás lépett fel. A következő gyógyszer mellékhatások fordultak elő legalább 5,0%-os incidenciával: köhögés (32%), láz (22,4%), influenza (16,0%), *P. falciparum*-fertőzés (14,1%), hasmenés (9,4%), hányás (5,5%) és étvágytalanság (5,2%). A vizsgálatban összesen 15 alanynál (1,5%) jelentkezett súlyos gyógyszer mellékhatás.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az alábbi táblázatokban a gyógyszer mellékhatások szervrendszeri kategóriánként kerültek felsorolásra, és gyakoriság szerint lettek oszlopokba rendezve. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra, az alábbi kategóriák alkalmazásával: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$) vagy nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az e pontban szereplő táblázat csak felnőtt betegekre vonatkozik. A gyermekgyógyászati betegekre vonatkozó hasonló táblázat alább, a vonatkozó pontban található.

A gyógyszer mellékhatások előfordulási gyakorisága az Eurartesim-mel végzett klinikai vizsgálatokban részt vevő felnőtt betegeknél és a forgalomba hozatal követően gyűjtött adatok alapján:

Szervrendszeri kategória	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Nem ismert
Fertőző betegségek és parazitafertőzések		<i>P. falciparum</i> -fertőzés	Légúti fertőzés Influenza	
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek		Anaemia		Autoimmun haemolyticus anaemia, késleltetett haemolyticus anaemia
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek			Étvágytalanság	
Idegrendszeri betegségek és tünetek		Fejfájás	Görcsroham Szédülés	
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		Megnyúlt QTc-intervallum Tachycardia	Ingerületvezetési zavarok a szívben Sinus arrhythmia Bradycardia	
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek			Köhögés	
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek			Hányás Hasmenés Hányinger Hasi fájdalom	
Máj- és epebetegségek, illetve -tünetek			Hepatitis Hepatocellularis károsodás Hepatomegalia Kóros májfunkciós értékek	
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei			Pruritus	
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei			Arthralgia Myalgia	
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók		Gyengeség Láz		

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Az Eurartesim-mel kapcsolatban regisztrált gyógyszer mellékhatások súlyosságukat tekintve általában enyhék voltak, és többségük nem volt súlyos. A köhögés, láz, fejfájás, *P. falciparum*-fertőzés, anaemia, gyengeség, étvágytalanság és a vérképben megfigyelt változások megfelelnek az akut maláriában szenvedő betegeknél várt reakcióknak. A QTc-intervallum megnyúlására gyakorolt hatást a 2. napon figyelték meg, és a 7. napra (ez volt a következő EKG-vizsgálat időpontja) elmúlt.

Gyermekek és serdülők

A gyermekek és serdülők esetében előforduló gyógyszer mellékhatások gyakoriságának táblázatos áttekintése az alábbiakban olvasható. A gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó tapasztalat nagyrészt 6 hónap és 5 év közötti életkorú afrikai gyermekek kezeléséből származik.

A gyógyszer mellékhatások előfordulási gyakorisága az Eurartesim-mel végzett klinikai vizsgálatokban részt vevő gyermek- és serdülő korú betegeknél, és a forgalomba hozatal követő adatok alapján:

Szervrendszeri kategória	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Nem ismert
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Influenza <i>P. falciparum</i> -fertőzés	Légúti fertőzés Fülfertőzés		
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek		Thrombocytopenia Leukopenia/neutropenia Leukocytosis (máshová nem osztályozott) Anaemia	Thrombocythaemia Splenomegalia Lymphadenopathia Hypochromasia	Autoimmun haemolyticus anaemia, késleltetett haemolyticus anaemia
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek		Étvágytalanság		
Idegrendszeri betegségek és tünetek			Görcsroham Fejfájás	
Szembetegségek és szemészeti tünetek		Conjunctivitis		
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		Megnyúlt QT/QTc-intervallum Szabálytalan szívritmus	Ingerületvezetési zavarok a szívben Szívdörej	
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Köhögés		Rhinorrhoea Epistaxis	
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek		Hányás Hasmenés Hasi fájdalom	Stomatitis Hányinger	

Szervrendszeri kategória	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Nem ismert
Máj- és epebetegségek, illetve -tünetek			Hepatitis Hepatomegalia Kóros májfunkciós értékek Icterus	
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei		Dermatitis Bőrkíütés	Acanthosis Pruritus	
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei			Arthralgia	
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Láz	Gyengeségérzés		

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat-profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Klinikai vizsgálatok során kilenc beteg kapta az Eurartesim javasolt kumulatív dózisának kétszeresét. E betegek biztonságossági profilja nem különbözött azokétól, akik a javasolt dózist kapták, és egy beteg sem számolt be súlyos nemkívánatos eseményről.

Túlادagolás gyanúja esetén tüneti és támogató kezelést kell alkalmazni szükség szerint, beleértve az EKG ellenőrzését a QTc-intervallum megnyúlásának lehetősége miatt (lásd 4.4 pont).

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Protozoon elleni szerek, malária elleni szerek, artemizinin és származékai, kombinációk, ATC-kód: P01BF05

Farmakodinámiás hatások

Az artemimol nagy koncentrációt tud elérni a parazitákkal fertőzött erythrocytáknban. Antimaláriás hatásához vélhetően elengedhetetlen az endoperoxid-hídja, amely a paraziták membránrendszerének szabadgyökök általi károsítását okozza, beleértve:

- a *falciparum* kórokozó szarkoplazmás-endoplazmás retikulumában a kalcium-ATP-áz gátlását,
- a mitokondriális elektrontranszport megzavarását,
- a parazita transzportfehérjéinek megzavarását,
- a parazitában a mitokondriumok működésének akadályozását.

A piperakin pontos hatásmechanizmusa nem ismert, de valószínűleg hasonló a közeli szerkezeti analóg klorokinéhoz. A klorokin a maláriát okozó parazitában (a beteg hemoglobinjából származó) toxikus hemhez kötődik, megakadályozva ezzel a polimerizációs lépés útján történő detoxifikációját.

A piperakin egy biszkinolin, és ez a gyógyszer-csoport jó antimaláriás aktivitást mutat a klorokinnal szemben rezisztens *Plasmodium* törzsek ellen *in vitro*. A terjedelmes biszkinolon szerkezet fontos lehet a klorokin-rezisztens törzsek aktivitásához, és a következő mechanizmusok útján hathat:

- a parazita emésztő vakuolumából a klorokint kipumpáló transzporterek gátlása,
- a parazita emésztő vakuolumában a hem emésztési útvonalának gátlása.

Beszámoltak a (monoterápiában alkalmazott) piperakinnel szembeni rezisztenciáról.

Az Eurartesim hatásosságát és biztonságosságát két nagyszabású, randomizált, nyílt elrendezésű klinikai vizsgálat során értékelték:

A DM040010 számú vizsgálatot *P. falciparum* okozta szövődménymentes maláriában szenvedő ázsiai felnőtt és gyermek betegek bevonásával végezték. Az Eurartesim-kezelést az artesunát + meflokin (AS + MQ) kombinációval hasonlították össze. Az elsődleges végpont a 63. napi PCR-korrigált gyógyulási arány volt.

A DM040011 számú vizsgálatot *P. falciparum* okozta szövődménymentes maláriában szenvedő afrikai gyermek betegek bevonásával végezték. Az Eurartesim-kezelést az arteméter+lumifantrin-(A+L) kombinációval hasonlították össze. Az elsődleges végpont a 28. napi PCR-korrigált gyógyulási arány volt.

Az elsődleges végpontra vonatkozó eredmények a beválasztás szerinti, módosított (modified intent to treat, m-ITT) populációkban (amelyek az összes randomizált beteget jelentik, akik legalább egy dózist megkaptak a vizsgálati gyógyszerből, azon betegek kivételével, akik ismeretlen okok miatt kiestek a betegkövetésből) a következők voltak:

Vizsgálat	PCR-korrigált gyógyulási arány (m-ITT)			
	Eurartesim	AS+MQ	A+L	A kezelések különbségének 95%-os kétoldali konfidenciaintervalluma (Eurartesim–komparátor); p-érték
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

Az eredmények mindkét esetben megerősítették, hogy az Eurartesim nem rosszabb a komparátor gyógyszernél. A sikertelen kezelések valós aránya mindkét vizsgálatban a WHO által felállított 5%-os hatásossági küszöb alatt volt.

Az m-ITT populációkban kapott korszpecifikus PCR-korrigált gyógyulási arányok az alábbiakban láthatók táblázatos formában az ázsiai, illetve afrikai vizsgálatok esetében:

Vizsgálat	PCR-korrigált gyógyulási arány (m-ITT)			
	Eurartesim	AS+MQ	A+L	A kezelések különbségének 95%-os kétoldali konfidenciaintervalluma (Eurartesim - komparátor); p-érték
DM040010 (n = 1087)				
≤5 év	100,0%	100,0%	-	-
>5–≤12 év	98,2%	96,5%	-	(-3,67; 7,09) %; 0,605
>12–≤18 év	97,3%	100,0%	-	(-6,40; 0,99) %; 1,000
>18–≤64 év	96,6%	94,4%	-	(-0,98; 5,30) %; 0,146
DM040011 (n = 1524)				
≤1 év	91,5%	-	98,5%	(-12,66; -1,32) % ⁽¹⁾ ; 0,064
>1–≤2 év	92,6%	-	94,6%	(-6,76; 2,63) %; 0,413
>2–≤5 év	93,0%	-	94,0%	(-4,41; 2,47) %; 0,590

⁽¹⁾ Ez a CI aszimptotikus, mivel a pontos CI-t nem lehetett kiszámítani.

Az Európai Gyógyszerbiztonságossági Regiszterben (European Safety Registry) 25, 100 kg vagy nagyobb testtömegű (tartomány: 100–121 kg) beteg szerepel, akiket 3 napon át 4 tabletta 320/40 mg PQP/artenimol-kombinációval kezeltek. E betegek közül huszonkét beteg bizonyult parazitamentesnek a vérminta utolsó mikroszkópos vizsgálatakor; három beteg nem vett részt parazitológiai vérvizsgálaton. Klinikailag az összes beteg meggyógyult.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Az artenimol és a piperakin farmakokinetikai profilját állatmodellekben és különböző humán populációkon (egészséges önkéntesek, felnőtt betegek és gyermek betegek) vizsgálták.

Felszívódás

Az artenimol nagyon gyorsan felszívódik, a T_{max} egyszeri és ismételt adagolás után körülbelül 1-2 óra. Betegeknél az artenimol esetében (az Eurartesim első dózisa után megfigyelt) átlagos C_{max} (CV%) 752 (47%) ng/ml, az AUC_{INF} pedig 2002 (45%) ng/ml×h volt.

Az artenimol biohasznosulása magasabbnak tűnik maláriás betegeknél, mint egészséges önkénteseknél, talán mivel magának a maláriának is van hatása az artenimol diszpozíciójára. Ez a májműködés maláriával járó romlásának eredménye lehet, ami növeli az artenimol biohasznosulását (a first pass hatás csökkenése) anélkül, hogy befolyásolná a látszólagos eliminációs felezési időt, amit korlátoz a felszívódási sebesség. Egészséges férfi önkénteseknél éhgyomri állapotban az artenimol átlagos C_{max} -értéke a 180–252 ng/ml, az AUC_{INF} -értéke pedig az 516–684 ng/ml×h tartományban mozgott.

Az artenimol szisztémás expozíciója az Eurartesim utolsó dózisa után kissé alacsonyabb volt (akár 15%-kal alacsonyabb mint az első dózis után). Az artenimol farmakokinetikai paramétereit hasonlóan találták ázsiai és fehér egészséges önkénteseknél. Az artenimol szisztémás expozíciója a kezelés utolsó napján magasabb volt nőknél, mint férfiaknál, ez a különbség 30%-on belül volt.

Egészséges önkénteseknél az artenimol-expozíció 43%-kal emelkedett, amikor magas zsír-/magas kalóriatartalmú étellel együtt adták.

A piperakin, amely erősen lipofil vegyület, lassan szívódik fel. Emberben a piperakin T_{max} értéke egyszeri és ismételt adagolást követően körülbelül 5 óra. Betegeknél (az Eurartesim első dózisa után megfigyelt) átlagos (CV%) C_{max} 179 (62%) ng/ml, az AUC_{0-24} pedig 1679 (47%) ng/ml×h volt. Lassú eliminációja miatt a piperakin több dózis beadása után körülbelül 3-as akkumulációs tényező mellett akkumulálódik a plazmában. A piperakin farmakokinetikai paramétereit hasonlóan találták az ázsiai és fehér egészséges önkénteseknél. Másrészt a piperakin maximális plazmakoncentrációja az Eurartesim-kezelés utolsó napján magasabb volt nőknél, mint férfiaknál, ez a különbség a 30–50%-os nagyságrendbe esett.

Egészséges önkénteseknél a piperakin-expozíció körülbelül 3-szorosára emelkedik, ha magas zsír- vagy kalóriatartalmú étellel adják be. Ez a farmakokinetikai hatás a QT-intervallum megnyúlására gyakorolt fokozott hatással jár. Ennek megfelelően az Eurartesim-et vízzel kell bevenni az utolsó táplálékfelvételt követően legalább 3 óra elteltével, és az egyes dózisok után 3 órán belül nem szabad ételt fogyasztani (4.2 pont).

Eloszlás

A piperakin és az artenimol egyaránt erősen kötődik humán plazmafehérjékhez: az *in vitro* vizsgálatok során megfigyelt fehérjekötődés 44-93% volt az artenimol, és több mint 99% a piperakin esetében. Továbbá állatokból származó *in vitro* és *in vivo* adatok azt mutatják, hogy a piperakin és az artenimol akkumulációra hajlamos a vörösvértestekben.

Az artenimolról megfigyelték, hogy emberben kicsi az eloszlási térfogata (0,8 l/ttkg; CV: 35,5%). A piperakin esetében emberben megfigyelt farmakokinetikai paraméterek azt jelzik, hogy ennek a hatóanyagnak nagy az eloszlási térfogata (730 l/ttkg; CV: 37,5%).

Biotranszformáció

Az artemimol elsősorban α -artemimol- β -glukuroniddá (α -artemimol-G) alakul. Humán májmikroszómákon végzett vizsgálatok azt mutatták, hogy az artemimolt az UDP-glukuronil-transzferáz (UGT1A9 és UGT2B7) metabolizálta α -artemimol-G-dá citokróm P405 által mediált metabolizmus nélkül. *In vitro* gyógyszer-gyógyszer interakciós vizsgálatok kimutatták, hogy az artemimol a CYP1A2 inhibitora, ezért fennáll a lehetősége, hogy az artemimol növeli a CYP1A2 szubsztrátjainak plazmakoncentrációját (lásd: 4.5 pont).

In vitro metabolizmus vizsgálatok azt mutatták, hogy a piperakint metabolizálják a humán májsejtek (37 °C-on történt 2 órás inkubálás után a piperakinnak körülbelül 85%-a maradt meg). A piperakint főként a CYP3A4 metabolizálta, valamint kisebb mértékben a CYP2C9 és a CYP2C19. A piperakin (időfüggő módon is) a CYP3A4, valamint kisebb mértékben a CYP2C19 enzim inhibitorának bizonyult, ugyanakkor a CYP2E1 aktivitását serkentette.

A piperakint artemimollal együtt inkubálva nem figyeltek meg a piperakin metabolikus profiljára gyakorolt hatást. A piperakin fő metabolitjai egy karboxilsav hasítási termék, valamint egy mono-N-oxidált termék volt.

Humán vizsgálatokban a piperakin a CYP3A4 enyhe inhibitorának bizonyult, míg a CYP3A4-aktivitás erős inhibitorai a piperakin metabolizmusának enyhe gátlását idézték elő (lásd 4.5 pont).

Elimináció

Az artemimol eliminációs felezési ideje körülbelül 1 óra. Az átlagos orális clearance maláriás felnőtt betegeknek 1,34 l/h/ttkg volt. Az átlagos orális clearance kissé magasabb volt gyermek betegek esetében, a különbségek nagyságrendjüket tekintve azonban kismértékűek (20% alattiak) voltak. Az artemimol metabolizmus (főként glükuronid-konjugáció) útján eliminálódik. Clearance-e egészséges önkéntesek esetében kissé alacsonyabb volt a nőknél, mint a férfiaknál. Emberben az artemimol kiválasztásáról rendelkezésre álló adatok mennyisége csekély. A szakirodalomban azonban beszámoltak arról, hogy az artemizinin-származékok esetében elhanyagolható a hatóanyag változatlan formában történő ürülése az emberi vizelettel és széklettel.

A piperakin eliminációs felezési ideje körülbelül 22 nap felnőtt betegek és körülbelül 20 nap gyermek betegek esetében. Az átlagos orális clearance maláriás felnőtt betegek esetében 2,09 l/h/ttkg volt, míg gyermek betegeknek 2,43 l/h/ttkg. Hosszú eliminációs felezési ideje miatt a piperakin többszöri adagolás után akkumulálódik.

Állatokkal végzett vizsgálatok azt mutatták, hogy a radioaktív anyaggal jelölt piperakin az epével választódik ki, míg a vizelettel történő ürülés elhanyagolható.

Farmakokinetika különleges betegcsoportokban

Máj- vagy vesekárosodásban szenvedő, valamint idős személyek körében nem végeztek specifikus farmakokinetikai vizsgálatokat.

Gyermekgyógyászati farmakokinetikai vizsgálatok során és nagyon korlátozott mintavételezés alapján az artemimol farmakokinetikája tekintetében kis különbségeket figyeltek meg a gyermekgyógyászati és a felnőtt populáció között. Gyermek betegek esetében az átlagos clearance (1,45 l/h/ttkg) kissé gyorsabb ütemű volt, mint felnőtt betegeknek (1,34 l/h/ttkg), ugyanakkor a gyermekgyógyászati populációban az átlagos eloszlási térfogat (0,705 l/ttkg) alacsonyabb volt, mint felnőtteknél (0,801 l/ttkg).

A fentiekhez hasonló összehasonlítás azt mutatta, hogy a piperakin felszívódási sebességének együtthatója és terminális felezési ideje gyermekekben túlnyomórészt hasonló volt a felnőtteknél megfigyeltekhez. A látszólagos clearance azonban gyorsabb (1,30 versus 1,14 l/h/ttkg), a látszólagos eloszlási térfogat pedig alacsonyabb volt a gyermekgyógyászati populációban (623 versus 730 l/ttkg).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Általános toxicitás

A piperakin kutyákban és majmokban mutatott krónikus toxicitására vonatkozó szakirodalmi adatok jeleznek bizonyos mértékű hepatotoxicitást, valamint a teljes fehérvérsejtszám és a neutrophil sejtszámok enyhe, reverzibilis csökkenését.

Ismételt adagolás után a biztonságossággal kapcsolatos legfontosabb nem klinikai megfigyelések a következők voltak: a macrophagok intracitoplazmatikus szemcsés anyaggal történt beszűrődése, ami foszfolipidózis képét mutatta, valamint a számos szervben és szövetben kialakult degeneratív elváltozások. Ezeket a mellékhatásokat állatkísérletekben a klinikai expozíciós szintekhez hasonló expozíciós szintek mellett figyelték meg, és klinikai jelentőséggel bírhatnak. Nem ismert, hogy ezek a toxikus hatások reverzibilisek-e.

Az artenimol és a piperakin *in vitro* és *in vivo* vizsgálatok alapján nem volt genotoxikus/klasztogén hatású.

Karcinogenitási vizsgálatokat nem végeztek.

Az artenimol patkányban és nyúlban embrióelhalást okoz, és teratogén hatású.

A piperakin patkányoknál és nyulaknál nem idézett elő fejlődési rendellenességeket. 80 mg/ttkg dózissal kezelt nőstény patkányokkal végzett perinatalis és postnatalis fejlődési vizsgálatban (szegmens III) néhány állatnál késett az ellés, ami az újszülöttek mortalitását idézte elő. Azoknál a nőstényeknél, akiknél az ellés problémamentes volt, a túlélő utódok viselkedése és növekedése normális volt az *in utero* vagy tej közvetítésével történt expozíciót követően.

Reproduktív toxicitási vizsgálatokat az artenimol és piperakin kombinációjával nem végeztek.

Központi idegrendszeri toxicitás

Az artemizinin-származékok emberben és állatokban neurotoxikus hatást fejthetnek ki, ami szoros összefüggést mutat a különböző artenimol prodrugok dózisával, beadási módjával és gyógyszerformájával. Emberben az orálisan alkalmazott artenimol lehetséges neurotoxicitása nagyon valószínűtlennek tekinthető, tekintve az artenimol gyors clearance-ét, valamint a rövid idejű expozíciót (maláriás betegeknek háromnapos kezelés). Patkányban és kutyában még letális dózis mellett sem volt jele az artenimol által a speciális nucleusokban előidézett elváltozásoknak.

Szív- és érrendszeri toxicitás

A vérnyomásra, valamint a PR- és QRS-intervallumokra gyakorolt hatásokat figyelték meg nagy piperakin-dózisok mellett. A szívre gyakorolt legfontosabb lehetséges hatás a szív ingerületvezetésével volt kapcsolatos.

A hERG-teszt során az IC₅₀ 0,15 µmol volt a piperakin és 7,7 µmol az artenimol esetében. Az artenimol és a piperakin együttes adása nem eredményez nagyobb mértékű hERG-gátlást, mint az összetevők külön-külön.

Fototoxicitás

Az artenimol fototoxicitásával kapcsolatban nincsenek aggodalmak, mivel a 290–700 nm-es tartományban nem abszorbeál.

A piperakin abszorpciós maximuma 352 nm-nél van. Mivel a piperakin jelen van a bőrben (körülbelül 9% a nem pigmentált patkányban és csak 3% a pigmentált patkányban), az orális kezelést követően 24 órával UV-sugárzásnak kitett egereknél enyhe fototoxikus reakciókat (duzzanatot és erythemát) figyelték meg.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

Hidegen duzzadó kukoricakeményítő,

Dextrin

Hipromellóz (E464)

Kroszkarmellóz-nátrium

Magnézium-sztearát (E572)

Filmbevonat

Hipromellóz (E464)

Titán-dioxid (E171)

Makrogol 400

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

A fénytől és a nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Az Eurartesim 3 tablettát tartalmazó PVC/PVDC/alumínium buborékcsomagolásba van csomagolva.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Alfasigma S.p.A

Via Ragazzi del '99, n. 5

40133 Bologna

Olaszország

Tel: +39 051 6489602

Fax: +39 051 388689

Email: regulatorycorporate@alfasigma.com

8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/716/005

**9. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ
KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalombahozatali engedély első kiadásának dátuma: 2011. október 27.

A forgalombahozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2016. szeptember 9.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Eurartesim 320 mg/40 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

320 mg piperakin-tetrafoszfátot (tetrahidrát formájában; PQP) és 40 mg artenimolt tartalmaz filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta).

Fehér, hosszúkás, bikonvex filmtabletta (mérete 16×8 mm/vastagsága 5,5 mm) törővonallal, és egyik oldalán két „σ” betűvel jelölve.

A tabletta egyenlő adagokra osztható.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az Eurartesim felnőttek, serdülők, gyermekek, valamint 6 hónapos vagy idősebb és legalább 5 kg testtömegű csecsemők *Plasmodium falciparum* okozta szövődménymentes maláriájának kezelésére javallott.

Figyelembe kell venni az antimaláriás gyógyszerek megfelelő alkalmazására vonatkozó hivatalos útmutatót, valamint az artenimol-/piperakin-rezisztenciának a fertőzés földrajzi régiójára vonatkozó prevalenciaadatait (lásd 4.4 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Az Eurartesim-et három egymást követő napon át kell alkalmazni, minden nap ugyanabban az időben, összesen három dózist kell bevenni.

Az adagolást a testtömeg alapján kell meghatározni, amint az alábbi táblázat mutatja.

Testtömeg (kg)	Napi dózis (mg)		A tabletta hatáserőssége és a tabletták száma dózisonként
	PQP	Artenimol	
5-től <7-ig	80	10	½×160 mg / 20 mg-os tabletta
7-től <13-ig	160	20	1×160 mg / 20 mg-os tabletta
13-től <24-ig	320	40	1×320 mg / 40 mg-os tabletta
24-től <36-ig	640	80	2×320 mg / 40 mg-os tabletta
36-től <75-ig	960	120	3×320 mg / 40 mg-os tabletta
>75*	1280	160	4×320 mg / 40 mg-os tabletta

* lásd 5.1 pont

Ha a beteg az Eurartesim bevétele után 30 percen belül hány, a teljes dózist újra be kell vennie; ha a beteg 30–60 percen belül hány, akkor a dózis felét kell újra bevennie. Az ismételt Eurartesim-dózis

bevételét egynél többször nem szabad megkísérelni. Ha a második dózist is kihányja a beteg, más antimaláriás kezelést kell kezdeni.

Ha kimaradt egy dózis, be kell venni, amint ezt észlelik, és ezután folytatni kell a gyógyszer szedését a javasolt módon, amíg a teljes kúra be nem fejeződik.

A gyógyszerből további kúrák alkalmazására vonatkozóan nincs adat.

12 hónapos időszakon belül nem adható kettőnél több Eurartesim-kúra (lásd 4.4 és 5.3 pont).

A második Eurartesim-kúra nem adható az első után 2 hónapon belül a piperakin hosszú eliminációs felezési ideje miatt (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Különleges betegcsoportok

Idősek

Az Eurartesim-mel végzett klinikai vizsgálatokba 65 éves és idősebb betegeket nem vontak be, ezért nincs az adagolásra vonatkozó javaslat. A korral járó máj- és vesefunkció-csökkenés, valamint a szívbetegségek lehetőségét figyelembe véve (lásd 4.3 és 4.4 pont), a készítmény idős betegeknek történő adásakor óvatosság szükséges.

Máj- és vesekárosodás

Az Eurartesim-et közepesen súlyos vagy súlyos vese- vagy májkárosodásban nem értékelték. Az Eurartesim ilyen betegeknek történő adásakor ezért elővigyázatosság szükséges (lásd 4.4 pont).

Gyermekek

Az Eurartesim biztonságosságát és hatásosságát 6 hónaposnál fiatalabb csecsemők és 5 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek esetében nem igazolták. Ezekre a gyermekgyógyászati alcsoportokra vonatkozóan nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

Az Eurartesim-et szájon át kell bevenni vízzel, az étkezések között.
Mindegyik dózist legalább 3 órával az utolsó étkezés után kell bevenni.
A dózis bevételét követő 3 órán belül nem szabad enni.

Azon betegek számára, akik a tablettát nem tudják lenyelni (például csecsemők és kisgyermekek), az Eurartesim porrá törhető, és vízzel keverhető. Elkészítése után a keveréket azonnal fel kell használni.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagaival vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni ismert túlérzékenység.
- A WHO definíciója szerinti súlyos malária.
- Hirtelen halál vagy veleszületetten megnyúlt QTc-intervallum a családi anamnézisben.
- Ismert veleszületetten megnyúlt QTc-intervallum vagy a QTc-intervallum megnyúlásával járó bármilyen klinikai állapot.
- Tüneteket okozó szívritmuszavarok az anamnézisben vagy klinikailag jelentős bradycardia.
- Szívritmuszavarra hajlamosító bármilyen cardialis állapot, például súlyos hypertonia, bal kamra hypertrophia (beleértve a hypertrophiás cardiomyopathiát) vagy csökkent balkamrai ejekciós frakcióval járó pangásos szívelégtelenség.
- Az elektrolitháztartás zavarai, főként hypokalaemia, hypocalcaemia vagy hypomagnesaemia.

- Olyan gyógyszerek szedése, amelyekről ismert, hogy megnyújtják a QTc- intervallumot. Ezek közé (nem kizárólagosan) a következő gyógyszerek tartoznak:
 - antiaritmiás szerek (például amiodaron, dizopiramid, dofetilid, ibutilid, prokainamid, kinidin, hidrokinidin, szotalol),
 - neuroleptikumok (például fenotiazinek, szertindol, szultoprid, klórpromazin, haloperidol, mezoridazin, pimoziid vagy tioridazin), antidepresszív gyógyszerek.
 - bizonyos antimikrobiális gyógyszerek, köztük a következő gyógyszer csoportokba tartozó gyógyszerek:
 - makrolidek (például eritromicin és klaritromicin),
 - fluorokinolonok (például moxifloxacin, sparfloxacin),
 - imidazol és triazol antifungális gyógyszerek,
 - valamint a pentamidin és a szakvinavir is.
 - bizonyos, szedatív hatással nem rendelkező antihisztaminok (például terfenadin, asztemizol, mizolasztin),
 - ciszaprid, droperidol, domperidon, bepridil, difemanil, probukol, levometadil, metadon, vinka alkaloidák, arzén-trioxid.
- A közelmúltban végzett kezelés a QTc- intervallumot ismerten megnyújtó gyógyszerekkel, amelyek az Eurartesim alkalmazásának megkezdésekor még jelen lehetnek a keringésben (például meflokin, halofantrin, lumefantrin, klorokin, kinin és egyéb antimaláriás gyógyszerek), figyelembe véve ezek eliminációs felezési idejét.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Az Eurartesim nem alkalmazható súlyos falciparum malária kezelésére (lásd 4.3 pont), valamint – a nem kielégítő adatok miatt – *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae* vagy *Plasmodium ovale* okozta malária kezelésére sem alkalmazható.

Amennyiben a kezelés sikertelensége vagy új maláriafertőzés miatt egyéb malária elleni szer indítására kerül sor, figyelembe kell venni a piperakin hosszú felezési idejét (körülbelül 22 nap) (lásd alább, valamint 4.3 és 4.5 pont).

A piperakin a CYP3A4 enyhe inhibitora. Fokozott óvatosság szükséges, amennyiben az Eurartesim-et a CYP3A4 gátlásának, indukciójának vagy a CYP3A4-ért történő kompetíciónak különféle mintázatait mutató gyógyszerekkel kombinálják, mert bizonyos gyógyszerek terápiás és/vagy toxikus hatásai megváltozhatnak.

A piperakin a CYP3A4-nek is szubsztrátja. A CYP3A4 erős inhibitoraival történő együttadás során a piperakin plazmakoncentrációinak közepes mértékű (<2-szeres) emelkedését figyelték meg, ami a QTc-intervallum megnyúlására gyakorolt hatás potenciális felerősödését eredményezi (lásd 4.5 pont).

A piperakin-expozíció a CYP3A4 enyhe vagy közepesen erős inhibitoraival (például orális fogamzásgátlókkal) együtt történő alkalmazás során is emelkedhet. Ezért óvatosság szükséges, amikor az Eurartesim-et bármilyen CYP3A4-inhibitorral együtt alkalmazzák, és megfontolandó az EKG monitorozása.

A piperakin ismételt adagolására vonatkozó farmakokinetikai adatok hiánya miatt az Eurartesim-kezelés megkezdése (vagyis az első dózis) után nem javasolt semmilyen erős CYP3A4-inhibitor alkalmazása (lásd 4.5 és 5.2 pont).

Az Eurartesim nem alkalmazható a terhesség 1. trimesztere alatt, ha más megfelelő és hatásos malária elleni gyógyszer rendelkezésre áll (lásd 4.6 pont).

Karcinogenitási vizsgálati adatok hiányában, valamint az emberen végzett ismételt kezelési kúrákra vonatkozó klinikai tapasztalatok hiánya miatt 12 hónapos időszakon belül kettőnél több Eurartesim-kúra nem adható (lásd 4.2 és 5.3 pontok).

A szív repolarizációjára gyakorolt hatások

Az Eurartesim-mel végzett klinikai vizsgálatok során korlátozott számú EKG-vizsgálat készült a kezelés alatt. Ezek azt mutatták, hogy a QTc-intervallum megnyúlása gyakrabban és nagyobb mértékben fordult elő Eurartesim-kezelés mellett, mint az összehasonlító gyógyszerek esetében (az összehasonlító gyógyszerekre vonatkozó részleteket illetően lásd az 5.1 pontot). A klinikai vizsgálatok során tapasztalt, szívet érintő nemkívánatos események elemzése azt mutatta, hogy az Eurartesim-mel kezelt betegeknél gyakrabban számoltak be ilyenekről, mint a malária elleni összehasonlító gyógyszerekkel kezeltéknél (lásd 4.8 pont). Az Eurartesim harmadik dózisa előtt a két III. fázisú vizsgálat egyikében 767 beteg közül 3 beteg (0,4%) esetében jelentettek 500 ms-nál magasabb QTcF- intervallumértéket, ezzel szemben az összehasonlító csoportban egy ilyen eset sem fordult elő.

Az Eurartesim-nek a QTc-intervallum megnyúlására gyakorolt hatását egészséges önkéntesek párhuzamos csoportjaiban vizsgálták, akik az egyes dózisokat magas (~1000 kcal) vagy alacsony (~400 kcal) zsír-/kalóriatartalmú étkezésekkel együtt, vagy éhgyomorra vették be. A placebohoz képest az Eurartesim adását követő maximális átlagos QTcF- intervallumnövekedés az adagolás harmadik napján 45,2, 35,5, illetve 21,0 ms volt a vonatkozó adagolási feltételek mellett. Az éhgyomri állapot mellett megfigyelt QTcF-intervallumnyúlás az utolsó dózis 3. napon történt bevétele után 4–11 órán át tartott. A QTcF-intervallum átlagos megnyúlása 24 óra elteltével a placebohoz képest 11,8 ms-ra, 48 óra elteltével pedig 7,5 ms-ra csökkent. A gyógyszert éhgyomorra bevevő egészséges vizsgálati alanyok közül senki nem mutatott 480 ms-nál hosszabb QTcF-intervallumot, vagy a vizsgálat kezdetéhez képest 60 ms-ot meghaladó növekedést. A 480 ms-ot meghaladó QTcF-intervallumértékkel rendelkező vizsgálati alanyok száma 3/64 volt azok között, akik a dózist alacsony zsírtartalmú étkezés után kapták, míg azoknál, akik magas zsírtartalmú étkezés után kapták, 10/64 alany esetében volt a QTcF-intervallum értéke ezen határérték felett. A QTcF-intervallum értéke egyik éttrend mellett, egyik alanyánál sem volt 500 ms felett.

Az Eurartesim-kezelés során a lehető leghamarabb EKG-vizsgálatot kell végezni és rendszeresen ellenőrizni kell az EKG-t azoknál a betegeknél, akiknél a QTc-intervallum megnyúlása mellett nagyobb lehet az arrhythmia kialakulásának kockázata (lásd alább).

Amennyiben klinikailag indokolt, megfontolandó EKG-vizsgálat végzése minden betegnél a három napi dózis közül az utolsó bevétele előtt, valamint az utolsó dózist követő körülbelül 4–6 órával, mivel a QTc-intervallum megnyúlásának kockázata ebben az időszakban lehet a legnagyobb (lásd 5.2 pont). Az 500 ms-ot meghaladó QTc-intervallumok a potenciálisan életet veszélyeztető kamrai tachyarrhythmia kifejezett kockázatával járnak. Ezért a következő 24–48 órában az EKG ellenőrzése szükséges azoknál a betegeknél, akiknél ilyen mértékű meghosszabbodást tapasztaltak. Ezek a betegek nem kaphatnak újabb dózist az Eurartesim-ből, és esetükben más malária elleni kezelést kell kezdeni.

Felnőtt férfiakhoz képest a nő- és az idős betegeknél hosszabb a QTc-intervallum. Ezért ezek a betegek érzékenyebbek lehetnek a QTc-intervallumot megnyújtó gyógyszerek, például az Eurartesim hatásaival szemben, tehát esetükben fokozott óvatosság szükséges.

Késői haemolyticus anaemia

Intravénás artesunát és orális artemizinin alapú kombinációs kezelés (*artemisinin-based combination treatment*, ACT) (ideértve az Eurartesim-et is) alkalmazása után akár egy hónappal is megfigyelték késői haemolyticus anaemia előfordulását, ami néha elég súlyos volt ahhoz, hogy transzfúziót tegyen szükségessé. A kockázati tényezők közé tartozik a fiatal életkor (5 évesnél fiatalabb gyermekek) és az iv. artesunáttal végzett korábbi kezelés.

Fel kell hívni a betegek és gondozóik figyelmét, hogy a kezelést követő haemolysis okozta panaszok és tünetek – például sápadtság, sárgaság, sötét színű vizelet, láz, fáradékonyság, légszomj, szédülés és zavartság – előfordulására oda kell figyelni.

Továbbá, mivel az Eurartesim alkalmazását követően késleltetett haemolyticus anaemiában szenvedő betegek egy alcsoportja autoimmun haemolyticus anaemiára utaló jeleket mutatott, fontolóra kell venni direkt antiglobulin-vizsgálat elvégzését annak meghatározására, hogy szükséges-e kezelés, például kortikoszteroidokkal.

Gyermekek

Fokozott óvatosság ajánlott kisgyermekeknél hányás esetén, mert valószínű az elektrolitzavarok kialakulása. Ezek fokozhatják az Eurartesim-nek a QTc-intervallum megnyúlását okozó hatását (lásd 4.3 pont).

Máj- és vesekárosodás

A piperakint nem értékelték közepesen súlyos vagy súlyos vese- vagy májelégtelenségben szenvedő betegek esetében (lásd 4.2 pont). Mivel ezeknél a betegeknél a piperakin magasabb plazmakoncentrációt érhet el, fokozott óvatosság szükséges, amennyiben az Eurartesim-et sárgaságban és/vagy közepesen súlyos vagy súlyos vese-, illetve májkárosodásban szenvedő betegeknek adják, és az EKG, valamint a szérum káliumszint ellenőrzése javasolt.

A gyógyszerrezisztencia földrajzi eltérései

A *P. falciparum* rezisztenciája a földrajzi régiótól függően eltérő lehet. Különösen Délkelet-Ázsiában számoltak be a *P. falciparum* fokozott artemizinin- és/vagy piperakin-rezisztenciájáról. Amennyiben egy artemimollal/piperakinnel kezelt betegnél a maláriafertőzés bizonyítottan vagy feltehetően kiújul, a beteget más antimaláriás szerrel kell kezelni.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

A QTc-intervallumra gyakorolt additív hatáshoz vezető farmakodinámiás kölcsönhatások kockázata miatt az Eurartesim ellenjavallt olyan betegeknél, akik már szednek a QTc-intervallumot ismertén megnyújtó gyógyszereket (lásd 4.3 és 4.4 pont).

Korlátozott számú gyógyszer-gyógyszer farmakokinetikai interakciós vizsgálatot végeztek az Eurartesim-mel egészséges felnőtt vizsgálati alanyoknál. A gyógyszer-gyógyszer interakciók előfordulásának felmérése tehát mind *in vivo*, mind *in vitro* vizsgálatokon alapul.

Az Eurartesim hatása az együtt adott gyógyszerekre

A piperakint a CYP3A4 metabolizálja, és inhibitora a CYP3A4 enzimnek. Egészséges felnőtt vizsgálati alanyoknál orális Eurartesim és 7,5 mg orális midazolám – egy CYP3A4-tesztsubstrát – egyidejű alkalmazása a midazolám és metabolitjainak expozíciójában bekövetkezett csekély mértékű (≤ 2 -szeres) emelkedéshez vezetett. Ez a gátló hatás az Eurartesim utolsó alkalmazását követő egy héttel már nem volt észlelhető. Ezért különösen oda kell figyelni, ha szűk terápiás indexszel rendelkező gyógyszereket (például antiretrovirális gyógyszereket és ciklosporint) adnak együtt az Eurartesim-mel.

In vitro adatok alapján a piperakin a CYP2C19 általi kismértékű metabolizáción megy keresztül, és inhibitora is ennek az enzimnek. Fennáll a lehetősége, hogy az enzim egyéb szubsztrátjai, például az omeprazol esetében csökken a metabolizmus sebessége, ennek következtében emelkedik plazmakoncentrációjuk, ezáltal fokozódik a toxicitásuk.

A piperakin a CYP2E1 szubsztrátjai esetében fokozhatja a metabolizmus sebességét, ezáltal a szubsztrátok, például a paracetamol vagy teofillin és az enflurán, halotán és izoflurán altatógázok plazmakoncentrációjának csökkenését eredményezi. Ennek a gyógyszerkölcsönhatásnak az együtt adott gyógyszerek hatásosságának csökkenése lehet a fő következménye.

Az artemimol adása a CYP1A2 aktivitásának kismértékű csökkenését eredményezheti. Ezért óvatosság javasolt, amennyiben az Eurartesim-et ezen az enzimen keresztül metabolizálódó, szűk terápiás indexszel rendelkező gyógyszerekkel, például teofillinnel adják együtt. Az artemimol utolsó bevétele utáni 24 órán túl már nem valószínű semmilyen hatás fennmaradása.

Az együtt adott gyógyszerek hatása az Eurartesim-re

A piperakint *in vitro* a CYP3A4 metabolizálja. Egészséges felnőtt vizsgálati alanyoknál orális klaritromicin (erős CYP3A4-tesztinhibitor) egyszeri dózisének és orális Eurartesim egyszeri dózisének egyidejű alkalmazása a piperakin-expozíció csekély mértékű (≤ 2 -szeres) emelkedéshez vezetett. Ez a növekedés az antimaláriás szerek expozíciójában a QTc-intervallum megnyúlására gyakorolt hatás fokozódását eredményezheti (lásd 4.4 pont). Ezért különös óvatosság szükséges, ha az Eurartesim-et a CYP3A4 erős inhibitorait (például bizonyos HIV–proteáz-gátlók [atazanavir, darunavir, indinavir, lopinavir, ritonavir] vagy verapamil) már szedő betegeknél alkalmazzák, és a piperakin magasabb plazmakoncentrációjának kockázata miatt az EKG ellenőrzése megfontolandó (lásd 4.4 pont).

Az enziminduktor gyógyszerek, például a rifampicin, karbamazepin, fenitoin, fenobarbitál, közönséges orbáncfű (*Hypericum perforatum*) nagy valószínűséggel vezetnek csökkent piperakin-plazmakoncentrációkhoz. Az artemimol-koncentráció szintén csökkent lehet.

Efavirenz egyidejű alkalmazása esetén a piperakin plazmakoncentrációja 43%-kal csökkent. A piperakin és/vagy az artemimol alacsony plazmakoncentrációja a kezelés elégtelenségét okozhatja. Ezért ilyen gyógyszerekkel nem javasolt az egyidejű kezelés.

Gyermekek

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek. Gyermekek esetében az interakciók mértéke nem ismert. A felnőttekre vonatkozóan fentebb említett interakciókat, valamint a 4.4 pontban szereplő figyelmeztetéseket gyermekek esetében is figyelembe kell venni.

Orális fogamzásgátlók

Egészséges nőknél orális fogamzásgátlók és Eurartesim együttadásakor az Eurartesim csak minimális hatást gyakorolt az ösztrogén/progesztin kombinációt tartalmazó orális fogamzásgátló kezelésre, körülbelül 28%-kal növelve az etinilösztadiol felszívódási sebességét (a C_{max} mértani átlagában kifejezve), de nem idézve elő jelentős változást az etinilösztadiol- és levonorgesztrel-expozícióban, valamint nem befolyásolva a fogamzásgátló hatást, amint azt a folliculus stimuláló hormon (FSH), a lutenizáló hormon (LH) és a progeszteron Eurartesim adása nélkül és amellet végzett orális fogamzásgátló kezelés után mért hasonló plazmakoncentrációi alapján igazolták.

Kölcsönhatás ételekkel

A piperakin felszívódása fokozódik zsíros étel jelenlétében (lásd 4.4 és 5.2 pont), ami a QTc- intervallumra gyakorolt hatását növelheti. Ezért az Eurartesim-et étkezések között, kizárólag vízzel kell bevenni, a 4.2 pontban leírtaknak megfelelően. Az Eurartesim-et nem szabad grépfrútlével bevenni, mivel ez nagy valószínűséggel vezet emelkedett piperakin-plazmakoncentrációkhoz.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Az artemimol/piperakin terhesség 1. trimesztere alatti alkalmazása tekintetében csak korlátozott mennyiségű információ (n = 3) áll rendelkezésre.

Állatokra vonatkozó adatok alapján az Eurartesim feltételezhetően súlyos születési rendellenességeket okoz, ha a terhesség első trimeszterében adják (lásd 4.4 és 5.3 pont). Artemizinin-származékokkal végzett reprodukciós vizsgálatok fokozottabb teratogén kockázatot mutattak a koraterhesség időszakában (lásd 5.3 pont). A piperakin patkányban és nyúlban nem volt teratogén hatása.

Ezért az Eurartesim nem alkalmazható a terhesség 1. trimesztere alatt, ha egyéb megfelelő és hatásos malária elleni gyógyszerek rendelkezésre állnak (lásd 4.4 pont).

Az artemimol/piperakin terhesség 2. és 3. trimesztere alatti alkalmazásából származó nagy mennyiségű adat (több mint 3000 terhességi vizsgálati eredmény) nem igazolt fötotoxikus hatást. Patkányokkal végzett perinatalis és postnatalis vizsgálatokban a piperakin alkalmazása szülési szövődményekkel

járt. Mindazonáltal, a neonatalis fejlődést sem az *in utero*, sem a szoptatás útján történő expozíció nem hátráltatta (lásd 5.3 pont).

Következésképpen, amennyiben az Eurartesim megfelelőbb a terhes nő számára, mint az egyéb artemizinin alapú kombinációs terápia (vagy a szulfadoxin-pirimetamin), amelyek alkalmazásával kapcsolatban több tapasztalat áll rendelkezésre, az Eurartesim alkalmazható a 2. és a 3. trimeszterben.

Szoptatás

Állatkísérletes adatok arra utalnak, hogy a piperakin kiválasztódik az anyatejbe, emberre vonatkozó adatok azonban nem állnak rendelkezésre. Eurartesim-et szedő nők nem szoptathatnak a kezelés alatt.

Termékenység

A piperakin termékenységre gyakorolt hatásaira vonatkozóan nincsenek konkrét adatok, mindazonáltal a klinikai alkalmazás során ezidáig nem jelentettek káros hatást. Továbbá az állatkísérletes adatok azt bizonyítják, hogy az artemimol nem befolyásolja a termékenységet sem a nőstények, sem a hím egyedekben.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Klinikai vizsgálatok során a nemkívánatos eseményekre vonatkozóan gyűjtött adatok alapján az Eurartesim nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket, ha a beteg már meggyógyult az akut fertőzésből.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Az Eurartesim biztonságosságát két nyílt elrendezésű, III. fázisú vizsgálat során értékelték 1239 gyermekkorú beteg (18 éves korig) és 566 felnőtt (18 év feletti) beteg bevonásával.

Egy randomizált vizsgálatban, melynek során 767, *P. falciparum* okozta szövődménymentes maláriában szenvedő felnőtt és gyermek kapott Eurartesim-et, a vizsgálati alanyok 25%-ánál ítélték úgy, hogy gyógyszer mellékhatást tapasztalt. A gyógyszer mellékhatások egyetlen típusa sem fordult elő 5%-os vagy magasabb incidenciával. A legalább 1,0%-os incidenciával megfigyelt leggyakoribb gyógyszer mellékhatások a következők voltak: fejfájás (3,9%), a QTc-intervallum megnyúlása az elektrokardiogrammon (3,4%), *P. falciparum*-fertőzés (3,0%), anaemia (2,8%), eosinophilia (1,7%), csökkent haemoglobin (1,7%), sinus tachycardia (1,7%), gyengeség (1,6%), [csökkent] haematocrit (1,6%), láz (1,5%), csökkent vörösvértestszám (1,4%). A vizsgálatban összesen 6 alanynál (0,8%) jelentkezett súlyos gyógyszer mellékhatás.

Egy második randomizált vizsgálatban 1038, 6 hónap és 5 év közötti korú gyermek kapott Eurartesim-et, és 71%-uknál ítélték úgy, hogy gyógyszer mellékhatás lépett fel. A következő gyógyszer mellékhatások fordultak elő legalább 5,0%-os incidenciával: köhögés (32%), láz (22,4%), influenza (16,0%), *P. falciparum*-fertőzés (14,1%), hasmenés (9,4%), hányás (5,5%) és étvágytalanság (5,2%). A vizsgálatban összesen 15 alanynál (1,5%) jelentkezett súlyos gyógyszer mellékhatás.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az alábbi táblázatokban a gyógyszer mellékhatások szervrendszeri kategóriáinként kerültek felsorolásra, és gyakoriság szerint lettek oszlopokba rendezve. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra, az alábbi kategóriák alkalmazásával: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$) vagy nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az e pontban szereplő táblázat csak felnőtt betegek vonatkozására vonatkozik. A gyermek betegek vonatkozására hasonló táblázat alább, a vonatkozó pontban található.

A gyógyszer mellékhatások előfordulási gyakorisága az Eurartesim-mel végzett klinikai vizsgálatokban részt vevő felnőtt betegeknél és a forgalomba hozatal követően gyűjtött adatok alapján:

Szervrendszeri kategória	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Nem ismert
Fertőző betegségek és parazita fertőzések		<i>P. falciparum</i> -fertőzés	Légúti fertőzés Influenza	
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek		Anaemia		Autoimmun haemolyticus anaemia, késleltetett haemolyticus anaemia
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek			Étvágytalanság	
Idegrendszeri betegségek és tünetek		Fejfájás	Görcsroham Szédülés	
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		Megnyúlt QTc-intervallum Tachycardia	Ingerületvezetési zavarok a szívben Sinus arrhythmia Bradycardia	
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek			Köhögés	
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek			Hányás Hasmenés Hányinger Hasi fájdalom	
Máj- és epebetegségek, illetve -tünetek			Hepatitis Hepatocellularis károsodás Hepatomegalia Kóros májfunkciós értékek	
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei			Pruritus	
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei			Arthralgia Myalgia	
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók		Gyengeségérzés Láz		

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Az Eurartesim-mel kapcsolatban regisztrált gyógyszer mellékhatások súlyosságukat tekintve általában enyhék voltak, és többségük nem volt súlyos. A köhögés, láz, fejfájás, *P. falciparum*-fertőzés, anaemia, gyengeség, étvágytalanság és a vérképben megfigyelt változások megfelelnek az akut maláriában szenvedő betegeknél várt reakcióknak. A QTc-intervallum megnyúlására gyakorolt hatást a 2. napon figyelték meg, és a 7. napra (ez volt a következő EKG-vizsgálat időpontja) elmúlt.

Gyermekek és serdülők

A gyermek és serdülők esetében előforduló gyógyszer mellékhatások gyakoriságának táblázatos áttekintése az alábbiakban olvasható. A gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó tapasztalat nagyrészt 6 hónap és 5 év közötti életkorú afrikai gyermekek kezeléséből származik.

A gyógyszer mellékhatások előfordulási gyakorisága az Eurartesim-mel végzett klinikai vizsgálatokban részt vevő gyermek- és serdülő korú betegeknél, és a forgalomba hozatalt követő adatok alapján:

Szervrendszeri kategória	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Nem ismert
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Influenza <i>P. falciparum</i> -fertőzés	Légúti fertőzés Fülfertőzés		
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek		Thrombocytopenia Leukopenia/neutropenia Leukocytosis (máshová nem osztályozott) Anaemia	Thrombocythaemia Splenomegalia Lymphadenopathia Hypochromasia	Autoimmun haemolyticus anaemia, késleltetett haemolyticus anaemia
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek		Étvágytalanság		
Idegrendszeri betegségek és tünetek			Görcsroham Fejfájás	
Szembetegségek és szemészeti tünetek		Conjunctivitis		
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		Megnyúlt QT/QTc-intervallum Szabálytalan szívfrekvencia	Ingerületvezetési zavarok a szívben Szívroham	
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Köhögés		Rhinorrhoea Epistaxis	
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek		Hányás Hasmenés Hasi fájdalom	Stomatitis Hányinger	

Szervrendszeri kategória	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Nem ismert
Máj- és epebetegségek, illetve -tünetek			Hepatitis Hepatomegalia Kóros májfunkciós értékek Icterus	
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei		Dermatitis Bőrkiütés	Acanthosis Pruritus	
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei			Arthralgia	
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Láz	Gyengeség		

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat-profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Klinikai vizsgálatok során kilenc beteg kapta az Eurartesim javasolt kumulatív dózisának kétszeresét. E betegek biztonságossági profilja nem különbözött azokétól, akik a javasolt dózist kapták, és egy beteg sem számolt be súlyos nemkívánatos eseményről.

Túladagolás gyanúja esetén tüneti és támogató kezelést kell alkalmazni szükség szerint, beleértve az EKG ellenőrzését a QTc-intervallum megnyúlásának lehetősége miatt (lásd 4.4 pont).

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Protozoon elleni szerek, malária elleni szerek, artemizinin és származékai, kombinációk, ATC-kód: P01BF05

Farmakodinámiás hatások

Az artemimol nagy koncentrációt tud elérni a parazitákkal fertőzött erythrocytáknak. Antimaláriás hatásához vélhetően elengedhetetlen az endoperoxid-hídja, amely a paraziták membránrendszerének szabadgyökök általi károsítását okozza, beleértve:

- a *falciparum* kórokozó szarkoplazmás-endoplazmás retikulumában a kalcium-ATP-áz gátlását,
- a mitokondriális elektrontranszport megzavarását,
- a parazita transzportfehérjéinek megzavarását,
- a parazitában a mitokondriumok működésének akadályozását.

A piperakin pontos hatásmechanizmusa nem ismert, de valószínűleg hasonló a közeli szerkezeti analóg klorokinéhoz. A klorokin a maláriát okozó parazitában (a beteg hemoglobinjából származó) toxikus hemhez kötődik, megakadályozva ezzel a polimerizációs lépés útján történő detoxifikációját.

A piperakin egy biszkinolin, és ez a gyógyszercsoport jó antimaláriás aktivitást mutat a klorokinnal szemben rezisztens *Plasmodium* törzsek ellen *in vitro*. A terjedelmes biszkinolon szerkezet fontos lehet a klorokin-rezisztens törzsek aktivitásához, és a következő mechanizmusok útján hathat:

- a parazita emésztő vakuolumából a klorokint kipumpáló transzporterek gátlása,
- a parazita emésztő vakuolumában a hem emésztési útvonalának gátlása.

Beszámoltak a (monoterápiában alkalmazott) piperakinnel szembeni rezisztenciáról.

Az Eurartesim hatásosságát és biztonságosságát két nagyszabású, randomizált, nyílt elrendezésű klinikai vizsgálat során értékelték:

A DM040010 számú vizsgálatot *P. falciparum* okozta szövődménymentes maláriában szenvedő ázsiai felnőtt és gyermek betegek bevonásával végezték. Az Eurartesim-kezelést az artesunát + meflokin- (AS + MQ) kombinációval hasonlították össze. Az elsődleges végpont a 63. napi PCR-korrigált gyógyulási arány volt.

A DM040011 számú vizsgálatot *P. falciparum* okozta szövődménymentes maláriában szenvedő afrikai gyermek betegek bevonásával végezték. Az Eurartesim-kezelést az arteméter+lumifantrin- (A+L) kombinációval hasonlították össze. Az elsődleges végpont a 28. napi PCR-korrigált gyógyulási arány volt.

Az elsődleges végpontra vonatkozó eredmények a beválasztás szerinti, módosított (modified intent to treat, m-ITT) populációkban (amelyek az összes randomizált beteget jelentik, akik legalább egy dózist megkaptak a vizsgálati gyógyszerből, azon betegek kivételével, akik ismeretlen okok miatt kiestek a betegkövetésből) a következők voltak:

Vizsgálat	PCR-korrigált gyógyulási arány (m-ITT)			
	Eurartesim	AS+MQ	A+L	A kezelések különbségének 95%-os kétoldalú konfidenciaintervalluma (Eurartesim–komparátor); p-érték
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

Az eredmények mindkét esetben megerősítették, hogy az Eurartesim nem rosszabb a komparátor gyógyszernél. A sikertelen kezelések valós aránya mindkét vizsgálatban a WHO által felállított 5%-os hatásossági küszöb alatt volt.

Az m-ITT populációkban kapott korszpecifikus PCR-korrigált gyógyulási arányok az alábbiakban láthatók táblázatos formában az ázsiai, illetve afrikai vizsgálatok esetében:

Vizsgálat	PCR-korrigált gyógyulási arány (m-ITT)			
	Eurartesim	AS+MQ	A+L	A kezelések különbségének 95%-os kétoldalú konfidenciaintervalluma (Eurartesim - komparátor); p-érték
DM040010 (n = 1087)				
≤5 év	100,0%	100,0%	-	-
>5–≤12 év	98,2%	96,5%	-	(-3,67; 7,09) %; 0,605
>12–≤18 év	97,3%	100,0%	-	(-6,40; 0,99) %; 1,000
>18–≤64 év	96,6%	94,4%	-	(-0,98; 5,30) %; 0,146

Vizsgálat	PCR-korrigált gyógyulási arány (m-ITT)			
	Eurartesim	AS+MQ	A+L	A kezelések különbségének 95%-os kétoldalú konfidenciaintervalluma (Eurartesim - komparátor); p-érték
DM040011 (n = 1524)				
≤1 év	91,5%	-	98,5%	(-12,66; -1,32) % ⁽¹⁾ ; 0,064
>1–≤2 év	92,6%	-	94,6%	(-6,76; 2,63) %; 0,413
>2–≤5 év	93,0%	-	94,0%	(-4,41; 2,47) %; 0,590

⁽¹⁾ Ez a CI aszimptotikus, mivel a pontos CI-t nem lehetett kiszámítani.

Az Európai Gyógyszerbiztonságossági Regiszterben (European Safety Registry) 25, 100 kg vagy nagyobb testtömegű (tartomány: 100–121 kg) beteg szerepel, akiket 3 napon át 4 tabletta 320/40 mg PQP/artenimol-kombinációval kezeltek. E betegek közül huszonekét beteg bizonyult parazitamentesnek a vérminta utolsó mikroszkópos vizsgálatakor; három beteg nem vett részt parazitológiai vérvizsgálaton. Klinikailag az összes beteg meggyógyult.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Az artenimol és a piperakin farmakokinetikai profilját állatmodellekben és különböző humán populációkon (egészséges önkéntesek, felnőtt betegek és gyermek betegek) vizsgálták.

Felszívódás

Az artenimol nagyon gyorsan felszívódik, a T_{max} egyszeri és ismételt adagolás után körülbelül 1-2 óra. Betegeknél az artenimol esetében (az Eurartesim első dózisa után megfigyelt) átlagos C_{max} (CV%) 752 (47%) ng/ml, az AUC_{INF} pedig 2002 (45%) ng/ml×h volt.

Az artenimol biohasznosulása magasabbnak tűnik maláriás betegeknél, mint egészséges önkénteseknél, talán mivel magának a maláriának is van hatása az artenimol diszpozíciójára. Ez a májműködés maláriával járó romlásának eredménye lehet, ami növeli az artenimol biohasznosulását (a first pass hatás csökkenése) anélkül, hogy befolyásolná a látszólagos eliminációs felezési időt, amit korlátoz a felszívódási sebesség. Egészséges férfi önkénteseknél éhgyomri állapotban az artenimol átlagos C_{max} -értéke a 180–252 ng/ml, az AUC_{INF} -értéke pedig az 516–684 ng/ml×h tartományban mozgott.

Az artenimol szisztémás expozíciója az Eurartesim utolsó dózisa után kissé alacsonyabb volt (akár 15%-kal alacsonyabb mint az első dózis után). Az artenimol farmakokinetikai paramétereit hasonlóan találták ázsiai és fehér egészséges önkénteseknél. Az artenimol szisztémás expozíciója a kezelés utolsó napján magasabb volt nőknél, mint férfiaknál, ez a különbség 30%-on belül volt.

Egészséges önkénteseknél az artenimol-expozíció 43%-kal emelkedett, amikor magas zsír-/magas kalóriatartalmú étellel együtt adták.

A piperakin, amely erősen lipofil vegyület, lassan szívódik fel. Emberben a piperakin T_{max} értéke egyszeri és ismételt adagolást követően körülbelül 5 óra. Betegeknél (az Eurartesim első dózisa után megfigyelt) átlagos (CV%) C_{max} 179 (62%) ng/ml, az AUC_{0-24} pedig 1679 (47%) ng/ml×h volt. Lassú eliminációja miatt a piperakin több dózis beadása után körülbelül 3-as akkumulációs tényező mellett akkumulálódik a plazmában. A piperakin farmakokinetikai paramétereit hasonlóan találták az ázsiai és fehér egészséges önkénteseknél. Másrészt a piperakin maximális plazmakoncentrációja az Eurartesim-kezelés utolsó napján magasabb volt nőknél, mint férfiaknál, ez a különbség a 30-50%-os nagyságrendbe esett.

Egészséges önkénteseknél a piperakin-expozíció körülbelül 3-szorosára emelkedik, ha magas zsír- vagy kalóriatartalmú étellel adják be. Ez a farmakokinetikai hatás a QT-intervallum megnyúlására gyakorolt fokozott hatással jár. Ennek megfelelően az Eurartesim-et vízzel kell bevenni

az utolsó táplálékfelvételt követően legalább 3 óra elteltével, és az egyes dózisok után 3 órán belül nem szabad ételt fogyasztani (4.2 pont).

Eloszlás

A piperakin és az artemimol egyaránt erősen kötődik humán plazmafehérjékhez: az *in vitro* vizsgálatok során megfigyelt fehérjekötődés 44-93% volt az artemimol, és több mint 99% a piperakin esetében. Továbbá állatokból származó *in vitro* és *in vivo* adatok azt mutatják, hogy a piperakin és az artemimol akkumulációra hajlamos a vörösvértestekben.

Az artemimolról megfigyelték, hogy emberben kicsi az eloszlási térfogata (0,8 l/ttkg; CV: 35,5%). A piperakin esetében emberben megfigyelt farmakokinetikai paraméterek azt jelzik, hogy ennek a hatóanyagnak nagy az eloszlási térfogata (730 l/ttkg; CV: 37,5%).

Biotranszformáció

Az artemimol elsősorban α -artemimol- β -glukuroniddá (α -artemimol-G) alakul. Humán májmikroszómákon végzett vizsgálatok azt mutatták, hogy az artemimolt az UDP-glukuronil-transzferáz (UGT1A9 és UGT2B7) metabolizálta α -artemimol-G-dá citokróm P405 által mediált metabolizmus nélkül. *In vitro* gyógyszer-gyógyszer interakciós vizsgálatok kimutatták, hogy az artemimol a CYP1A2 inhibitora, ezért fennáll a lehetősége, hogy az artemimol növeli a CYP1A2 szubsztrátjainak plazmakoncentrációját (lásd: 4.5 pont).

In vitro metabolizmus vizsgálatok azt mutatták, hogy a piperakint metabolizálják a humán májsejtek (37 °C-on történt 2 órás inkubálás után a piperakinnek körülbelül 85%-a maradt meg). A piperakint főként a CYP3A4 metabolizálta, valamint kisebb mértékben a CYP2C9 és a CYP2C19. A piperakin (időfüggő módon is) a CYP3A4, valamint kisebb mértékben a CYP2C19 enzim inhibitorának bizonyult, ugyanakkor a CYP2E1 aktivitását serkentette.

A piperakint artemimollal együtt inkubálva nem figyeltek meg a piperakin metabolikus profiljára gyakorolt hatást. A piperakin fő metabolitjai egy karboxilsav hasítási termék, valamint egy mono-N-oxidált termék volt.

Humán vizsgálatokban a piperakin a CYP3A4 enyhe inhibitorának bizonyult, míg a CYP3A4-aktivitás erős inhibitorai a piperakin metabolizmusának enyhe gátlását idézték elő (lásd 4.5 pont).

Elimináció

Az artemimol eliminációs felezési ideje körülbelül 1 óra. Az átlagos orális clearance maláriás felnőtt betegeknek 1,34 l/h/ttkg volt. Az átlagos orális clearance kissé magasabb volt gyermek betegek esetében, a különbségek nagyságrendjüket tekintve azonban kismértékűek (20% alattiak) voltak. Az artemimol metabolizmus (főként glükuronid-konjugáció) útján eliminálódik. Clearance-e egészséges önkéntesek esetében kissé alacsonyabb volt a nőknél, mint a férfiaknál. Emberben az artemimol kiválasztásáról rendelkezésre álló adatok mennyisége csekély. A szakirodalomban azonban beszámoltak arról, hogy az artemizinin-származékok esetében elhanyagolható a hatóanyag változatlan formában történő ürülése az emberi vizelettel és széklettel.

A piperakin eliminációs felezési ideje körülbelül 22 nap felnőtt betegek és körülbelül 20 nap gyermek betegek esetében. Az átlagos orális clearance maláriás felnőtt betegek esetében 2,09 l/h/ttkg volt, míg gyermek betegeknek 2,43 l/h/ttkg. Hosszú eliminációs felezési ideje miatt a piperakin többszöri adagolás után akkumulálódik.

Állatokkal végzett vizsgálatok azt mutatták, hogy a radioaktív anyaggal jelölt piperakin az epével választódik ki, míg a vizelettel történő ürülés elhanyagolható.

Farmakokinetika különleges betegcsoportokban

Máj- vagy vesekárosodásban szenvedő, valamint idős személyek körében nem végeztek specifikus farmakokinetikai vizsgálatokat.

Gyermekgyógyászati farmakokinetikai vizsgálatok során és nagyon korlátozott mintavételezés alapján az artenimol farmakokinetikája tekintetében kis különbségeket figyeltek meg a gyermekgyógyászati és a felnőtt populáció között. Gyermek betegek esetében az átlagos clearance (1,45 l/h/ttkg) kissé gyorsabb ütemű volt, mint felnőtt betegeknél (1,34 l/h/ttkg), ugyanakkor a gyermekgyógyászati populációban az átlagos eloszlási térfogat (0,705 l/ttkg) alacsonyabb volt, mint felnőtteknél (0,801 l/ttkg).

A fentiekhez hasonló összehasonlítás azt mutatta, hogy a piperakin felszívódási sebességének együtthatója és terminális felezési ideje gyermekekben túlnyomórészt hasonló volt a felnőtteknél megfigyeltekhez. A látszólagos clearance azonban gyorsabb (1,30 versus 1,14 l/h/ttkg), a látszólagos eloszlási összterfogat pedig alacsonyabb volt a gyermekgyógyászati populációban (623 versus 730 l/ttkg).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Általános toxicitás

A piperakin kutyákban és majmokban mutatott krónikus toxicitására vonatkozó szakirodalmi adatok jeleznek bizonyos mértékű hepatotoxicitást, valamint a teljes fehérvérsejtszám és a neutrophil sejtszámok enyhe, reverzibilis csökkenését.

Ismételt adagolás után a biztonságossággal kapcsolatos legfontosabb nem klinikai megfigyelések a következők voltak: a macrophagok intracitoplazmatikus szemcsés anyaggal történt beszűrődése, ami foszfolipidózis képét mutatta, valamint a számos szervben és szövetben kialakult degeneratív elváltozások. Ezeket a mellékhatásokat állatkísérletekben a klinikai expozíciós szintekhez hasonló expozíciós szintek mellett figyelték meg, és klinikai jelentőséggel bírhatnak. Nem ismert, hogy ezek a toxikus hatások reverzibilisek-e.

Az artenimol és a piperakin *in vitro* és *in vivo* vizsgálatok alapján nem volt genotoxikus/klasztogén hatású.

Karcinogenitási vizsgálatokat nem végeztek.

Az artenimol patkányban és nyúlban embrióelhalást okoz, és teratogén hatású.

A piperakin patkányoknál és nyulaknál nem idézett elő fejlődési rendellenességeket. 80 mg/ttkg dózissal kezelt nőstény patkányokkal végzett perinatalis és postnatalis fejlődési vizsgálatban (szegmens III) néhány állatnál késett az ellés, ami az újszülöttek mortalitását idézte elő. Azoknál a nőstényeknél, akiknél az ellés problémamentes volt, a túlélő utódok viselkedése és növekedése normális volt az *in utero* vagy tej közvetítésével történt expozíciót követően.

Reproduktív toxicitási vizsgálatokat az artenimol és piperakin kombinációjával nem végeztek.

Központi idegrendszeri toxicitás

Az artemizinin-származékok emberben és állatokban neurotoxikus hatást fejthetnek ki, ami szoros összefüggést mutat a különböző artenimol prodrugok dóziséval, beadási módjával és gyógyszerformájával. Emberben az oralisan alkalmazott artenimol lehetséges neurotoxicitása nagyon valószínűtlennek tekinthető, tekintve az artenimol gyors clearance-ét, valamint a rövid idejű expozíciót (maláriás betegeknek háromnapos kezelés). Patkányban és kutyában még letális dózis mellett sem volt jele az artenimol által a speciális nucleusokban előidézett elváltozásoknak.

Szív- és érrendszeri toxicitás

A vérnyomásra, valamint a PR- és QRS-intervallumokra gyakorolt hatásokat figyelték meg nagy piperakin-dózisok mellett. A szívre gyakorolt legfontosabb lehetséges hatás a szív ingerületvezetésével volt kapcsolatos.

A hERG-teszt során az IC₅₀ 0,15 µmol volt a piperakin és 7,7 µmol az artenimol esetében. Az artenimol és a piperakin együttes adása nem eredményez nagyobb mértékű hERG-gátlást, mint az összetevők külön-külön.

Fototoxicitás

Az artenimol fototoxicitásával kapcsolatban nincsenek aggodalmak, mivel a 290–700 nm-es tartományban nem abszorbeál.

A piperakin abszorpciós maximuma 352 nm-nél van. Mivel a piperakin jelen van a bőrben (körülbelül 9% a nem pigmentált patkányban és csak 3% a pigmentált patkányban), az orális kezelést követően 24 órával UV-sugárzásnak kitett egereknél enyhe fototoxikus reakciókat (duzzanatot és erythemát) figyeltek meg.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

Hidegen duzzadó kukoricakeményítő,

Dextrin

Hipromellóz (E464)

Kroszkarmellóz-nátrium

Magnézium-sztearát (E572)

Filmbevonat

Hipromellóz (E464)

Titán-dioxid (E171)

Makrogol 400

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

A fénytől és a nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Az Eurartesim 3, 6, 9, 12, 270 vagy 300 tablettát tartalmazó PVC/PVDC/alumínium buborékcsoomagolásba van csomagolva.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

Tel: +39 051 6489602

Fax: +39 051 388689

Email: regulatorycorporate@alfasigma.com

8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalombahozatali engedély első kiadásának dátuma: 2011. október 27.

A forgalombahozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2016. szeptember 9,

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT
EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY
KORLÁTOZÁSOK**

A. GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD-lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

• Kockázatkezelési terv

A forgalombahozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalombahozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat-profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

Ha az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés és a frissített kockázatkezelési terv benyújtásának időpontja egybeesik, azokat egyidőben be lehet nyújtani.

• Kockázatminimalizálásra irányuló további intézkedések

A forgalombahozatali engedély jogosultjának biztosítania kell, hogy minden olyan orvos, aki várhatóan felírja majd az Eurartesim-et, megkapja az egészségügyi szakembereknek szóló oktatási csomagot, amely a következőket tartalmazza:

- Alkalmazási előírás
- Betegtájékoztató
- Az orvosoknak szóló tájékoztató, amely tartalmazza az alkalmazás ellenjavallatát képező feltételek, valamint az ellenjavallt kísérőgyógyszerek ellenőrző listáját

Az orvosoknak szóló tájékoztatónak az alábbi fő üzeneteket kell tartalmaznia:

- Az Eurartesim képes megnyújtani a QTc-intervallumot, ami potenciálisan halálos kimenetelű szívritmuszavart okozhat.
- A piperakin felszívódása fokozódik étel jelenlétében, így a QTc-intervallum megnyúlási kockázatának csökkentése érdekében a betegeknek javasolni kell, hogy a tabletták bevétele vízzel, étkezés nélkül történjen, legalább 3 órával az utolsó táplálékbevitel után. Az egyes dózisok bevétele utáni 3 órán belül nem szabad ételt fogyasztani.
- Az Eurartesim ellenjavallt, amennyiben a beteg a WHO meghatározása szerinti súlyos maláriában szenved, olyan klinikai állapot szerepel a kórelőzményében, amely a QTc-intervallum megnyúlásához vezethet, illetve olyan gyógyszereket szed, amelyekről ismert, hogy megnyújtják a QTc-intervallumot.
- Az EKG ellenőrzésére vonatkozó ajánlások.
- Az alkalmazás ellenjavallatát képező feltételek, valamint az ellenjavallt kísérőgyógyszerek ellenőrző listájának köre és használata.
- A teratogenitás lehetséges kockázata, és hogy az Eurartesim-et nem szabad alkalmazni a terhesség 1. trimeszterében olyan esetekben, amikor egyéb megfelelő és hatásos malária elleni gyógyszerek állnak rendelkezésre.
- Annak szükségessége, hogy a betegeket tájékoztatni kell az Eurartesim-terápiával járó jelentős kockázatokról és a gyógyszer alkalmazása során szükséges megfelelő óvintézkedésekről.
- A betegeket figyelmeztetni kell rá, hogy nemkívánatos eseményekkel kapcsolatban forduljanak orvosukhoz, valamint az orvosoknak és a gyógyszerészeknek jelenteniük kell a feltételezett mellékhatásokat, különösen a QT-intervallum megnyúlásával járókat.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Eurartesim 160 mg / 20 mg filmtabletta
piperakin-tetrafoszfát/artenimol

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

160 mg piperakin-tetrafoszfát (tetrahidrát formájában) és 20 mg artenimol filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta
3 db tabletta.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazás.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Legalább 3 órával étkezés előtt vagy után kell bevenni.

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.
A fénytől és a nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/716/005 3 filmtabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Eurartesim

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC: {szám} [termékkód]
SN: {szám} [sorozatszám]
NN: {szám} [nemzeti visszatérítési vagy nemzeti azonosító szám]

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK
--

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Eurartesim 160 mg/20 mg tabletta
piperakin-tetrafoszfát/artenimol

2. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE
--

Alfasigma S.p.A

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Eurartesim 320 mg/40 mg filmdoboz
piperakin-tetrafoszfát/artenimol

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

320 mg piperakin-tetrafoszfát (tetrahidrát formájában) és 40 mg artenimol filmdobozként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmdoboz – 3 db tableta
Filmdoboz – 6 db tableta
Filmdoboz – 9 db tableta
Filmdoboz – 12 db tableta
Filmdoboz – 270 db tableta
Filmdoboz – 300 db tableta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazás.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Legalább 3 órával étkezés előtt vagy után kell bevenni.

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

A fénytől és a nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Eurartesim

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítóval 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC: {szám} [termékkód]

SN: {szám} [sorozatszám]

NN: {szám} [nemzeti visszatérítési vagy nemzeti azonosító szám]

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Eurartesim 320 mg/40 mg filmtabletta
piperakin-tetrafoszfát/artenimol

2. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Alfasigma S.p.A

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Eurartesim 160 mg/20 mg filmtabletta

piperakin-tetrafoszfát/artenimol

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Eurartesim, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Eurartesim Ön vagy gyermeke által történő szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az Eurartesim-et?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Eurartesim-et tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Eurartesim, és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az Eurartesim a piperakin-tetrafoszfát és artenimol hatóanyagokat tartalmazza. Szövődménymentes malária kezelésére alkalmazzák azokban az esetekben, amikor lehetőség van szájon át adható gyógyszer alkalmazására.

A maláriát a *Plasmodium* nevű parazitával történő fertőződés okozza, amit fertőződött szúnyogok csípése terjeszt. A *Plasmodium* parazitának különböző fajtái vannak. Az Eurartesim a *Plasmodium falciparum* nevű parazitát pusztítja el.

A gyógyszert felnőttek, serdülők, gyermekek és azok a 6 hónaposnál idősebb csecsemők szedhetik, akiknek a testtömege 5 kg vagy több.

2. Tudnivalók az Eurartesim Ön vagy gyermeke által történő szedése előtt

Ne szedje az Eurartesim-et:

- ha Ön vagy gyermeke allergiás a piperakin-tetrafoszfát vagy artenimol hatóanyagokra, vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére;
- ha Ön vagy gyermeke a malária súlyos formájában szenved, ami olyan szerveket érint, mint az agy, a tüdő vagy a vese;
- ha Önnek vagy gyermekének szívritmusa megváltozott, vagy ha szívbetegségben szenved;
- ha tudomása van arról, hogy családjának bármely tagja (szülők, nagyszülők vagy testvérek) valamilyen szív eredetű probléma miatt hirtelen meghalt vagy szívproblémával született;
- ha Ön vagy gyermeke szervezetében megváltozott a sók szintje (az elektrolit-egyensúly zavaraiiban szenved);
- ha Ön vagy gyermeke olyan egyéb gyógyszereket szed, amelyek hatással lehetnek a szívritmusra, például:

- kinidin, dizopiramid, prokainamid, amiodaron, dofetilid, ibutilid, hidrokinidin vagy szotalol;
 - depresszió kezelésére szolgáló gyógyszerek, például amitriptilin, fluoxetin vagy szertralin;
 - mentálhigiénés problémák kezelésére szolgáló gyógyszerek, például fenotiazinek, szertindol, szultoprid, klórpromazin, haloperidol, mezoridazin, pimoziid vagy tioridazin;
 - fertőzések kezelésére szolgáló gyógyszerek. Ezek közé tartoznak a bakteriális fertőzések kezelésére szolgáló gyógyszerek bizonyos típusai (makrolidek [például az eritromicin vagy a klaritromicin] és fluorokinolonok [például a moxifloxacin és a sparfloxacin]) vagy gombás fertőzések kezelésére szolgáló bizonyos gyógyszerek (beleértve a flukonazolt és az imidazolt) valamint a pentamidin (a tüdőgyulladás bizonyos típusának kezelésére alkalmazzák) és a szakvinavir (a HIV-fertőzés kezelésére alkalmazzák);
 - az allergiák és gyulladások kezelésére alkalmazott antihisztaminok, mint például a terfenadin, az asztemizol vagy a mizolasztin;
 - gyomorproblémák kezelésére szolgáló bizonyos gyógyszerek, például a ciszaprid, a domperidon vagy a droperidol;
 - egyéb gyógyszerek, például a vinka alkaloidák és az arzén-trioxid (bizonyos rákbetegségek kezelésére szolgál), bepridil (mellkasi szorítás kezelésére szolgál), difemanil (gyomorproblémák kezelésére alkalmazzák), levometadil és metadon (drogfüggőség kezelésére alkalmazzák) és probukol (magas koleszterinszint kezelésére alkalmazzák).
- ha Ön vagy gyermeke a közelmúltban (például egy hónapon belül) malária elleni kezelésben részesült bizonyos gyógyszerekkel, vagy bizonyos gyógyszereket szedett malária megelőzésére. Ezek közé tartozik a meflokin, a halofantrin, a lumefantrin, a klorokin vagy a kinin.

Amennyiben a fentiek közül bármelyik vonatkozik Önre vagy gyermekére, vagy nem biztos benne, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, mielőtt elkezdené szedni vagy gyermekének adni az Eurartesim-et.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Eurartesim szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, ha Önnek, illetve gyermekének:

- súlyos máj- vagy vesebetegsége van;
- a *Plasmodium falciparum* parazitán kívül más parazita által okozott maláriafertőzése van;
- bármilyen egyéb gyógyszert szed vagy szedett a malária kezelésére (a fent említetteken kívül);
- a terhesség 1. trimeszterében vagy szoptatás alatt (lásd alább);
- ha nőnemű, idős (65 évesnél idősebb) vagy hány;
- bizonyos egyéb olyan gyógyszereket szed, amelyek az anyagcserét érintő lehetséges kölcsönhatásokat okozhatnak. Példák „Egyéb gyógyszerek és az Eurartesim” című pontban vannak felsorolva;
- ha az Eurartesim-kezelést követően a maláriafertőzés ismételt kiújul vagy meg sem gyógyul, akkor lehetséges, hogy kezelőorvosa másik gyógyszert fog felírni.

Amennyiben a fentiek közül bármelyiket illetően bizonytalan, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Beszéljen kezelőorvosával, ha a kezelést követően súlyos mellékhatások specifikus tünetei jelentkeznek: sápadt bőr, általános gyengeség, fejfájás, légszomj és gyors szívverés – különösen akkor, ha ez fizikai terhelésre jelentkezik –, zavartság, szédülés vagy sötét színű vizelet (a részleteket lásd a 4. pontban).

Gyermekek

6 hónaposnál fiatalabb vagy 5 kg-nál kisebb testtömegű csecsemőknek a gyógyszer nem adható.

Egyéb gyógyszerek és az Eurartesim

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét az Ön, illetve gyermeke által jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Bizonyos gyógyszerek hatással

lehetnek az Eurartesim hatásmódjára, és kezelőorvosa dönthet úgy, hogy az Eurartesim nem megfelelő, vagy Önnek, illetve gyermekének gyakoribb orvosi ellenőrzésre van szüksége olyan gyógyszerek szedése alatt, amelyek lehetséges kölcsönhatásokat eredményezhetnek. Ilyen gyógyszerekre az alábbiakban soroltunk fel példákat (ezeken kívül számos egyéb gyógyszer is van):

- a vér magas koleszterinszintjének kezelésére szolgáló bizonyos gyógyszerek (például atorvasztatin, lovasztatin, szimvasztatin);
- magas vérnyomás és szívproblémák kezelésére szolgáló gyógyszerek (például diltiazem, nifedipin, nitrendipin, verapamil, felodipin, amlodipin);
- HIV-fertőzés kezelésére szolgáló bizonyos gyógyszerek (retrovírus elleni gyógyszerek): HIV-proteázgátlók (például atazanavir, darunavir, indinavir, lopinavir, ritonavir), nem nukleozid reverz transzkriptáz gátlók (például efavirenz, nevirapin);
- mikrobák okozta fertőzések kezelésére szolgáló bizonyos gyógyszerek (például telitromicin, rifampicin, dapszon);
- elalvást segítő gyógyszerek: benzodiazepinek (például midazolam, triazolam, diazepam, alprazolam), zaleplon, zolpidem;
- epilepsziás rohamok megelőzésére/kezelésére szolgáló gyógyszerek: barbiturátok (például fenobarbitál), karbamazepin vagy fenitoin;
- szervátültetés után és autoimmun betegségek esetén alkalmazott gyógyszerek (például ciklosporin, takrolimusz);
- nemi hormonok, a hormonális fogamzásgátlókban lévőket is beleértve (például gesztodén, progeszteron, ösztadiol, tesztoszteron);
- glükokortikoidok (hidrokortizon, dexametazon);
- omeprazol (gyomorsav termelésével összefüggő betegségek kezelésére alkalmazzák);
- paracetamol (fájdalom és láz csillapítására alkalmazzák);
- teofillin (a hörgőkben a levegő áramlásának javítására alkalmazzák);
- nefazodon (depresszió kezelésére alkalmazzák);
- aprepitant (hányinger kezelésére alkalmazzák);
- altatás során alkalmazott bizonyos gázok (például enflurán, halotán és izoflurán).

Az Eurartesim egyidejű bevétele étellel és itallal

Az Eurartesim-et csak vízzel veheti be.

Az Eurartesim-et nem szabad grépfrütlével bevenni a lehetséges kölcsönhatások miatt.

Terhesség és szoptatás

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha a terhesség 1. trimeszterében van, ha úgy gondolja, hogy terhes lehet vagy teherbe esett, illetve ha szoptat. Állatkísérletes adatok alapján az Eurartesim feltételezhetően károsítja a méhben fejlődő magzatot, amennyiben a terhesség első három hónapjában alkalmazzák. Ezért az Eurartesim-et tilos alkalmazni a terhesség 1. trimeszterében, amennyiben kezelőorvosa más gyógyszert fel tud írni. Ha az Eurartesim szedésének megkezdését követően egy hónapon belül derül ki, hogy Ön terhes, tájékoztassa erről kezelőorvosát. A 2., illetve a 3. trimeszterben lévő terhes nőknél a készítmény alkalmazása nem járt semmilyen magzatkárosodással. Ha az Eurartesim megfelelőbb egy terhes nő számára, mint az egyéb olyan artemizinin alapú kombinációs terápiák, amelyek alkalmazásával kapcsolatban több tapasztalat áll rendelkezésre (vagy a szulfadoxin-pirimetamin), az Eurartesim alkalmazható a 2. és a 3. trimeszterben.

A gyógyszer szedése alatt nem szabad szoptatnia gyermekét, mert a gyógyszer az anyatejjel átjuthat a csecsemő szervezetébe.

Ha folsavpótlókat szed az esetleges velőcsőzáródási rendellenességek megelőzésére, ezek szedését folytathatja az Eurartesim szedése alatt.

Mielőtt terhesség vagy szoptatás alatt bármilyen gyógyszert elkezdene szedni, beszélje meg kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre
Eurartesim szedése alatt vezethet gépkocsit és kezelhet gépeket, miután felépült a betegségéből.

3. Hogyan kell szedni az Eurartesim-et?

Az Eurartesim-et mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Önnek, illetve gyermekének éhgyomorra kell bevennie a gyógyszert. A gyógyszer minden egyes adagját az utolsó táplálékfelvételt követően legalább 3 óra elteltével kell bevenni, és az egyes adagok után 3 órán belül nem szabad ételt fogyasztani. Ön, illetve gyermeke bármikor ihat vizet.

Ha a tablettát nehéz lenyelni, porrá törheti és vízzel elkeverheti. A keveréket azonnal igya meg.

Az Eurartesim-kúra három egymást követő napon át tart. Minden nap egy adagot vegyen be. Törekednie kell rá, hogy az adagot mindhárom napon ugyanabban az időben vegye be.

A napi adag a beteg **testtömegéről** függ. Orvosa az Ön, illetve gyermeke testtömegének megfelelő adagot fogja felírni a következők szerint:

Testtömeg (kg)	Napi adag (mg)	A kezeléshez alkalmazandó tabletták száma összesen
5-től kevesebb mint 7-ig	Fél 160 mg/20 mg-os tablettá naponta	1,5 tablettá
7-től kevesebb mint 13-ig	Egy 160 mg/20 mg-os tablettá naponta	3 tablettá
13-től kevesebb mint 24-ig	Egy 320 mg/40 mg-os tablettá naponta	3 tablettá
24-től kevesebb mint 36-ig	Két 320 mg/40 mg-os tablettá naponta	6 tablettá
36-től kevesebb mint 75-ig	Három 320 mg/40 mg-os tablettá naponta	9 tablettá
>75	Négy 320 mg/40 mg-os tablettá naponta	12 tablettá

Hányás a gyógyszer szedése alatt

Amennyiben ez:

- az Eurartesim bevitelét követően 30 percen belül történik, a teljes adagot újra be kell venni.
- 31-60 perc múlva történik, fél adagot kell újra bevenni.

Ha Ön vagy gyermeke a második adagot is kihányta, ne vegyen be vagy adjon gyermekének újabb adagot. Sürgősen lépjen kapcsolatba kezelőorvosával, hogy más maláriaellenes kezelést kaphasson.

A gyógyszer szedése, amennyiben a maláriafertőzés kiújult

- Amennyiben Önnél, illetve gyermekénél újabb maláriás roham lép fel, egy éven belül még egy Eurartesim-kúrát szedhet be, amennyiben kezelőorvosa ezt megfelelő kezelésnek tartja. Önnek, illetve gyermekének tilos egy éven belül kettőnél több kúrát beszedni. Amennyiben ez történt, beszéljen kezelőorvosával. Az első kúrát követően 2 hónapon belül Önnek, illetve gyermekének nem szabad újabb kúrát beszednie az Eurartesim-ből.
- Ha Ön, illetve gyermeke egy éven belül több mint két alkalommal fertőződik meg, kezelőorvosa másik gyógyszert fog felírni.

Ha Ön vagy gyermeke az előírtnál több Eurartesim tablettát vett be

Ha Ön vagy gyermeke az előírt adagnál nagyobb adagot vett be, tájékoztassa kezelőorvosát.

Kezelőorvosa speciális ellenőrzést javasolhat Ön, illetve gyermeke számára, mert az előírtnál nagyobb adagok súlyos nemkívánatos hatást gyakorolhatnak a szívre (lásd még a 4. pontot).

Ha Ön vagy gyermeke elfelejtette bevenni az Eurartesim-et

Ha Ön vagy gyermeke elfelejtette bevenni az Eurartesim második adagját a megfelelő időben, vegye be, amint eszébe jut. Ezután vegye be a harmadik adagot körülbelül 24 órával a második adag után. Ha

Ön vagy gyermeke elfelejtette bevenni a harmadik (utolsó) adagot a megfelelő időben, vegye be, amint eszébe jut. Soha ne vegyen be ugyanazon a napon egynél több adagot a kihagyott adag pótlására.

Amennyiben nem biztos a teendőket illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Ha Ön vagy gyermeke idő előtt abbahagyja az Eurartesim szedését

Ahhoz, hogy a gyógyszer megfelelően hasson, Önnek, illetve gyermekének az előírásoknak megfelelően kell szednie a tablettát, és végig kell szednie a 3 napos kúrát. Ha Ön, illetve gyermeke erre nem képes, beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. A mellékhatások többsége nem súlyos, és általában a kezelést követően néhány napon vagy héten belül elmúlik.

Szívproblémák

Az Eurartesim szedése alatt, valamint az utolsó adag bevétele után még néhány napig egy QT-szakaszmegnyúlásnak nevezett szívprobléma fordulhat elő. Ez a szívritmus életveszélyes zavarát okozhatja. Felnőtteknél és gyermekeknél egyaránt megfigyeltek egyéb szívritmuszavarokat is, amelyek olyan tünetekkel jártak, mint a gyors szívverés (tahikardia) és az erőteljes szívverés, ami gyors vagy szabálytalan lehet (palpitáció). Ezeknek a mellékhatásoknak az előfordulása gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet).

Továbbá felnőtteknél szabálytalan szívverést (szinusz aritmiák) vagy lassú szívverést (bradikardia) figyeltek meg. Ezeknek a mellékhatásoknak az előfordulása nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet).

Ha Ön vagy gyermeke szívritmusában bármilyen eltérést észlel vagy tüneteket tapasztal (például szívdobogásérzést vagy szabálytalan szívverést), mielőbb forduljon kezelőorvosához, még mielőtt a következő adag esedékes lenne.

Kezelőorvosa a szív működés elektromos jeleit rögzítő vizsgálatot (elektrokardiogram, EKG) végezhet, mialatt Ön, illetve gyermeke kezelésben részesül, és az utolsó adag bevitelét követően. Kezelőorvosa tájékoztatni fogja Önt, hogy erre a vizsgálatra mikor kerül sor.

Vörösvértesteket érintő rendellenességek

Malária elleni kezelés alkalmazását követően néhány esetben egy vörösvértesteket érintő rendellenesség, az úgynevezett hemolitikus anémia jelentkezhet. Ez az állapot késleltetett lehet, és akár egy hónappal az Eurartesim alkalmazását követően is felléphet (késleltetett hemolitikus anémia). A legtöbb esetben a vérszegénység specifikus kezelés nélkül megszűnik, de néha súlyos esetekben vérátömlesztésre lehet szükség. Kezelőorvosa rendszeres vérvizsgálatokat fog végezni. Ha gyanítható, hogy a vörösvértestek hiányát az immunrendszer okozza (autoimmun hemolitikus anémia), ezek a vizsgálatok közvetlen antiglobulin tesztet is tartalmazhatnak annak megállapítására, hogy szükség van-e kezelésre, például kortikoszteroidokkal. Ezeknek a mellékhatásoknak a gyakorisága nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Azonnal forduljon kezelőorvosához, ha Önnél, illetve gyermekénél az Eurartesim-kezelést követően a következő tünetek közül egy vagy több kialakul: sápadt bőr, általános gyengeség, fejfájás, légszomj és gyors szívverés – különösen akkor, ha ez fizikai terhelésre jelentkezik –, zavartság, szédülés vagy sötét színű vizelet.

Egyéb mellékhatások felnőtteknél

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):
vérszegénység, fejfájás, láz, általános gyengeség.

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

influenza, légzőrendszeri fertőzés, rossz étvágy vagy étvágytalanság, szédülés, görcsrohamok, köhögés, hányás, hasi fájdalom, hasmenés, hányinger, a máj gyulladása vagy megnagyobbodása, a májsejtek károsodása, kóros májfunkciós értékek, viszketés, izom- vagy ízületi fájdalom.

Egyéb mellékhatások gyermekeknél

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet):

influenza, köhögés, láz.

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

légzőrendszeri fertőzés, fülfertőzés, vérszegénység, különböző vérsajtípusok (fehérvérsejtek és vérlemezkék) kóros eltérései, rossz étvágy vagy étvágytalanság, szemfertőzés, hasi fájdalom, hányás, hasmenés, bőrgyulladás, kiütések, általános gyengeség.

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

a vörösvértestek kóros eltérései, a vérlemezkesszám nagyfokú megemelkedése, bizonyos szervek (például a máj vagy a lép) megnagyobbodása, duzzadt nyirokcsomók, görcsrohamok, fejfájás, kóros szívhangok (amelyet kezelőorvosa sztetoszkóppal hall), orrvérzés, orrfolyás, hányinger, szájüregi gyulladás, májgyulladás vagy a máj megnagyobbodása, sárgaság, kóros májfunkciós vérvizsgálati laboreredmények, bőrviszketés és -gyulladás, ízületi fájdalom.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Eurartesim-et tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A csomagoláson feltüntetett lejárati idő („Felhasználható” vagy „Felh.”) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

A fénytől és a nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha azt veszi észre, hogy a buboréksomagolás kinyílt.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Eurartesim?

A készítmény hatóanyagai a piperakin-tetrafoszfát és az artenimol.

160 mg piperakin-tetrafoszfátot (tetrahidrát formájában) és 20 mg artenimolt tartalmaz filmtablettaként.

Egyéb összetevők:

Tablettamag: hidegen duzzadó kukoricakeményítő, dextrin, hipromellóz (E464), kroszkarmellóz-nátrium, magnézium-sztearát (E572).

Filmbevonat: hipromellóz, titán-dioxid (E171), makrogol 400.

Milyen az Eurartesim külleme, és mit tartalmaz a csomagolás?

Az Eurartesim tabletta fehér, filmbevonatú tabletta, mélynyomású felirattal és a közepén törővonallal.

A 160 mg/20 mg-os tabletta egyik oldalán „S” és „T” betű van és 3 db tablettát tartalmazó buboréksomagolásokban kapható.

A forgalombahozatali engedély jogosultja

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

Tel.: +39 051 6489602
Fax: +39 051 388689
E:mail: regulatorycorporate@alfasigma.com

Gyártó

Alfasigma S.p.A.
Via Pontina km. 30,400
00071 Pomezia (Róma)
Olaszország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalombahozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

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

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

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

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

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

Ελλάδα
A VIPharma International A.E.
Τηλ: +30 210-6194170

info@avipharma.gr

Italy

Alfasigma S.p.A.

Tel: +39 051 6489602

regulatorycorporate@alfasigma.com

Κύπρος

ISANGEN PHARMA CYPRUS LTD

Τηλ: + 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, Itaalìa, Włochy, Italija, Ítalía, taliansko, Itālija

Тел/Тел/Тlf/Сíми/Пuh: +39 051 6489602

regulatorycorporate@alfasigma.com

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: ÉÉÉÉ. hónap

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Eurartesim 320 mg/40 mg filmtabletta

piperakin-tetrafoszfát/artenimol

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Eurartesim, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Eurartesim Ön vagy gyermeke által történő szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az Eurartesim-et?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Eurartesim-et tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Eurartesim, és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az Eurartesim a piperakin-tetrafoszfát és artenimol hatóanyagokat tartalmazza. Szövődménymentes malária kezelésére alkalmazzák azokban az esetekben, amikor lehetőség van szájon át adható gyógyszer alkalmazására.

A maláriát a *Plasmodium* nevű parazitával történő fertőződés okozza, amit fertőződött szúnyogok csípése terjeszt. A *Plasmodium* parazitának különböző fajtái vannak. Az Eurartesim a *Plasmodium falciparum* nevű parazitát pusztítja el.

A gyógyszert felnőttek, serdülők, gyermekek és azok a 6 hónaposnál idősebb csecsemők szedhetik, akiknek a testtömege 5 kg vagy több.

2. Tudnivalók az Eurartesim Ön vagy gyermeke által történő szedése előtt

Ne szedje az Eurartesim-et:

- ha Ön vagy gyermeke allergiás a piperakin-tetrafoszfát vagy artenimol hatóanyagokra, vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére;
- ha Ön vagy gyermeke a malária súlyos formájában szenved, ami olyan testrészeket érint, mint az agy, a tüdő vagy a vese;
- ha Önnek vagy gyermekének szívritmusa megváltozott, vagy ha szívbetegségben szenved;
- ha tudomása van arról, hogy családjának bármely tagja (szülők, nagyszülők vagy testvérek) valamilyen szív eredetű probléma miatt hirtelen meghalt vagy szívproblémával született;
- ha Ön vagy gyermeke szervezetében megváltozott a sók szintje (az elektrolit-egyensúly zavaraiiban szenved);
- ha Ön vagy gyermeke olyan egyéb gyógyszereket szed, amelyek hatással lehetnek a szívritmusra, például:

- kinidin, dizopiramid, prokainamid, amiodaron, dofetilid, ibutilid, hidrokinidin vagy szotalol;
 - depresszió kezelésére szolgáló gyógyszerek, például amitriptilin, fluoxetin vagy szertralin;
 - mentálhigiénés problémák kezelésére szolgáló gyógyszerek, például fenotiazinek, szertindol, szultoprid, klórpromazin, haloperidol, mezoridazin, pimoziid vagy tioridazin;
 - fertőzések kezelésére szolgáló gyógyszerek. Ezek közé tartoznak a bakteriális fertőzések kezelésére szolgáló gyógyszerek bizonyos típusai (makrolidek [például az eritromicin vagy a klaritromicin] és fluorokinolonok [például a moxifloxacin és a sparfloxacin]) vagy gombás fertőzések kezelésére szolgáló bizonyos gyógyszerek (beleértve a flukonazolt és az imidazolt) valamint a pentamidin (a tüdőgyulladás bizonyos típusának kezelésére alkalmazzák) és a szakvinavir (a HIV-fertőzés kezelésére alkalmazzák);
 - az allergiák és gyulladások kezelésére alkalmazott antihisztaminok, mint például a terfenadin, az asztemizol vagy a mizolasztin;
 - gyomorproblémák kezelésére szolgáló bizonyos gyógyszerek, például a ciszaprid, a domperidon vagy a droperidol;
 - egyéb gyógyszerek, például a vinka alkaloidák és az arzén-trioxid (bizonyos rákbetegségek kezelésére szolgál), bepridil (mellkasi szorítás kezelésére szolgál), difemanil (gyomorproblémák kezelésére alkalmazzák), levometadil és metadon (drogfüggőség kezelésére alkalmazzák) és probukol (magas koleszterinszint kezelésére alkalmazzák).
- ha Ön vagy gyermeke a közelmúltban (például egy hónapon belül) malária elleni kezelésben részesült bizonyos gyógyszerekkel, vagy bizonyos gyógyszereket szedett malária megelőzésére. Ezek közé tartozik a meflokin, a halofantrin, a lumefantrin, a klorokin vagy a kinin.

Amennyiben a fentiek közül bármelyik vonatkozik Önre vagy gyermekére, vagy nem biztos benne, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, mielőtt elkezdené szedni vagy gyermekének adni az Eurartesim-et.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Eurartesim szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, ha Önnek, illetve gyermekének:

- súlyos máj- vagy vesebetegsége van;
- a *Plasmodium falciparum* parazitán kívül más parazita által okozott maláriafertőzése van;
- bármilyen egyéb gyógyszert szed vagy szedett a malária kezelésére (a fent említetteken kívül);
- a terhesség 1. trimeszterében vagy szoptatás alatt (lásd alább);
- ha nőnemű, idős (65 évesnél idősebb) vagy hány;
- bizonyos egyéb olyan gyógyszereket szed, amelyek az anyagcserét érintő lehetséges kölcsönhatásokat okozhatnak. Példák „Egyéb gyógyszerek és az Eurartesim” című pontban vannak felsorolva;
- ha az Eurartesim-kezelést követően a maláriafertőzés ismételt kiújul vagy meg sem gyógyul, akkor lehetséges, hogy kezelőorvosa másik gyógyszert fog felírni.

Amennyiben a fentiek közül bármelyiket illetően bizonytalan, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Beszéljen kezelőorvosával, ha a kezelést követően súlyos mellékhatások specifikus tünetei jelentkeznek: sápadt bőr, általános gyengeség, fejfájás, légszomj és gyors szívverés – különösen akkor, ha ez fizikai terhelésre jelentkezik –, zavartság, szédülés vagy sötét színű vizelet (a részleteket lásd a 4. pontban).

Gyermekek

6 hónaposnál fiatalabb vagy 5 kg-nál kisebb testtömegű csecsemőknek a gyógyszer nem adható.

Egyéb gyógyszerek és az Eurartesim

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét az Ön, illetve gyermeke által jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Bizonyos gyógyszerek hatással

lehetnek az Eurartesim hatásmódjára, és kezelőorvosa dönthet úgy, hogy az Eurartesim nem megfelelő, vagy Önnek, illetve gyermekének gyakoribb orvosi ellenőrzésre van szüksége olyan gyógyszerek szedése alatt, amelyek lehetséges kölcsönhatásokat eredményezhetnek. Ilyen gyógyszerekre az alábbiakban soroltunk fel példákat (ezeken kívül számos egyéb gyógyszer is van):

- a vér magas koleszterinszintjének kezelésére szolgáló bizonyos gyógyszerek (például atorvasztatin, lovasztatin, szimvasztatin);
- magas vérnyomás és szívproblémák kezelésére szolgáló gyógyszerek (például diltiazem, nifedipin, nitrendipin, verapamil, felodipin, amlodipin);
- HIV-fertőzés kezelésére szolgáló bizonyos gyógyszerek (retrovírus elleni gyógyszerek): HIV-proteázgátlók (például atazanavir, darunavir, indinavir, lopinavir, ritonavir), nem nukleozid reverz transzkriptáz gátlók (például efavirenz, nevirapin);
- mikrobák okozta fertőzések kezelésére szolgáló bizonyos gyógyszerek (például telitromicin, rifampicin, dapszon);
- elalvást segítő gyógyszerek: benzodiazepinek (például midazolam, triazolam, diazepam, alprazolam), zaleplon, zolpidem;
- epilepsziás rohamok megelőzésére/kezelésére szolgáló gyógyszerek: barbiturátok (például fenobarbitál), karbamazepin vagy fenitoin;
- szervátültetés után és autoimmun betegségek esetén alkalmazott gyógyszerek (például ciklosporin, takrolimusz);
- nemi hormonok, a hormonális fogamzásgátlókban lévőket is beleértve (például gesztodén, progeszteron, ösztadiol, tesztoszteron);
- glükokortikoidok (hidrokortizon, dexametazon);
- omeprazol (gyomorsav termelésével összefüggő betegségek kezelésére alkalmazzák);
- paracetamol (fájdalom és láz csillapítására alkalmazzák);
- teofillin (a hörgőkben a levegő áramlásának javítására alkalmazzák);
- nefazodon (depresszió kezelésére alkalmazzák);
- aprepitant (hányinger kezelésére alkalmazzák);
- altatás során alkalmazott bizonyos gázok (például enflurán, halotán és izoflurán).

Az Eurartesim egyidejű bevétele étellel és itallal

Az Eurartesim-et csak vízzel veheti be.

Az Eurartesim-et nem szabad grépfrútlével bevenni a lehetséges kölcsönhatások miatt.

Terhesség és szoptatás

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha a terhesség 1. trimeszterében van, ha úgy gondolja, hogy terhes lehet vagy teherbe esett, illetve ha szoptat. Állatkísérletes adatok alapján az Eurartesim feltételezhetően károsítja a méhben fejlődő magzatot, amennyiben a terhesség első három hónapjában alkalmazzák. Ezért az Eurartesim-et tilos alkalmazni a terhesség 1. trimeszterében, amennyiben kezelőorvosa más gyógyszert fel tud írni. Ha az Eurartesim szedésének megkezdését követően egy hónapon belül derül ki, hogy Ön terhes, tájékoztassa erről kezelőorvosát. A 2., illetve a 3. trimeszterben lévő terhes nőknél a készítmény alkalmazása nem járt semmilyen magzatkárosodással. Ha az Eurartesim megfelelőbb egy terhes nő számára, mint az egyéb olyan artemizinin alapú kombinációs terápiák, amelyek alkalmazásával kapcsolatban több tapasztalat áll rendelkezésre (vagy a szulfadoxin-pirimetamin), az Eurartesim alkalmazható a 2. és a 3. trimeszterben.

A gyógyszer szedése alatt nem szabad szoptatnia gyermekét, mert a gyógyszer az anyatejjel átjuthat a csecsemő szervezetébe.

Ha folsavpótlókat szed az esetleges velőcsőzáródási rendellenességek megelőzésére, ezek szedését folytathatja az Eurartesim szedése alatt.

Mielőtt terhesség vagy szoptatás alatt bármilyen gyógyszert elkezdené szedni, beszélje meg kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre
Eurartesim szedése alatt vezethet gépkocsit és kezelhet gépeket, miután felépült a betegségéből.

3. Hogyan kell szedni az Eurartesim-et?

Az Eurartesim-et mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Önnek, illetve gyermekének éhgyomorra kell bevennie a gyógyszert. A gyógyszer minden egyes adagját az utolsó táplálékfelvételt követően legalább 3 óra elteltével kell bevenni, és az egyes adagok után 3 órán belül nem szabad ételt fogyasztani. Ön, illetve gyermeke bármikor ihat vizet.

Ha a tablettát nehéz lenyelni, porrá törheti és vízzel elkeverheti. A keveréket azonnal igya meg.

Az Eurartesim-kúra három egymást követő napon át tart. Minden nap egy adagot vegyen be. Törekednie kell rá, hogy az adagot mindhárom napon ugyanabban az időben vegye be.

A napi adag a beteg **testtömegéről** függ. Orvosa az Ön, illetve gyermeke testtömegének megfelelő adagot fogja felírni a következők szerint:

Testtömeg (kg)	Napi adag (mg)	A kezeléshez alkalmazandó tabletták száma összesen
5-től kevesebb mint 7-ig	Fél 160 mg/20 mg-os tablettá naponta	1,5 tablettá
7-től kevesebb mint 13-ig	Egy 160 mg/20 mg-os tablettá naponta	3 tablettá
13-től kevesebb mint 24-ig	Egy 320 mg/40 mg-os tablettá naponta	3 tablettá
24-től kevesebb mint 36-ig	Két 320 mg/40 mg-os tablettá naponta	6 tablettá
36-től kevesebb mint 75-ig	Három 320 mg/40 mg-os tablettá naponta	9 tablettá
>75	Négy 320 mg/40 mg-os tablettá naponta	12 tablettá

Hányás a gyógyszer szedése alatt

Amennyiben ez:

- az Eurartesim bevétele követően 30 percen belül történik, a teljes adagot újra be kell venni.
- 31-60 perc múlva történik, fél adagot kell újra bevenni.

Ha Ön vagy gyermeke a második adagot is kihányta, ne vegyen be vagy adjon gyermekének újabb adagot. Sürgősen lépjen kapcsolatba kezelőorvosával, hogy más maláriaellenes kezelést kaphasson.

A gyógyszer szedése, amennyiben a maláriafertőzés kiújult

- Amennyiben Önnél, illetve gyermekénél újabb maláriás roham lép fel, egy éven belül még egy Eurartesim-kúrát szedhet be, amennyiben kezelőorvosa ezt megfelelő kezelésnek tartja. Önnek, illetve gyermekének tilos egy éven belül kettőnél több kúrát beszedni. Amennyiben ez történt, beszéljen kezelőorvosával. Az első kúrát követően 2 hónapon belül Önnek, illetve gyermekének nem szabad újabb kúrát beszednie az Eurartesim-ből.
- Ha Ön, illetve gyermeke egy éven belül több mint két alkalommal fertőződik meg, kezelőorvosa másik gyógyszert fog felírni.

Ha Ön vagy gyermeke az előírtnál több Eurartesim tablettát vett be

Ha Ön vagy gyermeke az előírt adagnál nagyobb adagot vett be, tájékoztassa kezelőorvosát.

Kezelőorvosa speciális ellenőrzést javasolhat Ön, illetve gyermeke számára, mert az előírtnál nagyobb adagok súlyos nemkívánatos hatást gyakorolhatnak a szívre (lásd még a 4. pontot).

Ha Ön vagy gyermeke elfelejtette bevenni az Eurartesim-et

Ha Ön vagy gyermeke elfelejtette bevenni az Eurartesim második adagját a megfelelő időben, vegye be, amint eszébe jut. Ezután vegye be a harmadik adagot körülbelül 24 órával a második adag után. Ha

Ön vagy gyermeke elfelejtette bevenni a harmadik (utolsó) adagot a megfelelő időben, vegye be, amint eszébe jut. Soha ne vegyen be ugyanazon a napon egynél több adagot a kihagyott adag pótlására.

Amennyiben nem biztos a teendőket illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Ha Ön vagy gyermeke idő előtt abbahagyja az Eurartesim szedését

Ahhoz, hogy a gyógyszer megfelelően hasson, Önnek, illetve gyermekének az előírásoknak megfelelően kell szednie a tablettát, és végig kell szednie a 3 napos kúrát. Ha Ön, illetve gyermeke erre nem képes, beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. A mellékhatások többsége nem súlyos, és általában a kezelést követően néhány napon vagy héten belül elmúlik.

Szívproblémák

Az Eurartesim szedése alatt, valamint az utolsó adag bevétele után még néhány napig egy QT-szakaszmegnyúlásnak nevezett szívprobléma fordulhat elő. Ez a szívritmus életveszélyes zavarát okozhatja. Felnőtteknél és gyermekeknél egyaránt egyéb szívritmuszavarokat is megfigyeltek, amelyek olyan tünetekkel jártak, mint a gyors szívverés (tahikardia) és az erőteljes szívverés, ami gyors vagy szabálytalan lehet (palpitáció). Ezeknek a mellékhatásoknak az előfordulása gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet).

Továbbá felnőtteknél szabálytalan szívverést (szinusz aritmiák) vagy lassú szívverést (bradikardia) figyeltek meg. Ezeknek a mellékhatásoknak az előfordulása nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet).

Ha Ön vagy gyermeke szívritmusában bármilyen eltérést észlel vagy tüneteket tapasztal (például szívdobogásérzést vagy szabálytalan szívverést), mielőbb forduljon kezelőorvosához, még mielőtt a következő adag esedékes lenne.

Kezelőorvosa a szív működés elektromos jeleit rögzítő vizsgálatot (elektrokardiogram, EKG) végezhet, mialatt Ön, illetve gyermeke kezelésben részesül, és az utolsó adag bevitelét követően. Kezelőorvosa tájékoztatni fogja Önt, hogy erre a vizsgálatra mikor kerül sor.

Vörösvértesteket érintő rendellenességek

Malária elleni kezelés alkalmazását követően néhány esetben egy vörösvértesteket érintő rendellenesség, az úgynevezett hemolitikus anémia jelentkezhet. Ez az állapot késleltetett lehet, és akár egy hónappal az Eurartesim alkalmazását követően is felléphet (késleltetett hemolitikus anémia). A legtöbb esetben a vérszegénység specifikus kezelés nélkül megszűnik, de néha súlyos esetekben vérátömlesztésre lehet szükség. Kezelőorvosa rendszeres vérvizsgálatokat fog végezni. Ha gyanítható, hogy a vörösvértestek hiányát az immunrendszer okozza (autoimmun hemolitikus anémia), ezek a vizsgálatok közvetlen antiglobulin tesztet is tartalmazhatnak annak megállapítására, hogy szükség van-e kezelésre, például kortikoszteroidokkal. Ezeknek a mellékhatásoknak a gyakorisága nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Azonnal forduljon kezelőorvosához, ha Önnél, illetve gyermekénél az Eurartesim-kezelést követően a következő tünetek közül egy vagy több kialakul: sápadt bőr, általános gyengeség, fejfájás, légszomj és gyors szívverés – különösen akkor, ha ez fizikai terhelésre jelentkezik –, zavartság, szédülés vagy sötét színű vizelet.

Egyéb mellékhatások felnőtteknél

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

vérszegénység, fejfájás, láz, általános gyengeség.

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

influenza, légzőrendszeri fertőzés, rossz étvágy vagy étvágytalanság, szédülés, görcsrohamok, köhögés, hányás, hasi fájdalom, hasmenés, hányinger, a máj gyulladása vagy megnagyobbodása, a májsejtek károsodása, kóros májfunkciós értékek, viszketés, izom- vagy ízületi fájdalom.

Egyéb mellékhatások gyermekeknél

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet):

influenza, köhögés, láz.

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

légzőrendszeri fertőzés, fülfertőzés, vérszegénység, különböző véresejt-típusok (fehérvérsejtek és vérlemezkék) kóros eltérései, rossz étvágy vagy étvágytalanság, szemfertőzés, hasi fájdalom, hányás, hasmenés, bőrgyulladás, kiütések, általános gyengeség.

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

a vörösvértestek kóros eltérései, a vérlemezkesszám nagyfokú megemelkedése, bizonyos szervek (például a máj vagy a lép) megnagyobbodása, duzzadt nyirokcsomók, görcsrohamok, fejfájás, kóros szívhangok (amelyet kezelőorvosa sztetoszkóppal hall), orrvérzés, orrfolyás, hányinger, szájüregi gyulladás, májgyulladás vagy a máj megnagyobbodása, sárgaság, kóros májfunkciós vérvizsgálati laboreredmények, bőrviszketés és -gyulladás, ízületi fájdalom.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Eurartesim-et tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A csomagoláson feltüntetett lejárati idő („Felhasználható” vagy „Felh.”) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

A fénytől és a nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha azt veszi észre, hogy a buboréksomagolás kinyílt.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Eurartesim?

A készítmény hatóanyagai a piperakin-tetrafoszfát és az artenimol.
320 mg piperakin-tetrafoszfátot (tetrahidrát formájában) és 40 mg artenimolt tartalmaz
filmtablettaként.

Egyéb összetevők:

Tablettamag: hidegen duzzadó kukoricakeményítő, dextrin, hipromellóz (E464),
kroszkarmellóz-nátrium, magnézium-sztearát (E572).

Filmbevonat: hipromellóz, titán-dioxid (E171), makrogol 400.

Milyen az Eurartesim külleme, és mit tartalmaz a csomagolás?

Az Eurartesim tablettá fehér, filmbevonatú tablettá, mélynyomású felirattal és a közepén törővonallal.

A 320 mg/40 mg-os tablettá egyik oldalán két „σ” betű van és 3, 6, 9, 12, 270 vagy 300 db tablettát
tartalmazó buborékcsomagolásokban kapható.

A forgalombahozatali engedély jogosultja

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

Tel.: +39 051 6489602
Fax: +39 051 388689
E-mail: regulatorycorporate@alfasigma.com

Gyártó

Alfasigma S.p.A.
Via Pontina km. 30,400
00071 Pomezia (Róma)
Olaszország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalombahozatali engedély
jogosultjának helyi képviselőéhez:

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

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

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

France
Alfasigma France

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

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

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

Ελλάδα

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

Italy

Alfasigma S.p.A.
Tel: +39 051 6489602
regulatorycorporate@alfasigma.com

Κύπρος

ISANGEN PHARMA CYPRUS LTD
Τηλ: +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, Itàlia, Włochy, Italija, Ítalía, taliansko, Itālija

Тел/Tel/Tlf/Sími/Puh:

+39 051 6489602

regulatorycorporate@alfasigma.com

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: ÉÉÉÉ. hónap

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

IV. MELLÉKLET

TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK ÉS A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY(EK) FELTÉTELEIT ÉRINTŐ MÓDOSÍTÁSOK INDOKLÁSA

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a Farmakovigilancia Kockázatértékelő Bizottságnak (PRAC) az artenimol/piperakin-tetrafoszfátra vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés(ek)e)t (PSUR) értékelő jelentését, a CHMP a következő tudományos következtetésekre jutott:

A hepatocellularis károsodással kapcsolatban felnőttek körében spontán jelentésekből rendelkezésre álló adatokat, beleértve néhány szoros időbeli kapcsolatban lévő esetet, illetve egy pozitív de-challenge esetet, a PRAC úgy ítélte meg, hogy az artenimol/piperakin-tetrafoszfát és a hepatocellularis károsodás közötti ok-okozati kapcsolat legalább ésszerű lehetőség. A PRAC arra a következtetésre jutott, hogy az artenimol/piperakin-tetrafoszfátot tartalmazó gyógyszerek kísérőiratait ennek megfelelően módosítani kell.

A CHMP egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

A forgalombahozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

Az artenimol/piperakin-tetrafoszfátra vonatkozó tudományos következtetések alapján a CHMP-nek az a véleménye, hogy az artenimol/piperakin-tetrafoszfát hatóanyagot tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat-profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokban a javasolt módosításokat elvégzik.

A CHMP a forgalombahozatali engedély(ek) feltételeinek a módosítását javasolja.