ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Eurartesim 160 mg/20 mg compresse rivestite con film.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 160 mg di piperachina tetrafosfato (come tetraidrato; PQP) e 20 mg di artenimolo.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

Compressa rivestita con film, biconvessa, oblunga (dimensioni 11,5 x 5,5 mm / spessore 4,4 mm), di colore bianco con una linea di incisione e con le lettere "S" e "T" impresse su un lato.

La compressa può essere divisa in dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Eurartesim è indicato per il trattamento della malaria da *Plasmodium falciparum* non complicata, negli adulti, adolescenti, bambini e neonati di 6 mesi di età e oltre e di peso pari o superiore a 5 kg.

Si devono considerare gli orientamenti ufficiali sull'uso opportuno di medicinali antimalarici, incluse le informazioni sulla prevalenza della resistenza ad artenimolo/piperachina nella regione geografica in cui l'infezione è stata acquisita (vedere paragrafo 4.4).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Eurartesim deve essere somministrato nell'arco di tre giorni consecutivi, per un totale di tre dosi, assunte ogni giorno alla stessa ora.

Il dosaggio deve basarsi sul peso corporeo, come indicato nella tabella seguente:

Peso corporeo (kg)	Dose giornaliera (mg)		Dosaggio della compressa e numero di compresse per dose
	PQP	Artenimolo	
da 5 a < 7	80	10	½ compressa da 160 mg / 20 mg
da 7 a < 13	160	20	1 compressa da 160 mg / 20 mg
da 13 a < 24	320	40	1 compressa da 320 mg / 40 mg
da 24 a < 36	640	80	2 compresse da 320 mg / 40 mg
da 36 a < 75	960	120	3 compresse da 320 mg / 40 mg
≥ 75*	1 280	160	4 compresse da 320 mg / 40 mg

* vedere paragrafo 5.1

Se il paziente vomita entro 30 minuti dall'assunzione di Eurartesim, deve essere nuovamente somministrata l'intera dose; se il paziente vomita entro 30-60 minuti, deve essere risomministrata metà dose. La ri-somministrazione di Eurartesim non deve essere tentata più di una volta. Se compare il vomito dopo la seconda dose, deve essere istituita una terapia antimalarica alternativa.

Se una dose viene saltata, deve essere assunta non appena possibile e il regime di assunzione raccomandato deve essere continuato fino al completamento dell'intero ciclo di trattamento.

Non vi sono dati su un secondo ciclo di trattamento.
Non possono essere somministrati più di due cicli di Eurartesim in un periodo di 12 mesi (vedere paragrafi 4.4 e 5.3).
Un secondo ciclo di Eurartesim non deve essere somministrato nei 2 mesi successivi al primo ciclo, a causa della lunga emivita di eliminazione di piperachina (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Popolazioni speciali

Anziani
Gli studi clinici di Eurartesim non hanno incluso pazienti di età pari o superiore a 65 anni, pertanto non è possibile rilasciare raccomandazioni posologiche. Considerando la possibilità di una riduzione della funzione epatica e renale associata all'età, nonché il potenziale di cardiopatie (vedere paragrafi 4.3 e 4.4), si deve usare cautela nella somministrazione del medicinale agli anziani.

Compromissione epatica e renale
Eurartesim non è stato valutato nei soggetti con insufficienza epatica o renale moderata o severa. Si raccomanda pertanto cautela nella somministrazione di Eurartesim a questi pazienti (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica
La sicurezza e l'efficacia di Eurartesim nei neonati di età inferiore a 6 mesi e nei bambini di peso inferiore a 5 kg non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili per questi sottoinsiemi di popolazioni pediatriche.

Modo di somministrazione

Eurartesim deve essere assunto per via orale, con acqua e senza cibo.
Ciascuna dose deve essere assunta almeno 3 ore dopo l'ultima assunzione di alimenti.
Non devono essere assunti alimenti nelle 3 ore successive a ciascuna dose.

Per i pazienti non in grado di inghiottire le compresse, come neonati e bambini piccoli, Eurartesim può essere frantumato e miscelato con acqua. La miscela deve essere usata subito dopo la preparazione.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Malaria severa secondo la definizione dell'OMS.
- Anamnesi familiare positiva per morte improvvisa o per prolungamento congenito dell'intervallo QTc.
- Prolungamento congenito noto dell'intervallo QTc o qualsiasi condizione clinica nota per prolungare l'intervallo QTc.
- Anamnesi positiva per aritmie cardiache sintomatiche o con bradicardia clinicamente rilevante.

- Qualsiasi disturbo cardiaco predisponente ad aritmia, come ipertensione severa, ipertrofia ventricolare sinistra (inclusa cardiomiopatia ipertrofica) o insufficienza cardiaca congestizia, accompagnata da ridotta frazione di eiezione ventricolare sinistra.

- Squilibri elettrolitici, in particolare ipokaliemia, ipocalcemia o ipomagnesiemia.

- Assunzione di medicinali noti per prolungare l'intervallo QTc. Questi comprendono (a titolo non esaustivo):

  - antiaritmici (ad es., amiodarone, disopiramide, dofetilide, ibutilide, procainamide, chinidina, idrochinidina, sotalolo)

  - neurolettici (ad es. fenotiazine, sertindolo, sultopride, clorpromazina, aloperidolo, mesoridazina, pimozide o tioridazina), medicinali antidepressivi

  - alcuni medicinali antimicrobici inclusi medicinali delle seguenti classi:
    - macrolidi (ad es. eritromicina, claritromicina),
    - fluorochinoloni (ad es. moxifloxacina, sparfloxacina),
    - medicinali antimicotici imidazolici e triazolici
    - e anche pentamidina e saquinavir

  - alcuni antistaminici non sedativi (ad es. terfenadina, astemizolo, mizolastina)

  - cisapride, droperidolo, domperidone, bepridil, difemanil, probucol, levometadil, metadone, alcaloidi della vinca, arsenico triossido.

- Trattamento recente con medicinali noti per prolungare l'intervallo QTc, che potrebbero essere ancora presenti nella circolazione nel momento in cui viene iniziata l'assunzione di Eurartesim (ad es. meflochina, alofantrina, lumefantrina, clorochina, chinino e altri medicinali antimalarici) tenendo conto della loro emivita di eliminazione.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Eurartesim non deve essere usato per il trattamento di malaria falciparum severa (vedere paragrafo 4.3) e, a causa dell'insufficienza dei dati, non deve essere usato per il trattamento di malaria dovuta a *Plasmodium vivax, Plasmodium malariae* o *Plasmodium ovale.*

La lunga emivita di piperachina (circa 22 giorni) deve essere tenuta presente nel caso in cui si inizi la somministrazione di un altro agente antimalarico a causa dell'insuccesso del trattamento o di una nuova infezione da malaria (vedere di seguito e paragrafi 4.3 e 4.5).

Piperachina è un debole inibitore del CYP3A4. Si raccomanda cautela nella somministrazione concomitante di Eurartesim con medicinali che manifestano modelli variabili di inibizione, induzione o competizione per il CYP3A4, poiché gli effetti terapeutici e/o tossici di alcuni medicinali somministrati in concomitanza potrebbero essere alterati.

Piperachina è inoltre un substrato del CYP3A4. Un moderato aumento delle concentrazioni plasmatiche di piperachina (< 2 volte) è stato osservato quando questa è stata somministrata con forti inibitori del CYP3A4, con conseguente potenziale esacerbazione dell'effetto sul prolungamento del QTc (vedere paragrafo 4.5).

L'esposizione a piperachina può aumentare anche in caso di somministrazione concomitante con deboli o moderati inibitori del CYP3A4 (ad es. contraccettivi orali). Pertanto, si deve usare cautela in caso di somministrazione concomitante di Eurartesim e qualsiasi inibitore del CYP3A4 e si deve considerare il monitoraggio dell'ECG.

A causa dell'assenza di dati di farmacocinetica a dosi ripetute per piperachina, la somministrazione con qualsiasi forte inibitore del CYP3A4 deve essere sconsigliata dopo l'inizio (ossia la prima dose) di Eurartesim (vedere paragrafi 4.5 e 5.2).

Eurartesim non deve essere usato durante il primo trimestre di gravidanza, in situazioni in cui siano disponibili altri antimalarici idonei ed efficaci (vedere paragrafo 4.6).

In assenza di dati dagli studi di cancerogenicità e a causa della mancanza di esperienza clinica con cicli ripetuti di trattamento nell'uomo, non possono essere somministrati più di due cicli di Eurartesim nell'arco di 12 mesi (vedere paragrafi 4.2 e 5.3).

Effetti sulla ripolarizzazione cardiaca
Negli studi clinici con Eurartesim è stato eseguito un numero limitato di ECG durante il trattamento. Tali ECG hanno dimostrato che il prolungamento del QTc si verifica con più frequenza e in misura maggiore in associazione alla terapia con Eurartesim rispetto ai farmaci di confronto (vedere paragrafo 5.1 per i dettagli dei farmaci di confronto). L'analisi degli eventi avversi cardiaci negli studi clinici ha dimostrato che essi sono stati segnalati con più frequenza nei pazienti trattati con Eurartesim, rispetto ai pazienti trattati con farmaci antimalarici di confronto (vedere paragrafo 4.8). Prima della terza dose di Eurartesim, in uno dei due studi di Fase III in 3/767 pazienti (0,4%) è stato segnalato un valore QTcF > 500 ms, rispetto a nessun paziente nel gruppo di confronto.

Il potenziale di Eurartesim di prolungare l'intervallo QTc è stato studiato in gruppi paralleli di volontari sani, che hanno assunto ciascuna dose con un pasto ad alto (~1 000 Kcal) o basso (~400 Kcal) contenuto lipidico/calorico o a digiuno. Rispetto al placebo, gli aumenti medi massimi del QTcF, il 3° Giorno di somministrazione di Eurartesim, sono stati rispettivamente di 45,2, 35,5 e 21,0 ms, nelle rispettive condizioni di somministrazione. Il prolungamento del QTcF osservato a digiuno ha avuto una durata compresa tra 4 e 11 ore, dopo la somministrazione dell'ultima dose il 3° Giorno. Il prolungamento medio del QTcF rispetto al placebo si è ridotto a 11,8 ms, a 24 ore, e a 7,5 ms, a 48 ore. Nessun soggetto sano in cui la somministrazione è avvenuta a digiuno ha evidenziato un QTcF maggiore di 480 ms, o un aumento rispetto al basale maggiore di 60 ms. Il numero di soggetti con QTcF superiore a 480 ms dopo la somministrazione con un pasto ipocalorico è stato 3/64, mentre 10/64 presentavano valori QTcF superiori a questa soglia dopo la somministrazione con un pasto ipercalorico. Nessun soggetto ha riportato un valore QTcF superiore a 500 ms in alcuna delle condizioni di somministrazione.

Un ECG deve essere eseguito non appena possibile durante il trattamento con Eurartesim e il monitoraggio dell'ECG deve essere previsto per i pazienti che potrebbero avere un maggiore rischio di sviluppare aritmia in associazione con il prolungamento del QTc (vedere di seguito).

Se clinicamente opportuno, occorre considerare la possibilità di eseguire un ECG su tutti i pazienti prima dell'assunzione dell'ultima delle tre dosi giornaliere e circa 4-6 ore dopo l'ultima dose, poiché il rischio di un prolungamento dell'intervallo QTc potrebbe essere maggiore durante questo periodo (vedere paragrafo 5.2). Intervalli del QTc superiori a 500 ms sono associati a un marcato rischio di tachiaritmie ventricolari potenzialmente letali. Pertanto, il monitoraggio dell'ECG durante le 24-48 ore seguenti deve essere previsto per i pazienti in cui si riscontra un prolungamento di tale portata. Questi pazienti non devono ricevere un'altra dose di Eurartesim e devono essere sottoposti a una terapia antimalarica alternativa.

Rispetto ai maschi adulti, le pazienti di sesso femminile e i pazienti anziani hanno intervalli QTc più lunghi. Pertanto, potrebbero essere più sensibili agli effetti dei medicinali che prolungano il QTc, come Eurartesim, e richiedono particolare cautela.

Anemia emolitica ritardata
Anemia emolitica ritardata è stata osservata fino a un mese dopo l'uso di artesunato per via endovenosa, ed il trattamento in associazione a base di artemisinina, per via orale (ACT), incluso Eurartesim e, in alcuni casi, con una severità tale da richiedere una trasfusione. I fattori di rischio possono comprendere giovane età (bambini di età inferiore a 5 anni) e precedente trattamento con

artesunato per via endovenosa.

I pazienti e i caregiver devono essere avvisati di prestare attenzione ai segni ed ai sintomi di emolisi post-trattamento, inclusi pallore, ittero, urine di colore scuro, febbre, stanchezza, respiro affannoso, capogiri e confusione.

Inoltre, poiché un sottogruppo di pazienti con anemia emolitica ritardata, dopo la somministrazione di Eurartesim, mostra evidenze di anemia emolitica autoimmune, deve essere considerato un test dell'antiglobulina diretto per stabilire se sia necessaria una terapia, ad esempio, con corticosteroidi.

Popolazione pediatrica
Si consiglia una precauzione speciale nei bambini piccoli quando compare il vomito, data la probabilità che si sviluppino squilibri elettrolitici. Questi possono aumentare l'effetto di prolungamento del QTc di Eurartesim (vedere paragrafo 4.3).

Compromissione epatica e renale
Eurartesim non è stato valutato in pazienti con insufficienza renale o epatica moderata o severa (vedere paragrafo 4.2). A causa del potenziale aumento delle concentrazioni plasmatiche di piperachina, si consiglia cautela in caso di somministrazione di Eurartesim a pazienti con ittero e/o con insufficienza renale o epatica moderata o severa, e si raccomanda il monitoraggio ECG e della potassiemia.

Resistenza geografica ai farmaci
I pattern di resistenza ai farmaci di *P. falciparum* possono variare geograficamente. L'aumento della resistenza in *P. falciparum* alla artemisinina e/o piperachina è stato riportato, prevalentemente nel Sud-Est asiatico. In caso di provate o sospette infezioni da malaria recrudescenti dopo il trattamento con artenimolo/piperachina, i pazienti devono essere trattati con un antimalarico differente.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Eurartesim è controindicato nei pazienti che già assumono altri medicinali noti per prolungare l'intervallo QTc a causa del rischio di interazione farmacodinamica, che comporta un effetto additivo sull'intervallo QTc (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Un numero limitato di studi d'interazione farmacocinetiche tra farmaci con Eurartesim è stato effettuato in soggetti adulti sani. Pertanto, la valutazione della potenziale comparsa di interazioni tra farmaci si basa su studi *in vivo* o *in vitro.*

Effetto di Eurartesim sui medicinali somministrati in concomitanza
Piperachina viene metabolizzata dal CYP3A4 ed è un inibitore dello stesso. La somministrazione concomitante di Eurartesim orale con 7,5 mg di midazolam orale, un substrato del CYP3A4, ha comportato un modesto aumento (≤ 2 volte) dell'esposizione a midazolam e ai suoi metaboliti in soggetti adulti sani. Questo effetto inibitore non era più evidente una settimana dopo l'ultima somministrazione di Eurartesim. Pertanto, occorre prestare particolare attenzione in caso di co-somministrazione di medicinali aventi un indice terapeutico ristretto (ad es. medicinali antiretrovirali e ciclosporina) con Eurartesim.

Dai dati *in* vitro si rileva che piperachina subisce un basso livello di metabolismo da parte del CYP2C19 ed è anche un inibitore di questo enzima. Esiste il potenziale di riduzione della velocità del metabolismo di altri substrati di questo enzima, quali omeprazolo, con conseguente aumento della loro concentrazione plasmatica e quindi della loro tossicità.

Piperachina può aumentare la velocità del metabolismo per i substrati del CYP2E1, con conseguente riduzione delle concentrazioni plasmatiche di substrati quali paracetamolo o teofillina, e i gas anestetici enflurano, alotano e isoflurano. La conseguenza principale di questa interazione potrebbe essere una riduzione dell'efficacia dei medicinali somministrati in concomitanza.

La somministrazione di artenimolo può comportare una leggera riduzione dell'attività del CYP1A2. Si consiglia quindi cautela quando Eurartesim viene somministrato in concomitanza con medicinali metabolizzati da questo enzima che hanno un indice terapeutico ristretto, come teofillina. È improbabile che gli eventuali effetti persistano oltre le 24 ore dall'ultima assunzione di artenimolo.

Effetti dei medicinali somministrati in concomitanza su Eurartesim
Piperachina è metabolizzata dal CYP3A4 *in vitro.* La somministrazione concomitante di una dose singola di claritromicina orale (un forte inibitore del CYP3A4) con una dose singola di Eurartesim orale, ha comportato un modesto aumento (≤ 2 volte) dell'esposizione a piperachina in soggetti adulti sani. Questo aumento dell'esposizione ai farmaci antimalarici dovuto all'associazione può provocare un'esacerbazione dell'effetto sul QTc (vedere paragrafo 4.4). Pertanto, si richiede particolare cautela se Eurartesim viene somministrato a pazienti che assumono potenti inibitori del CYP3A4 (ad es. alcuni inibitori delle HIV proteasi [atazanavir, darunavir, indinavir, lopinavir, ritonavir] o verapamil), e si deve considerare il monitoraggio dell'ECG a causa del rischio di un aumento della concentrazione plasmatica di piperachina (vedere paragrafo 4.4).

È probabile che i medicinali induttori enzimatici, come rifampicina, carbamazepina, fenitoina, fenobarbital, erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*), provochino una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di piperachina. Anche la concentrazione di artenimolo può essere ridotta.

Quando somministrato in concomitanza con efavirenz, la concentrazione plasmatica di piperachina è diminuita del 43%. Le ridotte concentrazioni plasmatiche di piperachina e/o artenimolo possono portare al fallimento terapeutico. Pertanto, il trattamento concomitante con tali medicinali non è raccomandato.

Popolazione pediatrica
Sono stati effettuati studi di interazione tra farmaci solo negli adulti. Non è nota l'entità delle interazioni nella popolazione pediatrica. Le succitate interazioni negli adulti e le avvertenze riportate nel paragrafo 4.4 devono essere tenute in considerazione per la popolazione pediatrica.

Contraccettivi orali
Quando è stato co-somministrato a donne sane, Eurartesim ha esercitato un effetto solo minimo sul trattamento con contraccettivi orali combinati estroprogestinici, aumentando il tasso di assorbimento di etinilestradiolo (espresso mediante la media geometrica della C_{max}) di circa il 28%, senza tuttavia modificare significativamente l'esposizione a etinilestradiolo e levonorgestrel e senza influenzare l'attività contraccettiva, come dimostrato dalle concentrazioni plasmatiche simili di ormone follicolo-stimolante (*follicle stimulating hormone*, FSH), ormone luteinizzante (*luteinizing hormone*, LH) e progesterone, osservate dopo il trattamento con contraccettivi orali con o senza somministrazione concomitante di Eurartesim.

Interazione con il cibo
L'assorbimento di piperachina risulta aumentato in presenza di alimenti grassi (vedere paragrafi 4.4 e 5.2) e ciò può intensificare il suo effetto sull'intervallo QTc. Pertanto, Eurartesim deve essere assunto solo con acqua, come descritto nel paragrafo 4.2. Eurartesim non deve essere assunto con succo di pompelmo, perché può comportare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di piperachina.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza
I dati relativi all'uso di artenimolo/piperachina durante il primo trimestre di gravidanza sono limitati (n = 3).
Sulla base dei dati sugli animali, si sospetta che Eurartesim causi gravi malformazioni al feto quando è somministrato durante il primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 5.3). Gli studi sulla riproduzione con derivati dell'artemisinina hanno dimostrato potenziale teratogeno, con un aumento del rischio all'inizio della gestazione (vedere paragrafo 5.3). Piperachina non è risultata teratogena nel

ratto o nel coniglio.
Pertanto, Eurartesim non deve essere usato durante il primo trimestre di gravidanza, in situazioni in cui siano disponibili altri antimalarici idonei ed efficaci (vedere paragrafo 4.4).
I numerosi dati (più di 3000 esiti di gravidanze esposte) derivanti dall'uso di artenimolo/piperachina durante il secondo e il terzo trimestre non indicano fetotossicità. Negli studi perinatali e postnatali sul ratto, piperachina è stata associata a complicanze del parto. Tuttavia, non vi è stato ritardo dello sviluppo neonatale dopo l'esposizione in utero o tramite il latte materno (vedere paragrafo 5.3).
Di conseguenza, se Eurartesim è più adatto per una donna in gravidanza rispetto ad altre terapie in associazione a base di artemisinina con una più vasta esperienza d'uso (o sulfadoxina-pirimetamina), Eurartesim può essere utilizzato nel secondo e terzo trimestre.

Allattamento
I dati sugli animali suggeriscono l'escrezione di piperachina nel latte materno, ma non ci sono dati disponibili nell'uomo. Le donne che assumono Eurartesim non devono allattare durante il trattamento.

Fertilità
Non esistono dati specifici relativi agli effetti di piperachina sulla fertilità; tuttavia, a oggi non sono stati segnalati effetti avversi durante l'impiego clinico. Inoltre, i dati derivati da studi sugli animali evidenziano assenza di effetti di artenimolo sulla fertilità, sia nelle femmine che nei maschi.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

I dati sugli eventi avversi raccolti negli studi clinici suggeriscono che Eurartesim non altera la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari, una volta che il paziente ha superato l'infezione acuta.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza
La sicurezza di Eurartesim è stata valutata in due studi di Fase III, in aperto, che hanno coinvolto 1239 pazienti pediatrici fino a 18 anni di età e 566 pazienti adulti di età > 18 anni, trattati con Eurartesim.

In uno studio randomizzato, in cui 767 adulti e bambini con malaria da *P. falciparum* non complicata sono stati esposti a Eurartesim, si è valutato che il 25% dei soggetti abbia riportato una reazione avversa da farmaci (*adverse drug reaction*, ADR). Nessun singolo tipo di ADR si è manifestato con un'incidenza ≥ 5%. Le ADR più frequentemente osservate con un'incidenza ≥ 1,0% sono state: cefalea (3,9%), QTc dell'elettrocardiogramma prolungato (3,4%), infezione da *P. falciparum* (3,0%), anemia (2,8%), eosinofilia (1,7%), emoglobina diminuita (1,7%), tachicardia sinusale (1,7%), astenia (1,6%), ematocrito [diminuito] (1,6%), piressia (1,5%), conta eritrocitaria diminuita (1,4%). Durante lo studio, un totale di 6 (0,8%) soggetti ha avuto ADR gravi.

In un secondo studio randomizzato, sono stati esposti a Eurartesim 1 038 bambini, di età compresa tra 6 mesi e 5 anni e si è valutato che il 71% abbia manifestato un'ADR. Le seguenti ADR sono state osservate con un'incidenza ≥ 5,0%: tosse (32%), piressia (22,4%), influenza (16,0%), infezione da *P. falciparum* (14,1%), diarrea (9,4%), vomito (5,5%) e anoressia (5,2%). Durante lo studio, un totale di 15 (1,5%) soggetti hanno manifestato ADR gravi.

Elenco tabulato delle reazioni avverse
Nelle tabelle sottostanti, le ADR sono elencate in base alla classificazione per sistemi e organi e disposte in ordine di frequenza. All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità, utilizzando la convenzione seguente: molto comune (≥1/10); comune (≥1/100, <1/10); non comune (≥1/1 000, <1/100), raro (≥1/10 000, <1/1 000), molto raro (<1/10 000), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). La tabella contenuta in questo paragrafo si riferisce solo ai pazienti adulti. Una tabella corrispondente per i pazienti pediatrici è presentata nel paragrafo specifico di seguito.

Frequenza di ADR nei pazienti adulti partecipanti agli studi clinici con Eurartesim e dati post-marketing:

Classificazione per sistemi e organi	**Molto comune**	**Comune**	**Non comune**	**Non nota**
Infezioni ed infestazioni		Infezione da *P. falciparum*	Infezione delle vie respiratorie Influenza	
Patologie del sistema emolinfopoietico		Anemia		Anemia emolitica autoimmune Anemia emolitica ritardata
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Anoressia	
Patologie del sistema nervoso		Cefalea	Convulsioni Capogiro	
Patologie cardiache		QTc prolungato Tachicardia	Disturbi della conduzione cardiaca Aritmie sinusali Bradicardia	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			Tosse	
Patologie gastrointestinali			Vomito Diarrea Nausea Dolore addominale	
Patologie epatobiliari			Epatite Traumatismo epatocellulare Epatomegalia Prove di funzionalità epatica anormali	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			Prurito	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			Artralgia Mialgia	
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione		Astenia Piressia		

<u>*Descrizione di reazioni avverse selezionate*</u>
Le ADR osservate per Eurartesim erano in genere lievi in termini di severità e per la maggior parte non gravi. Reazioni quali tosse, piressia, cefalea, infezione da *P. falciparum*, anemia, astenia, anoressia e le alterazioni osservate nei parametri ematici sono coerenti con quelle attese nei pazienti con malaria acuta. L'effetto sull'intervallo QTc prolungato è stato osservato il 2° Giorno e si era risolto entro il 7° Giorno (il punto di rilevazione temporale successivo in cui sono stati eseguiti gli ECG).

Popolazione pediatrica
Una panoramica in forma di tabella della frequenza delle ADR nei pazienti pediatrici è riportata di seguito. La maggior parte dell'esperienza pediatrica deriva da bambini africani di età compresa tra 6 mesi e 5 anni.

Frequenza di ADR nei pazienti pediatrici partecipanti agli studi clinici con Eurartesim e nei dati successivi all'immissione in commercio:

Classificazione per sistemi e organi	**Molto comune**	**Comune**	**Non comune**	**Non nota**
Infezioni ed infestazioni	Influenza Infezione da *P. falciparum*	Infezione delle vie respiratorie Infezione auricolare		
Patologie del sistema emolinfopoietico		Trombocitopenia Leucopenia/neutropenia Leucocitosi NCA Anemia	Trombocitemia Splenomegalia Linfoadenopatia Ipocromasia	Anemia emolitica autoimmune Anemia emolitica ritardata
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Anoressia		
Patologie del sistema nervoso			Convulsione Cefalea	
Patologie dell'occhio		Congiuntivite		
Patologie cardiache		QT/QTc prolungato Frequenza cardiaca irregolare	Disturbi della conduzione cardiaca Soffio cardiaco	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Tosse		Rinorrea Epistassi	
Patologie gastrointestinali		Vomito Diarrea Dolore addominale	Stomatite Nausea	
Patologie epatobiliari			Epatite Epatomegalia Prove di funzionalità epatica anormali Itterizia	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Dermatite Eruzione cutanea	Acantosi Prurito	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			Artralgia	

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Non nota
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Piressia	Astenia		

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Negli studi clinici, nove pazienti hanno ricevuto una dose cumulativa di Eurartesim doppia rispetto a quella destinata. Il profilo di sicurezza di questi pazienti non è risultato differente da quello dei pazienti che hanno ricevuto la dose raccomandata e nessun paziente ha segnalato eventi avversi seri (SAE).

In caso di sospetto sovradosaggio, deve essere istituita una terapia sintomatica e di supporto, come opportuno, incluso il monitoraggio ECG, a causa del possibile prolungamento dell'intervallo QTc (vedere paragrafo 4.4).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antiprotozoari, antimalarici, artemisinina e derivati, associazioni, codice ATC: P01BF05

Effetti farmacodinamici
Artenimolo è in grado di raggiungere concentrazioni elevate all'interno degli eritrociti attaccati dai parassiti. Si ritiene che il suo ponte endoperossidico sia essenziale per l'attività antimalarica, causando danno da radicali liberi ai sistemi di membrana dei parassiti, tra cui:

- Inibizione della calcio-ATPasi del reticolo sarcoplasmatico-endoplasmatico di *falciparum*.
- Interferenza con il trasporto degli elettroni mitocondriali.
- Interferenza con le proteine di trasporto del parassita.
- Interruzione della funzione mitocondriale del parassita.

L'esatto meccanismo d'azione di piperachina è sconosciuto, ma è probabile che rispecchi quello della clorochina, uno stretto analogo strutturale. La clorochina si lega all'eme tossico (derivato dall'emoglobina del paziente) all'interno del parassita della malaria, impedendone la detossificazione tramite una fase di polimerizzazione.

Piperachina è una bischinolina e questa classe ha esibito una buona attività antimalarica nei confronti dei ceppi di *Plasmodium* resistenti alla clorochina *in vitro*. La voluminosa struttura bi-chinolonica può essere importante per l'attività nei confronti dei ceppi resistenti alla clorochina e può agire attraverso i meccanismi seguenti:

- Inibizione dei trasportatori che provocano l'efflusso di clorochina dal vacuolo alimentare del parassita.
- Inibizione della via di digestione dell'eme nel vacuolo alimentare del parassita.

È stata segnalata resistenza a piperachina (impiegata in monoterapia).

L'efficacia e la sicurezza di Eurartesim sono state valutate in due grandi studi clinici randomizzati in aperto:

Lo studio DM040010 è stato condotto in pazienti adulti e pediatrici asiatici con malaria da *P. falciparum* non complicata. Il trattamento con Eurartesim è stato confrontato con Artesunato + Meflochina (AS + MQ). L'endpoint primario era il tasso di guarigione corretto per PCR al 63° Giorno 63.

Lo studio DM040011 è stato condotto in pazienti pediatrici africani con malaria da *P. falciparum* non complicata. Il trattamento con Eurartesim è stato confrontato con Artemetere + Lumefantrina (A + L). L'endpoint primario era il tasso di guarigione corretto per PCR al Giorno 28.

I risultati per l'endpoint primario nelle popolazioni intent-to-treat modificate (m-ITT) (definite come tutti i pazienti randomizzati che hanno ricevuto almeno una dose del trattamento di studio, con l'esclusione dei pazienti persi al follow-up per motivi ignoti) sono stati i seguenti:

Studio	**Tasso di guarigione corretto per PCR (m-ITT)**			
	Eurartesim	**AS + MQ**	**A + L**	**IC al 95% a due code sulla differenza tra i trattamenti (Eurartesim – Farmaco di confronto); valore-p**
DM040010 (n = 1087)	97,0%	95,3%	-	(-0,84, 4,19) %; p = 0,161
DM040011 (n = 1524)	92,7%	-	94,8%	(-4,59, 0,45) %; p = 0,128

In ciascun caso, i risultati hanno confermato la non inferiorità di Eurartesim rispetto al medicinale di confronto. In entrambi gli studi, il reale tasso di fallimento del trattamento era inferiore alla soglia di efficacia del 5% fissata dall'OMS.

I tassi di guarigione corretti per PCR specifici per l'età, nelle popolazioni m-ITT, sono riportati nella tabella seguente, rispettivamente per gli studi asiatici e africani:

Studio	**Tasso di guarigione corretto per PCR (m-ITT)**			
	Eurartesim	**AS + MQ**	**A + L**	**IC al 95% a due code sulla differenza tra i trattamenti (Eurartesim – Farmaco di confronto); valore-p**
DM040010 (n = 1087)				
≤ 5 anni	100,0%	100,0%	-	-
da > 5 a ≤ 12 anni	98,2%	96,5%	-	(-3,67, 7,09) %; 0,605
da > 12 a ≤ 18 anni	97,3%	100,0%	-	(-6,40, 0,99) %; 1,000
da > 18 a ≤ 64 anni	96,6%	94,4%	-	(-0,98, 5,30) %; 0,146
DM040011 (n=1524)				
≤ 1 anno	91,5%	-	98,5%	(-12,66, -1,32) %[(1)]; 0,064
da > 1 a ≤ 2 anni	92,6%	-	94,6%	(-6,76, 2,63) %; 0,413
da > 2 a ≤ 5 anni	93,0%	-	94,0%	(-4,41, 2,47) %; 0,590

[(1)] Questo IC è asintotico perché non è stato possibile calcolare l'IC esatto

Nel registro di sicurezza europeo, 25 pazienti di peso ≥ 100 kg (intervallo: 100 - 121 kg) sono stati trattati con 4 compresse da 320/40 mg di PQP/artenimolo per 3 giorni. Ventidue di questi pazienti sono risultati liberi da parassiti all'ultima analisi microscopica del campione di sangue; tre pazienti non hanno completato l'esame parassitologico del sangue. Tutti i pazienti erano clinicamente guariti.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

I profili di farmacocinetica di artenimolo e di piperachina sono stati studiati in modelli animali e in diverse popolazioni umane (volontari sani, pazienti adulti e pazienti pediatrici).

Assorbimento
Artenimolo viene assorbito molto rapidamente, con T_{max} di circa 1-2 h dopo somministrazione singola e ripetuta. Nei pazienti, la C_{max} media (CV%) e l'AUC_{INF} di artenimolo (osservate dopo la prima dose di Eurartesim) sono state rispettivamente 752 (47%) ng/mL e 2 002 (45%) ng/mL*h.

La biodisponibilità di artenimolo sembra essere più elevata nei pazienti affetti da malaria che nei volontari sani, forse perché la malaria in sé ha un effetto sull'eliminazione di artenimolo. Ciò può riflettere l'alterazione della funzione epatica associata alla malaria, che causa un aumento della biodisponibilità di artenimolo (riduzione dell'effetto di primo passaggio epatico) senza influire sulla sua emivita di eliminazione apparente, che è limitata dalla velocità di assorbimento. Nei volontari maschi sani a digiuno, la C_{max} media e l'AUC_{INF} di artenimolo variavano rispettivamente tra 180-252 ng/mL e 516-684 ng/mL*h.

L'esposizione sistemica ad artenimolo era leggermente inferiore dopo l'ultima dose di Eurartesim (inferiore fino al 15% rispetto alla prima dose). I parametri di farmacocinetica di artenimolo sono risultati simili nei volontari sani di origine asiatica e caucasica. L'esposizione sistemica ad artenimolo l'ultimo giorno di trattamento è risultata più elevata nelle femmine che nei maschi, con una differenza nell'ambito del 30%.

In volontari sani, l'esposizione ad artenimolo è risultata aumentata del 43% in caso di somministrazione con un pasto iperlipidico/ipercalorico.

Piperachina, un composto altamente lipofilo, viene assorbita lentamente. Nell'uomo, piperachina ha un T_{max} di circa 5 ore, in seguito a una dose singola e ripetuta. Nei pazienti, la C_{max} media (CV%) e l'AUC_{0-24} (osservate dopo la prima dose di Eurartesim) sono state rispettivamente 179 (62%) ng/mL e 1 679 (47%) ng/mL*h. A causa della sua lenta eliminazione, piperachina si accumula nel plasma dopo somministrazioni ripetute, con un fattore di accumulazione di circa 3. I parametri di farmacocinetica di piperachina sono risultati simili nei volontari sani di origine asiatica e caucasica. D'altro canto, l'ultimo giorno del trattamento con Eurartesim, la concentrazione plasmatica massima di piperachina era più elevata nei volontari sani di sesso femminile che in quelli di sesso maschile, con una differenza nell'ordine del 30-50%.

In volontari sani, l'esposizione a piperachina risulta aumentata di circa 3 volte in caso di somministrazione con un pasto iperlipidico/ipercalorico. Questo effetto farmacocinetico è accompagnato da un aumento dell'effetto sul prolungamento dell'intervallo QT. Di conseguenza, Eurartesim deve essere somministrato con acqua almeno 3 ore dopo l'ultima assunzione di cibo e non deve essere assunto cibo nelle 3 ore successive a ciascuna dose (vedere paragrafo 4.2).

Distribuzione
Sia piperachina che artenimolo sono altamente legati alle proteine plasmatiche umane: il legame proteico osservato negli studi *in vitro* era del 44-93% per artenimolo e > 99% per piperachina. Inoltre, dai dati *in vitro* e *in vivo* sugli animali risulta che piperachina e artenimolo tendono ad accumularsi nei globuli rossi.

È stato osservato che artenimolo ha un ridotto volume di distribuzione nell'uomo (0,8 L/kg; CV 35,5%).
I parametri di farmacocinetica osservati per piperachina nell'uomo indicano che questo principio attivo ha un elevato volume di distribuzione (730 L/kg; CV 37,5%).

Biotrasformazione
Artenimolo viene convertito principalmente in α-artenimolo-β-glucuronide (α-artenimolo-G). Gli studi condotti su microsomi epatici umani hanno dimostrato che artenimolo viene metabolizzato dalla UDP-glucuronosiltransferasi (UGT1A9 e UGT2B7) in α-artenimolo-G, senza metabolismo mediato dal citocromo P450. Gli studi di interazione farmaco-farmaco *in vitro* hanno rivelato che artenimolo è un inibitore del CYP1A2; pertanto, artenimolo potrebbe aumentare le concentrazioni plasmatiche dei substrati del CYP1A2 (vedere paragrafo 4.5).

Gli studi sul metabolismo *in vitro* hanno dimostrato che piperachina è metabolizzata dagli epatociti umani (è rimasto circa l'85% di piperachina dopo 2 ore di incubazione a 37 °C). Piperachina è stata metabolizzata principalmente dal CYP3A4 e, in misura minore, dal CYP2C9 e CYP2C19. È stato riscontrato che piperachina è un inibitore del CYP3A4 (anche in modo tempo-dipendente) e, in misura minore, del CYP2C19, mentre ha stimolato l'attività del CYP2E1.

Non è stato osservato alcun effetto sul profilo dei metaboliti di piperachina negli epatociti umani, quando piperachina è stata co-incubata con artenimolo. I principali metaboliti di piperachina erano un prodotto di scissione dell'acido carbossilico e un prodotto mono-N-ossidato.

Negli studi condotti nell'uomo, è stato rilevato che piperachina è un debole inibitore dell'enzima CYP3A4, mentre potenti inibitori dell'attività del CYP3A4 hanno causato una debole inibizione del metabolismo di piperachina (vedere paragrafo 4.5).

Eliminazione
L'emivita di eliminazione di artenimolo è di circa 1 ora. La clearance orale media per i pazienti adulti affetti da malaria era 1,34 L/h/kg. La clearance orale media era leggermente più elevata per i pazienti pediatrici; tuttavia, le differenze erano di lieve entità (< 20%). Artenimolo viene eliminato per metabolismo (principalmente glucuroconiugazione). La sua clearance è risultata leggermente inferiore nei volontari sani di sesso femminile che in quelli di sesso maschile. I dati relativi all'escrezione di artenimolo nell'uomo sono scarsi. Tuttavia, in letteratura viene riferito che l'escrezione del principio attivo immodificato nell'urina e nelle feci umane è trascurabile per i derivati dell'artemisinina.

L'emivita di eliminazione di piperachina è di circa 22 giorni per i pazienti adulti e di circa 20 giorni per i pazienti pediatrici. La clearance orale media per i pazienti adulti affetti da malaria era 2,09 L/h/kg, mentre nei pazienti pediatrici era 2,43 L/h/kg. A causa della sua lunga emivita di eliminazione, piperachina si accumula dopo somministrazioni ripetute.

Gli studi sugli animali hanno dimostrato che piperachina radiomarcata viene escreta per via biliare, mentre l'escrezione urinaria è trascurabile.

Farmacocinetica in popolazioni di pazienti speciali
Non sono stati effettuati studi di farmacocinetica specifici in pazienti con insufficienza epatica o renale, o negli anziani.

In uno studio di farmacocinetica pediatrico, basato su un campione di dimensioni molto limitate, sono state osservate differenze di minore entità nella farmacocinetica di artenimolo tra la popolazione pediatrica e quella adulta. La clearance media (1,45 L/h/kg) era leggermente più rapida nei pazienti pediatrici che nei pazienti adulti (1,34 L/h/kg), mentre il volume medio di distribuzione nei pazienti pediatrici (0,705 L/kg) era inferiore rispetto agli adulti (0,801 L/kg).

Lo stesso confronto ha dimostrato che la costante della velocità di assorbimento e l'emivita terminale di piperachina nei bambini erano prevalentemente simili a quelle osservate negli adulti. Tuttavia, la clearance apparente era più rapida (1,30 vs. 1,14 L/h/kg) e il volume di distribuzione totale apparente era inferiore nella popolazione pediatrica (623 vs. 730 L/kg).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità generale
I dati in letteratura riguardanti la tossicità cronica di piperachina nel cane e nella scimmia indicano una certa epatotossicità e una lieve depressione reversibile della conta leucocitaria totale e dei neutrofili.

I risultati di sicurezza non clinici più importanti dopo somministrazioni ripetute sono stati l'infiltrazione di macrofagi con materiale granulare basofilo intracitoplasmatico, compatibile con fosfolipidosi e lesioni degenerative in numerosi organi e tessuti. Queste reazioni avverse sono state osservate in animali esposti a livelli simili a quelli dell'esposizione clinica e con possibile rilevanza clinica. Non è noto se questi effetti tossici siano reversibili.

Artenimolo e piperachina non sono risultati genotossici / clastogenici sulla base dei test *in vitro* e *in vivo*.

Non sono stati effettuati studi di cancerogenicità.

Artenimolo causa embrioletalità e teratogenicità nel ratto e nel coniglio.

Piperachina non ha indotto malformazioni nel ratto e nel coniglio. In uno studio sullo sviluppo perinatale e postnatale (segmento III), nelle femmine di ratto trattate con 80 mg/kg, alcuni animali hanno avuto un ritardo nel parto che ha indotto la mortalità dei neonati. Nelle femmine con parto normale, lo sviluppo, il comportamento e la crescita della progenie sopravvissuta sono risultati normali dopo l'esposizione in utero o tramite il latte materno.

Non sono stati effettuati studi di tossicità sulla riproduzione con l'associazione di artenimolo e piperachina.

Tossicità per il sistema nervoso centrale (SNC)
Esiste il potenziale di neurotossicità dei derivati dell'artemisinina nell'uomo e negli animali, fortemente correlato alla dose, alla via e alle formulazioni dei diversi profarmaci di artenimolo. Nell'uomo, la potenziale neurotossicità di artenimolo somministrato per via orale può essere ritenuta altamente improbabile, data la rapida clearance di artenimolo e la sua breve esposizione (3 giorni di trattamento per i pazienti con malaria). Non vi è stata evidenza di lesioni indotte da artenimolo nei nuclei specifici nel ratto o nel cane, nemmeno alla dose letale.

Tossicità cardiovascolare
Gli effetti su pressione arteriosa e sulla durata di PR e QRS sono stati osservati a dose di piperachina elevate. L'effetto cardiaco potenziale più importante era correlato alla conduzione cardiaca.

Nel test hERG, l'IC_{50} era 0,15 µmol per piperachina e 7,7 µmol per artenimolo. L'associazione di artenimolo e piperachina non produce un'inibizione di hERG maggiore di quella dei composti singoli.

Fototossicità
Non vi sono timori di fototossicità con artenimolo, data l'assenza di assorbimento nell'intervallo di 290-700 nm.
Piperachina ha un massimo di assorbimento a 352 nm. Poiché piperachina è presente nella cute (circa il 9% nel ratto non pigmentato e solo il 3% nel ratto pigmentato), leggere reazioni di fototossicità (gonfiore ed eritema) sono state osservate 24 ore dopo il trattamento orale nei topi esposti a radiazione UV.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa
Amido pregelatinizzato
Destrina
Ipromellosa (E464)
Croscarmellosa sodica
Magnesio stearato (E572)

Film di rivestimento
Ipromellosa (E464)
Titanio biossido (E171)
Macrogol 400

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 30 ºC. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Le compresse di Eurartesim sono confezionate in blister di PVC/PVDC/alluminio, contenenti 3 compresse.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/11/716/005

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 27 ottobre 2011

Data del rinnovo più recente: 09 Settembre 2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, http://www.ema.europa.eu.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Eurartesim 320 mg/40 mg compresse rivestite con film.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 320 mg di piperachina tetrafosfato (come tetraidrato; PQP) e 40 mg di artenimolo.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

Compressa rivestita con film, biconvessa, oblunga (dimensioni 16 x 8 mm / spessore 5,5 mm), di colore bianco con una linea di incisione e con due lettere "σ" impresse su un lato.

La compressa può essere divisa in dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Eurartesim è indicato per il trattamento della malaria da *Plasmodium falciparum* non complicata, negli adulti, adolescenti, bambini e neonati di 6 mesi di età e oltre e di peso pari o superiore a 5 kg.

Si devono considerare gli orientamenti ufficiali sull'uso opportuno di medicinali antimalarici, incluse le informazioni sulla prevalenza della resistenza ad artenimolo/piperachina nella regione geografica in cui l'infezione è stata acquisita (vedere paragrafo 4.4).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Eurartesim deve essere somministrato nell'arco di tre giorni consecutivi, per un totale di tre dosi, assunte ogni giorno alla stessa ora.

Il dosaggio deve basarsi sul peso corporeo, come indicato nella tabella seguente:

Peso corporeo (kg)	Dose giornaliera (mg)		Dosaggio della compressa e numero di compresse per dose
	PQP	Artenimolo	
da 5 a < 7	80	10	½ compressa da 160 mg / 20 mg
da 7 a < 13	160	20	1 compressa da 160 mg / 20 mg
da 13 a < 24	320	40	1 compressa da 320 mg / 40 mg
da 24 a <36	640	80	2 compresse da 320 mg / 40 mg
da 36 a < 75	960	120	3 compresse da 320 mg / 40 mg
≥ 75*	1 280	160	4 compresse da 320 mg / 40 mg

* vedere paragrafo 5.1

Se il paziente vomita entro 30 minuti dall'assunzione di Eurartesim, deve essere nuovamente somministrata l'intera dose; se il paziente vomita entro 30-60 minuti, deve essere risomministrata metà dose. La ri-somministrazione di Eurartesim non deve essere tentata più di una volta. Se compare il vomito dopo la seconda dose, deve essere istituita una terapia antimalarica alternativa.

Se una dose viene saltata, deve essere assunta non appena possibile e il regime di assunzione raccomandato deve essere continuato fino al completamento dell'intero ciclo di trattamento.

Non vi sono dati su un secondo ciclo di trattamento.
Non possono essere somministrati più di due cicli di Eurartesim in un periodo di 12 mesi (vedere paragrafi 4.4 e 5.3).
Un secondo ciclo di Eurartesim non deve essere somministrato nei 2 mesi successivi al primo ciclo, a causa della lunga emivita di eliminazione di piperachina (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Popolazioni speciali

Anziani
Gli studi clinici di Eurartesim compresse non hanno incluso pazienti di età pari o superiore a 65 anni, pertanto non è possibile rilasciare raccomandazioni posologiche. Considerando la possibilità di una riduzione della funzione epatica e renale associata all'età, nonché il potenziale di cardiopatie (vedere paragrafi 4.3 e 4.4), si deve usare cautela nella somministrazione del medicinale agli anziani.

Compromissione epatica e renale
Eurartesim non è stato valutato nei soggetti con insufficienza epatica o renale moderata o severa. Si raccomanda pertanto cautela nella somministrazione di Eurartesim a questi pazienti (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica
La sicurezza e l'efficacia di Eurartesim nei neonati di età inferiore a 6 mesi e nei bambini di peso inferiore a 5 kg non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili per questi sottoinsiemi di popolazioni pediatriche.

Modo di somministrazione

Eurartesim deve essere assunto per via orale, con acqua e senza cibo. Ciascuna dose deve essere assunta almeno 3 ore dopo l'ultima assunzione di alimenti. Non devono essere assunti alimenti nelle 3 ore successive a ciascuna dose.

Per i pazienti non in grado di inghiottire le compresse, come neonati e bambini piccoli, Eurartesim può essere frantumato e miscelato con acqua. La miscela deve essere usata subito dopo la preparazione.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

- Malaria severa secondo la definizione dell'OMS.

- Anamnesi familiare positiva per morte improvvisa o per prolungamento congenito dell'intervallo QTc.

- Prolungamento congenito noto dell'intervallo QTc o qualsiasi condizione clinica nota per prolungare l'intervallo QTc.

- Anamnesi positiva per aritmie cardiache sintomatiche o con bradicardia clinicamente rilevante.

- Qualsiasi disturbo cardiaco predisponente ad aritmia, come ipertensione severa, ipertrofia ventricolare sinistra (inclusa cardiomiopatia ipertrofica) o insufficienza cardiaca congestizia, accompagnata da ridotta frazione di eiezione ventricolare sinistra.

- Squilibri elettrolitici, in particolare ipokaliemia, ipocalcemia o ipomagnesiemia.

- Assunzione di medicinali noti per prolungare l'intervallo QTc. Questi comprendono (a titolo non esaustivo):

  - antiaritmici (ad es. amiodarone, disopiramide, dofetilide, ibutilide, procainamide, chinidina, idrochinidina, sotalolo)

  - neurolettici (ad es. fenotiazine, sertindolo, sultopride, clorpromazina, aloperidolo, mesoridazina, pimozide o tioridazina), medicinali antidepressivi

  - alcuni medicinali antimicrobici inclusi medicinali delle seguenti classi:
    - macrolidi (ad es. eritromicina, claritromicina),
    - fluorochinoloni (ad es. moxifloxacina, sparfloxacina),
    - medicinali antimicotici imidazolici e triazolici
    - e anche pentamidina e saquinavir

  - alcuni antistaminici non sedativi (ad es. terfenadina, astemizolo, mizolastina)

  - cisapride, droperidolo, domperidone, bepridil, difemanil, probucol, levometadil, metadone, alcaloidi della vinca, arsenico triossido.

- Trattamento recente con medicinali noti per prolungare l'intervallo QTc, che potrebbero essere ancora presenti nella circolazione nel momento in cui viene iniziata l'assunzione di Eurartesim (ad es. meflochina, alofantrina, lumefantrina, clorochina, chinino e altri medicinali antimalarici) tenendo conto della loro emivita di eliminazione.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Eurartesim non deve essere usato per il trattamento di malaria falciparum severa (vedere paragrafo 4.3) e, a causa dell'insufficienza dei dati, non deve essere usato per il trattamento di malaria dovuta a *Plasmodium vivax, Plasmodium malariae* o *Plasmodium ovale.*

La lunga emivita di piperachina (circa 22 giorni) deve essere tenuta presente nel caso in cui si inizi la somministrazione di un altro agente antimalarico a causa dell'insuccesso del trattamento o di una nuova infezione da malaria (vedere di seguito e paragrafi 4.3 e 4.5).

Piperachina è un debole inibitore del CYP3A4. Si raccomanda cautela nella somministrazione concomitante di Eurartesim con medicinali che manifestano modelli variabili di inibizione, induzione o competizione per il CYP3A4, poiché gli effetti terapeutici e/o tossici di alcuni medicinali somministrati in concomitanza potrebbero essere alterati.

Piperachina è inoltre un substrato del CYP3A4. Un moderato aumento delle concentrazioni plasmatiche di piperachina (< 2 volte) è stato osservato quando questa è stata somministrata con forti inibitori del CYP3A4, con conseguente potenziale esacerbazione dell'effetto sul prolungamento del QTc (vedere paragrafo 4.5).

L'esposizione a piperachina può aumentare anche in caso di somministrazione concomitante con deboli o moderati inibitori del CYP3A4 (ad es. contraccettivi orali). Pertanto, si deve usare cautela in caso di somministrazione concomitante di Eurartesim e qualsiasi inibitore del CYP3A4 e si deve considerare il monitoraggio dell'ECG.

A causa dell'assenza di dati di farmacocinetica a dosi ripetute per piperachina, la somministrazione con qualsiasi forte inibitore del CYP3A4 deve essere sconsigliata dopo l'inizio (ossia la prima dose) di Eurartesim (vedere paragrafi 4.5 e 5.2).

Eurartesim non deve essere usato durante il primo trimestre di gravidanza, in situazioni in cui siano disponibili altri antimalarici idonei ed efficaci (vedere paragrafo 4.6).

In assenza di dati dagli studi di cancerogenicità e a causa della mancanza di esperienza clinica con cicli ripetuti di trattamento nell'uomo, non possono essere somministrati più di due cicli di Eurartesim nell'arco di 12 mesi (vedere paragrafi 4.2 e 5.3).

Effetti sulla ripolarizzazione cardiaca
Negli studi clinici con Eurartesim è stato eseguito un numero limitato di ECG durante il trattamento. Tali ECG hanno dimostrato che il prolungamento del QTc si verifica con più frequenza e in misura maggiore in associazione alla terapia con Eurartesim rispetto ai farmaci di confronto (vedere paragrafo 5.1 per i dettagli dei farmaci di confronto). L'analisi degli eventi avversi cardiaci negli studi clinici ha dimostrato che essi sono stati segnalati con più frequenza nei pazienti trattati con Eurartesim, rispetto ai pazienti trattati con farmaci antimalarici di confronto (vedere paragrafo 4.8). Prima della terza dose di Eurartesim, in uno dei due studi di Fase III in 3/767 pazienti (0,4%) è stato segnalato un valore QTcF > 500 ms, rispetto a nessun paziente nel gruppo di confronto.

Il potenziale di Eurartesim di prolungare l'intervallo QTc è stato studiato in gruppi paralleli di volontari sani, che hanno assunto ciascuna dose con un pasto ad alto (~1000 Kcal) o basso (~400 Kcal) contenuto lipidico/calorico o a digiuno. Rispetto al placebo, gli aumenti medi massimi del QTcF, il Giorno 3 di somministrazione di Eurartesim, sono stati rispettivamente di 45,2, 35,5 e 21,0 ms, nelle rispettive condizioni di somministrazione. Il prolungamento del QTcF osservato a digiuno ha avuto una durata compresa tra 4 e 11 ore, dopo la somministrazione dell'ultima dose il Giorno 3. Il prolungamento medio del QTcF rispetto al placebo si è ridotto a 11,8 ms, a 24 ore, e a 7,5 ms, a 48 ore. Nessun soggetto sano in cui la somministrazione è avvenuta a digiuno ha evidenziato un QTcF maggiore di 480 ms, o un aumento rispetto al basale maggiore di 60 ms. Il numero di soggetti con QTcF superiore a 480 ms dopo la somministrazione con un pasto ipocalorico è stato 3/64, mentre 10/64 presentavano valori QTcF superiori a questa soglia dopo la somministrazione con un pasto ipercalorico. Nessun soggetto ha riportato un valore QTcF superiore a 500 ms in alcuna delle condizioni di somministrazione.

Un ECG deve essere eseguito non appena possibile durante il trattamento con Eurartesim e il monitoraggio dell'ECG deve essere previsto per i pazienti che potrebbero avere un maggiore rischio di sviluppare aritmia in associazione con il prolungamento del QTc (vedere di seguito).

Se clinicamente opportuno, occorre considerare la possibilità di eseguire un ECG su tutti i pazienti prima dell'assunzione dell'ultima delle tre dosi giornaliere e circa 4-6 ore dopo l'ultima dose, poiché il rischio di un prolungamento dell'intervallo QTc potrebbe essere maggiore durante questo periodo (vedere paragrafo 5.2). Intervalli del QTc superiori a 500 ms sono associati a un marcato rischio di tachiaritmie ventricolari potenzialmente letali. Pertanto, il monitoraggio dell'ECG durante le 24-48 ore seguenti deve essere previsto per i pazienti in cui si riscontra un prolungamento di tale portata. Questi pazienti non devono ricevere un'altra dose di Eurartesim e devono essere sottoposti a una terapia antimalarica alternativa.

Rispetto ai maschi adulti, le pazienti di sesso femminile e i pazienti anziani hanno intervalli QTc più lunghi. Pertanto, potrebbero essere più sensibili agli effetti dei medicinali che prolungano il QTc, come Eurartesim, e richiedono particolare cautela.

Anemia emolitica ritardata
Anemia emolitica ritardata è stata osservata fino a un mese dopo l'uso di artesunato per via endovenosa, ed il trattamento in associazione a base di artemisinina, per via orale (ACT), incluso Eurartesim e, in alcuni casi, con una severità tale da richiedere una trasfusione. I fattori di rischio possono comprendere giovane età (bambini di età inferiore a 5 anni) e precedente trattamento con

artesunato per via endovenosa.

I pazienti e i caregiver devono essere avvisati di prestare attenzione ai segni ed ai sintomi di emolisi post-trattamento, inclusi pallore, ittero, urine di colore scuro, febbre, stanchezza, respiro affannoso, capogiri e confusione.

Inoltre, poiché un sottogruppo di pazienti con anemia emolitica ritardata, dopo la somministrazione di Eurartesim, mostra evidenze di anemia emolitica autoimmune, deve essere considerato un test dell'antiglobulina diretto per stabilire se sia necessaria una terapia, ad esempio, con corticosteroidi.

Popolazione pediatrica
Si consiglia una precauzione speciale nei bambini piccoli quando compare il vomito, data la probabilità che si sviluppino squilibri elettrolitici. Questi possono aumentare l'effetto di prolungamento del QTc di Eurartesim (vedere paragrafo 4.3).

Compromissione epatica e renale
Eurartesim non è stato valutato in pazienti con insufficienza renale o epatica moderata o severa (vedere paragrafo 4.2). A causa del potenziale aumento delle concentrazioni plasmatiche di piperachina, si consiglia cautela in caso di somministrazione di Eurartesim a pazienti con ittero e/o con insufficienza renale o epatica moderata o severa, e si raccomanda il monitoraggio ECG e della potassiemia.

Resistenza geografica ai farmaci
I pattern di resistenza ai farmaci di *P. falciparum* possono variare geograficamente. L'aumento della resistenza in *P. falciparum* alla artemisinina e/o piperachina è stato riportato, prevalentemente nel Sud-Est asiatico. In caso di provate o sospette infezioni da malaria recrudescenti dopo il trattamento con artenimolo/piperachina, i pazienti devono essere trattati con un antimalarico differente.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Eurartesim è controindicato nei pazienti che già assumono altri medicinali noti per prolungare l'intervallo QTc a causa del rischio di interazione farmacodinamica, che comporta un effetto additivo sull'intervallo QTc (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Un numero limitato di studi d'interazione farmacocinetiche tra farmaci con Eurartesim è stato effettuato in soggetti adulti sani. Pertanto, la valutazione della potenziale comparsa di interazioni tra farmaci si basa su studi *in vivo* o *in vitro.*

Effetto di Eurartesim sui medicinali somministrati in concomitanza
Piperachina viene metabolizzata dal CYP3A4 ed è un inibitore dello stesso. La somministrazione concomitante di Eurartesim orale con 7,5 mg di midazolam orale, un substrato del CYP3A4, ha comportato un modesto aumento (≤ 2 volte) dell'esposizione a midazolam e ai suoi metaboliti in soggetti adulti sani. Questo effetto inibitore non era più evidente una settimana dopo l'ultima somministrazione di Eurartesim. Pertanto, occorre prestare particolare attenzione in caso di co-somministrazione di medicinali aventi un indice terapeutico ristretto (ad es. medicinali antiretrovirali e ciclosporina) con Eurartesim.

Dai dati *in* vitro si rileva che piperachina subisce un basso livello di metabolismo da parte del CYP2C19 ed è anche un inibitore di questo enzima. Esiste il potenziale di riduzione della velocità del metabolismo di altri substrati di questo enzima, quali omeprazolo, con conseguente aumento della loro concentrazione plasmatica e quindi della loro tossicità.

Piperachina può aumentare la velocità del metabolismo per i substrati del CYP2E1, con conseguente riduzione delle concentrazioni plasmatiche di substrati quali paracetamolo o teofillina, e i gas anestetici enflurano, alotano e isoflurano. La conseguenza principale di questa interazione potrebbe essere una riduzione dell'efficacia dei medicinali somministrati in concomitanza.

La somministrazione di artenimolo può comportare una leggera riduzione dell'attività del CYP1A2. Si consiglia quindi cautela quando Eurartesim viene somministrato in concomitanza con medicinali metabolizzati da questo enzima che hanno un indice terapeutico ristretto, come teofillina. È improbabile che gli eventuali effetti persistano oltre le 24 ore dall'ultima assunzione di artenimolo.

Effetti dei medicinali somministrati in concomitanza su Eurartesim
Piperachina è metabolizzata dal CYP3A4 *in vitro*. La somministrazione concomitante di una dose singola di claritromicina orale (un forte inibitore del CYP3A4) con una dose singola di Eurartesim orale, ha comportato un modesto aumento (≤ 2 volte) dell'esposizione a piperachina in soggetti adulti sani. Questo aumento dell'esposizione ai farmaci antimalarici dovuto all'associazione può provocare un'esacerbazione dell'effetto sul QTc (vedere paragrafo 4.4). Pertanto, si richiede particolare cautela se Eurartesim viene somministrato a pazienti che assumono potenti inibitori del CYP3A4 (ad es. alcuni inibitori delle HIV proteasi [atazanavir, darunavir, indinavir, lopinavir, ritonavir] o verapamil), e si deve considerare il monitoraggio dell'ECG a causa del rischio di un aumento della concentrazione plasmatica di piperachina (vedere paragrafo 4.4).

È probabile che i medicinali induttori enzimatici, come rifampicina, carbamazepina, fenitoina, fenobarbital, erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*), provochino una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di piperachina. Anche la concentrazione di artenimolo può essere ridotta.

Quando somministrato in concomitanza con efavirenz, la concentrazione plasmatica di piperachina è diminuita del 43%. Le ridotte concentrazioni plasmatiche di piperachina e/o artenimolo possono portare al fallimento terapeutico. Pertanto, il trattamento concomitante con tali medicinali non è raccomandato.

Popolazione pediatrica
Sono stati effettuati studi di interazione tra farmaci solo negli adulti. Non è nota l'entità delle interazioni nella popolazione pediatrica. Le succitate interazioni negli adulti e le avvertenze riportate nel paragrafo 4.4 devono essere tenute in considerazione per la popolazione pediatrica.

Contraccettivi orali
Quando è stato co-somministrato a donne sane, Eurartesim ha esercitato un effetto solo minimo sul trattamento con contraccettivi orali combinati estroprogestinici, aumentando il tasso di assorbimento di etinilestradiolo (espresso mediante la media geometrica della C_{max}) di circa il 28%, senza tuttavia modificare significativamente l'esposizione a etinilestradiolo e levonorgestrel e senza influenzare l'attività contraccettiva, come dimostrato dalle concentrazioni plasmatiche simili di ormone follicolo-stimolante (*follicle stimulating hormone*, FSH), ormone luteinizzante (*luteinizing hormone*, LH) e progesterone, osservate dopo il trattamento con contraccettivi orali con o senza somministrazione concomitante di Eurartesim.

Interazione con il cibo
L'assorbimento di piperachina risulta aumentato in presenza di alimenti grassi (vedere paragrafi 4.4 e 5.2) e ciò può intensificare il suo effetto sull'intervallo QTc. Pertanto, Eurartesim deve essere assunto solo con acqua, come descritto nel paragrafo 4.2. Eurartesim non deve essere assunto con succo di pompelmo, perché può comportare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di piperachina.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza
I dati relativi all'uso di artenimolo/piperachina durante il primo trimestre di gravidanza sono limitati (n = 3).
Sulla base dei dati sugli animali, si sospetta che Eurartesim causi gravi malformazioni al feto quando è somministrato durante il primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 5.3). Gli studi sulla riproduzione con derivati dell'artemisinina hanno dimostrato potenziale teratogeno, con un aumento del rischio all'inizio della gestazione (vedere paragrafo 5.3). Piperachina non è risultata teratogena nel ratto o nel coniglio.

Pertanto, Eurartesim non deve essere usato durante il primo trimestre di gravidanza, in situazioni in cui siano disponibili altri antimalarici idonei ed efficaci (vedere paragrafo 4.4).
I numerosi dati (più di 3000 esiti di gravidanze esposte) derivanti dall'uso di artenimolo/piperachina durante il secondo e il terzo trimestre non indicano fetotossicità. Negli studi perinatali e postnatali sul ratto, piperachina è stata associata a complicanze del parto. Tuttavia, non vi è stato ritardo dello sviluppo neonatale dopo l'esposizione in utero o tramite il latte materno (vedere paragrafo 5.3).
Di conseguenza, se Eurartesim è più adatto per una donna in gravidanza rispetto ad altre terapie in associazione a base di artemisinina con una più vasta esperienza d'uso (o sulfadoxina-pirimetamina), Eurartesim può essere utilizzato nel secondo e terzo trimestre.

Allattamento
I dati sugli animali suggeriscono l'escrezione di piperachina nel latte materno, ma non ci sono dati disponibili nell'uomo. Le donne che assumono Eurartesim non devono allattare durante il trattamento.

Fertilità
Non esistono dati specifici relativi agli effetti di piperachina sulla fertilità; tuttavia, a oggi non sono stati segnalati effetti avversi durante l'impiego clinico. Inoltre, i dati derivati da studi sugli animali evidenziano assenza di effetti di artenimolo sulla fertilità, sia nelle femmine che nei maschi.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

I dati sugli eventi avversi raccolti negli studi clinici suggeriscono che Eurartesim non altera la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari, una volta che il paziente ha superato l'infezione acuta.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza
La sicurezza di Eurartesim è stata valutata in due studi di Fase III, in aperto, che hanno coinvolto 1239 pazienti pediatrici fino a 18 anni di età e 566 pazienti adulti di età > 18 anni, trattati con Eurartesim.

In uno studio randomizzato, in cui 767 adulti e bambini con malaria da *P. falciparum* non complicata sono stati esposti a Eurartesim, si è valutato che il 25% dei soggetti abbia riportato una reazione avversa da farmaci (*adverse drug reaction*, ADR). Nessun singolo tipo di ADR si è manifestato con un'incidenza ≥ 5%. Le ADR più frequentemente osservate con un'incidenza ≥ 1,0% sono state: cefalea (3,9%), QTc dell'elettrocardiogramma aumentato (3,4%), infezione da *P. falciparum* (3,0%), anemia (2,8%), eosinofilia (1,7%), emoglobina diminuita (1,7%), tachicardia sinusale (1,7%), astenia (1,6%), ematocrito [diminuito] (1,6%), piressia (1,5%), conta eritrocitaria diminuita (1,4%). Durante lo studio, un totale di 6 (0,8%) soggetti ha manifestato ADR gravi.

In un secondo studio randomizzato, sono stati esposti a Eurartesim 1.038 bambini, di età compresa tra 6 mesi e 5 anni e si è valutato che il 71% abbia riportato un'ADR. Le seguenti ADR sono state osservate con un'incidenza ≥ 5,0%: tosse (32%), febbre (22,4%), influenza (16,0%), infezione da *P. falciparum* (14,1%), diarrea (9,4%), vomito (5,5%) e anoressia (5,2%). In totale, 15 (1,5%) soggetti hanno avuto ADR gravi durante lo studio.

Elenco tabulato delle reazioni avverse
Nelle tabelle sottostanti, le ADR sono elencate in base alla classificazione per sistemi e organi e disposte in ordine di frequenza. All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità, utilizzando la convenzione seguente: molto comune (≥1/10); comune (≥ 1/100, <1/10); non comune (≥ 1/1 000, <1/100), raro (≥ 1/10 000, < 1/1 000), molto raro (< 1/10 000), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). La tabella contenuta in questo paragrafo si riferisce solo ai pazienti adulti. Una tabella corrispondente per i pazienti pediatrici è presentata nel paragrafo specifico di seguito.

Frequenza di ADR nei pazienti adulti partecipanti agli studi clinici con Eurartesim e dati post-marketing:

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Non nota
Infezioni ed infestazioni		Infezione da *P. falciparum*	Infezione delle vie respiratorie Influenza	
Patologie del sistema emolinfopoietico		Anemia		Anemia emolitica autoimmune Anemia emolitica ritardata
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Anoressia	
Patologie del sistema nervoso		Cefalea	Convulsioni Capogiro	
Patologie cardiache		QTc prolungato Tachicardia	Disturbi della conduzione cardiaca Aritmie sinusali Bradicardia	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			Tosse	
Patologie gastrointestinali			Vomito Diarrea Nausea Dolore addominale	
Patologie epatobiliari			Epatite Traumatismo epatocellulare Epatomegalia Prove di funzionalità epatica anormali	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			Prurito	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			Artralgia Mialgia	
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione		Astenia Piressia		

<u>*Descrizione di reazioni avverse selezionate*</u>
Le ADR osservate per Eurartesim erano in genere lievi in termini di severità e per la maggior parte non gravi. Reazioni quali tosse, piressia, cefalea, infezione da *P. falciparum*, anemia, astenia, anoressia e le alterazioni osservate nei parametri ematici sono coerenti con quelle attese nei pazienti con malaria acuta. L'effetto sull'intervallo QTc prolungato è stato osservato il 2° Giorno e si era risolto entro il 7° Giorno (il punto di rilevazione temporale successivo in cui sono stati eseguiti gli ECG).

Popolazione pediatrica
Una panoramica in forma di tabella della frequenza delle ADR nei pazienti pediatrici è riportata di seguito. La maggior parte dell'esperienza pediatrica deriva da bambini africani di età compresa tra 6 mesi e 5 anni.

Frequenza di ADR nei pazienti pediatrici partecipanti agli studi clinici con Eurartesim e nei dati successivi all'immissione in commercio:

Classificazione per sistemi e organi	**Molto comune**	**Comune**	**Non comune**	**Non nota**
Infezioni ed infestazioni	Influenza Infezione da *P. falciparum*	Infezione delle vie respiratorie Infezione auricolare		
Patologie del sistema emolinfopoietico		Trombocitopenia Leucopenia/neutropenia Leucocitosi NCA Anemia	Trombocitemia Splenomegalia Linfoadenopatia Ipocromasia	Anemia emolitica autoimmune Anemia emolitica ritardata
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Anoressia		
Patologie del sistema nervoso			Convulsione Cefalea	
Patologie dell'occhio		Congiuntivite		
Patologie cardiache		QT/QTc prolungato Frequenza cardiaca irregolare	Disturbi della conduzione cardiaca Soffio cardiaco	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Tosse		Rinorrea Epistassi	
Patologie gastrointestinali		Vomito Diarrea Dolore addominale	Stomatite Nausea	
Patologie epatobiliari			Epatite Epatomegalia Prove di funzionalità epatica anormali Itterizia	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Dermatite Eruzione cutanea	Acantosi Prurito	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			Artralgia	

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Non nota
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Piressia	Astenia		

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Negli studi clinici, nove pazienti hanno ricevuto una dose cumulativa di Eurartesim doppia rispetto a quella destinata. Il profilo di sicurezza di questi pazienti non è risultato differente da quello dei pazienti che hanno ricevuto la dose raccomandata e nessun paziente ha segnalato eventi avversi seri (SAE).

In caso di sospetto sovradosaggio, deve essere istituita una terapia sintomatica e di supporto, come opportuno, incluso il monitoraggio ECG, a causa del possibile prolungamento dell'intervallo QTc (vedere paragrafo 4.4).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antiprotozoari, antimalarici, artemisinina e derivati, associazioni, codice ATC: P01BF05

Effetti farmacodinamici
Artenimolo è in grado di raggiungere concentrazioni elevate all'interno degli eritrociti attaccati dai parassiti. Si ritiene che il suo ponte endoperossidico sia essenziale per l'attività antimalarica, causando danno da radicali liberi ai sistemi di membrana dei parassiti, tra cui:

- Inibizione della calcio-ATPasi del reticolo sarcoplasmatico-endoplasmatico di *falciparum*.
- Interferenza con il trasporto degli elettroni mitocondriali.
- Interferenza con le proteine di trasporto del parassita.
- Interruzione della funzione mitocondriale del parassita.

L'esatto meccanismo d'azione di piperachina è sconosciuto, ma è probabile che rispecchi quello della clorochina, uno stretto analogo strutturale. La clorochina si lega all'eme tossico (derivato dall'emoglobina del paziente) all'interno del parassita della malaria, impedendone la detossificazione tramite una fase di polimerizzazione.

Piperachina è una bischinolina e questa classe ha esibito una buona attività antimalarica nei confronti dei ceppi di *Plasmodium* resistenti alla clorochina *in vitro*. La voluminosa struttura bi-chinolonica può essere importante per l'attività nei confronti dei ceppi resistenti alla clorochina e può agire attraverso i meccanismi seguenti:

- Inibizione dei trasportatori che provocano l'efflusso di clorochina dal vacuolo alimentare del parassita.
- Inibizione della via di digestione dell'eme nel vacuolo alimentare del parassita.

È stata segnalata resistenza a piperachina (impiegata in monoterapia).

L'efficacia e la sicurezza di Eurartesim sono state valutate in due grandi studi clinici randomizzati in aperto:

Lo studio DM040010 è stato condotto in pazienti adulti e pediatrici asiatici con malaria da *P. falciparum* non complicata. Il trattamento con Eurartesim è stato confrontato con Artesunato + Meflochina (AS + MQ). L'endpoint primario era il tasso di guarigione corretto per PCR al 63° Giorno.

Lo studio DM040011 è stato condotto in pazienti pediatrici africani con malaria da *P. falciparum* non complicata. Il trattamento con Eurartesim è stato confrontato con Artemetere + Lumefantrina (A + L). L'endpoint primario era il tasso di guarigione corretto per PCR al 28° Giorno.

I risultati per l'endpoint primario nelle popolazioni intent-to-treat modificate (m-ITT) (definite come tutti i pazienti randomizzati che hanno ricevuto almeno una dose del trattamento di studio, con l'esclusione dei pazienti persi al follow-up per motivi ignoti) sono stati i seguenti:

Studio	**Tasso di guarigione corretto per PCR (m-ITT)**			
	Eurartesim	**AS + MQ**	**A + L**	**IC al 95% a due code sulla differenza tra i trattamenti (Eurartesim – Farmaco di confronto); valore-p**
DM040010 (n = 1087)	97,0%	95,3%	-	(-0,84, 4,19) %; p = 0,161
DM040011 (n = 1524)	92,7%	-	94,8%	(-4,59, 0,45) %; p = 0,128

In ciascun caso, i risultati hanno confermato la non inferiorità di Eurartesim rispetto al medicinale di confronto. In entrambi gli studi, il reale tasso di fallimento del trattamento era inferiore alla soglia di efficacia del 5% fissata dall'OMS.

I tassi di guarigione corretti per PCR specifici per l'età, nelle popolazioni m-ITT, sono riportati nella tabella seguente, rispettivamente per gli studi asiatici e africani:

Studio	**Tasso di guarigione corretto per PCR (m-ITT)**			
	Eurartesim	**AS + MQ**	**A + L**	**IC al 95% a due code sulla differenza tra i trattamenti (Eurartesim – Farmaco di confronto); valore-p**
dm040010 (n=1087)				
≤ 5 anni	100,0%	100,0%	-	-
da > 5 a ≤ 12 anni	98,2%	96,5%	-	(-3,67, 7,09) %; 0,605
da > 12 a ≤ 18 anni	97,3%	100,0%	-	(-6,40, 0,99) %; 1,000
da > 18 a ≤ 64 anni	96,6%	94,4%	-	(-0,98, 5,30) %; 0,146
dm040011 (n=1524)				
≤ 1 anno	91,5%	-	98,5%	(-12,66, -1,32) %[(1)]; 0,064
da > 1 a ≤ 2 anni	92,6%	-	94,6%	(-6,76, 2,63) %; 0,413
da > 2 a ≤ 5 anni	93,0%	-	94,0%	(-4,41, 2,47) %; 0,590

[(1)] Questo IC è asintotico perché non è stato possibile calcolare l'IC esatto

Nel registro di sicurezza europeo, 25 pazienti di peso ≥ 100 kg (intervallo: 100 - 121 kg) sono stati trattati con 4 compresse da 320/40 mg di PQP/artenimolo per 3 giorni. Ventidue di questi pazienti sono risultati liberi da parassiti all'ultima analisi microscopica del campione di sangue; tre pazienti non hanno completato l'esame parassitologico del sangue. Tutti i pazienti erano clinicamente guariti.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

I profili di farmacocinetica di artenimolo e di piperachina sono stati studiati in modelli animali e in diverse popolazioni umane (volontari sani, pazienti adulti e pazienti pediatrici).

Assorbimento
Artenimolo viene assorbito molto rapidamente, con T_{max} di circa 1-2 h dopo somministrazione singola e ripetuta. Nei pazienti, la C_{max} media (CV%) e l'AUC_{INF} di artenimolo (osservate dopo la prima dose di Eurartesim) sono state rispettivamente 752 (47%) ng/mL e 2.002 (45%) ng/mL*h.

La biodisponibilità di artenimolo sembra essere più elevata nei pazienti affetti da malaria che nei volontari sani, forse perché la malaria in sé ha un effetto sull'eliminazione di artenimolo. Ciò può riflettere l'alterazione della funzione epatica associata alla malaria, che causa un aumento della biodisponibilità di artenimolo (riduzione dell'effetto di primo passaggio epatico) senza influire sulla sua emivita di eliminazione apparente, che è limitata dalla velocità di assorbimento. Nei volontari maschi sani a digiuno, la C_{max} media e l'AUC_{INF} di artenimolo variavano rispettivamente tra 180-252 ng/mL e 516-684 ng/mL*h.

L'esposizione sistemica ad artenimolo era leggermente inferiore dopo l'ultima dose di Eurartesim (inferiore fino al 15% rispetto alla prima dose). I parametri di farmacocinetica di artenimolo sono risultati simili nei volontari sani di origine asiatica e caucasica. L'esposizione sistemica ad artenimolo l'ultimo giorno di trattamento è risultata più elevata nelle femmine che nei maschi, con una differenza nell'ambito del 30%.

In volontari sani, l'esposizione ad artenimolo è risultata aumentata del 43% in caso di somministrazione con un pasto iperlipidico/ipercalorico.

Piperachina, un composto altamente lipofilo, viene assorbita lentamente. Nell'uomo, piperachina ha un T_{max} di circa 5 ore, in seguito a una dose singola e ripetuta. Nei pazienti, la C_{max} media (CV%) e l'AUC_{0-24} (osservate dopo la prima dose di Eurartesim) sono state rispettivamente 179 (62%) ng/mL e 1 679 (47%) ng/mL*h. A causa della sua lenta eliminazione, piperachina si accumula nel plasma dopo somministrazioni ripetute, con un fattore di accumulazione di circa 3. I parametri di farmacocinetica di piperachina sono risultati simili nei volontari sani di origine asiatica e caucasica. D'altro canto, l'ultimo giorno del trattamento con Eurartesim, la concentrazione plasmatica massima di piperachina era più elevata nei volontari sani di sesso femminile che in quelli di sesso maschile, con una differenza nell'ordine del 30-50%.

In volontari sani, l'esposizione a piperachina risulta aumentata di circa 3 volte in caso di somministrazione con un pasto iperlipidico/ipercalorico. Questo effetto farmacocinetico è accompagnato da un aumento dell'effetto sul prolungamento dell'intervallo QT. Di conseguenza, Eurartesim deve essere somministrato con acqua almeno 3 ore dopo l'ultima assunzione di cibo e non deve essere assunto cibo nelle 3 ore successive a ciascuna dose (vedere paragrafo 4.2).

Distribuzione
Sia piperachina che artenimolo sono altamente legati alle proteine plasmatiche umane: il legame proteico osservato negli studi *in vitro* era del 44-93% per artenimolo e > 99% per piperachina. Inoltre, dai dati *in vitro* e *in vivo* sugli animali risulta che piperachina e artenimolo tendono ad accumularsi nei globuli rossi.

È stato osservato che artenimolo ha un ridotto volume di distribuzione nell'uomo (0,8 L/kg; CV 35,5%).
I parametri di farmacocinetica osservati per piperachina nell'uomo indicano che questo principio attivo ha un elevato volume di distribuzione (730 L/kg; CV 37,5%).

Biotrasformazione
Artenimolo viene convertito principalmente in α-artenimolo-β-glucuronide (α-artenimolo-G). Gli studi condotti su microsomi epatici umani hanno dimostrato che artenimolo viene metabolizzato dalla UDP-glucuronosiltransferasi (UGT1A9 e UGT2B7) in α-artenimolo-G, senza metabolismo mediato dal

citocromo P450. Gli studi di interazione farmaco-farmaco *in vitro* hanno rivelato che artenimolo è un inibitore del CYP1A2; pertanto, artenimolo potrebbe aumentare le concentrazioni plasmatiche dei substrati del CYP1A2 (vedere paragrafo 4.5).

Gli studi sul metabolismo *in vitro* hanno dimostrato che piperachina è metabolizzata dagli epatociti umani (è rimasto circa l'85% di piperachina dopo 2 ore di incubazione a 37 °C). Piperachina è stata metabolizzata principalmente dal CYP3A4 e, in misura minore, dal CYP2C9 e CYP2C19. È stato riscontrato che piperachina è un inibitore del CYP3A4 (anche in modo tempo-dipendente) e, in misura minore, del CYP2C19, mentre ha stimolato l'attività del CYP2E1.

Non è stato osservato alcun effetto sul profilo dei metaboliti di piperachina negli epatociti umani, quando piperachina è stata co-incubata con artenimolo. I principali metaboliti di piperachina erano un prodotto di scissione dell'acido carbossilico e un prodotto mono-N-ossidato.

Negli studi condotti nell'uomo, è stato rilevato che piperachina è un debole inibitore dell'enzima CYP3A4, mentre potenti inibitori dell'attività del CYP3A4 hanno causato una debole inibizione del metabolismo di piperachina (vedere paragrafo 4.5).

Eliminazione
L'emivita di eliminazione di artenimolo è di circa 1 ora. La clearance orale media per i pazienti adulti affetti da malaria era 1,34 L/h/kg. La clearance orale media era leggermente più elevata per i pazienti pediatrici; tuttavia, le differenze erano di lieve entità (< 20%). Artenimolo viene eliminato per metabolismo (principalmente glucuroconiugazione). La sua clearance è risultata leggermente inferiore nei volontari sani di sesso femminile che in quelli di sesso maschile. I dati relativi all'escrezione di artenimolo nell'uomo sono scarsi. Tuttavia, in letteratura viene riferito che l'escrezione del principio attivo immodificato nell'urina e nelle feci umane è trascurabile per i derivati dell'artemisinina.

L'emivita di eliminazione di piperachina è di circa 22 giorni per i pazienti adulti e di circa 20 giorni per i pazienti pediatrici. La clearance orale media per i pazienti adulti affetti da malaria era 2,09 L/h/kg, mentre nei pazienti pediatrici era 2,43 L/h/kg. A causa della sua lunga emivita di eliminazione, piperachina si accumula dopo somministrazioni ripetute.

Gli studi sugli animali hanno dimostrato che piperachina radiomarcata viene escreta per via biliare, mentre l'escrezione urinaria è trascurabile.

Farmacocinetica in popolazioni di pazienti speciali
Non sono stati effettuati studi di farmacocinetica specifici in pazienti con insufficienza epatica o renale, o negli anziani.

In uno studio di farmacocinetica pediatrico, basato su un campione di dimensioni molto limitate, sono state osservate differenze di minore entità nella farmacocinetica di artenimolo tra la popolazione pediatrica e quella adulta. La clearance media (1,45 L/h/kg) era leggermente più rapida nei pazienti pediatrici che nei pazienti adulti (1,34 L/h/kg), mentre il volume medio di distribuzione nei pazienti pediatrici (0,705 L/kg) era inferiore rispetto agli adulti (0,801 L/kg).

Lo stesso confronto ha dimostrato che la costante della velocità di assorbimento e l'emivita terminale di piperachina nei bambini erano prevalentemente simili a quelle osservate negli adulti. Tuttavia, la clearance apparente era più rapida (1,30 vs. 1,14 L/h/kg) e il volume di distribuzione totale apparente era inferiore nella popolazione pediatrica (623 vs. 730 L/kg).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità generale
I dati in letteratura riguardanti la tossicità cronica di piperachina nel cane e nella scimmia indicano una certa epatotossicità e una lieve depressione reversibile della conta leucocitaria totale e dei neutrofili.

I risultati di sicurezza non clinici più importanti dopo somministrazioni ripetute sono stati l'infiltrazione di macrofagi con materiale granulare basofilo intracitoplasmatico, compatibile con fosfolipidosi e lesioni degenerative in numerosi organi e tessuti. Queste reazioni avverse sono state osservate in animali esposti a livelli simili a quelli dell'esposizione clinica e con possibile rilevanza clinica. Non è noto se questi effetti tossici siano reversibili.

Artenimolo e piperachina non sono risultati genotossici / clastogenici sulla base dei test *in vitro* e *in vivo.*

Non sono stati effettuati studi di cancerogenicità.

Artenimolo causa embrioletalità e teratogenicità nel ratto e nel coniglio.

Piperachina non ha indotto malformazioni nel ratto e nel coniglio. In uno studio sullo sviluppo perinatale e postnatale (segmento III), nelle femmine di ratto trattate con 80 mg/kg, alcuni animali hanno avuto un ritardo nel parto che ha indotto la mortalità dei neonati. Nelle femmine con parto normale, lo sviluppo, il comportamento e la crescita della progenie sopravvissuta sono risultati normali dopo l'esposizione in utero o tramite il latte materno.

Non sono stati effettuati studi di tossicità sulla riproduzione con l'associazione di artenimolo e piperachina.

Tossicità per il sistema nervoso centrale (SNC)
Esiste il potenziale di neurotossicità dei derivati dell'artemisinina nell'uomo e negli animali, fortemente correlato alla dose, alla via e alle formulazioni dei diversi profarmaci di artenimolo. Nell'uomo, la potenziale neurotossicità di artenimolo somministrato per via orale può essere ritenuta altamente improbabile, data la rapida clearance di artenimolo e la sua breve esposizione (3 giorni di trattamento per i pazienti con malaria). Non vi è stata evidenza di lesioni indotte da artenimolo nei nuclei specifici nel ratto o nel cane, nemmeno alla dose letale.

Tossicità cardiovascolare
Gli effetti su pressione arteriosa e sulla durata di PR e QRS sono stati osservati a dose di piperachina elevate. L'effetto cardiaco potenziale più importante era correlato alla conduzione cardiaca.

Nel test hERG, l'IC_{50} era 0,15 µmol per piperachina e 7,7 µmol per artenimolo. L'associazione di artenimolo e piperachina non produce un'inibizione di hERG maggiore di quella dei composti singoli.

Fototossicità
Non vi sono timori di fototossicità con artenimolo, data l'assenza di assorbimento nell'intervallo di 290-700 nm.
Piperachina ha un massimo di assorbimento a 352 nm. Poiché piperachina è presente nella cute (circa il 9% nel ratto non pigmentato e solo il 3% nel ratto pigmentato), leggere reazioni di fototossicità (gonfiore ed eritema) sono state osservate 24 ore dopo il trattamento orale nei topi esposti a radiazione UV.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa
Amido pregelatinizzato
Destrina
Ipromellosa (E464)
Croscarmellosa sodica
Magnesio stearato (E572)

Film di rivestimento
Ipromellosa (E464)
Titanio diossido (E171)
Macrogol 400

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 30 ºC. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Le compresse di Eurartesim sono confezionate in blister di PVC/PVDC/alluminio, contenenti 3, 6, 9, 12, 270 o 300 compresse.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 27 ottobre 2011
Data del rinnovo più recente: 09 Settembre 2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, http://www.ema.europa.eu.

ALLEGATO II

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:
- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Quando le date per la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l'aggiornamento del RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurarsi che tutti i medici destinati a prescrivere o a utilizzare Eurartesim siano dotati di un pacchetto informativo per gli operatori sanitari, contenente quanto segue:
- Il riassunto delle caratteristiche del prodotto
- Il foglio illustrativo
- Il foglio informativo per il medico, comprendente la checklist delle Condizioni d'uso controindicate e Terapie farmacologiche concomitanti controindicate

Il foglio informativo per il medico deve contenere i seguenti messaggi chiave:

- Che Eurartesim può prolungare l'intervallo QTc, con possibilità che si verifichino aritmie potenzialmente letali.
- Che l'assorbimento di piperachina risulta aumentato in presenza di cibo; pertanto, per ridurre questo rischio di prolungamento dell'intervallo QTc, i pazienti devono essere avvisati di assumere le compresse con acqua, senza cibo, almeno tre ore dopo l'ultima assunzione di cibo. Non devono essere assunti alimenti nelle 3 ore successive a ciascuna dose.
- Che Eurartesim è controindicato nei pazienti con malaria severa secondo la definizione dell'OMS, nei pazienti con anamnesi positiva per condizioni cliniche che possono provocare un prolungamento dell'intervallo QTc e nei pazienti che assumono medicinali noti per prolungare l'intervallo QTc.
- Raccomandazioni di monitoraggio con ECG.
- L'ambito di applicazione e l'uso della checklist delle Condizioni d'uso controindicate e Terapie farmacologiche concomitanti controindicate
- Che esiste un rischio potenziale di teratogenicità e pertanto Eurartesim non deve essere usato nel primo trimestre di gravidanza in situazioni in cui siano disponibili altri antimalarici idonei ed efficaci.
- La necessità di fornire consulenza ai pazienti in merito ai rischi importanti associati alla terapia con Eurartesim e alle opportune precauzioni da adottare quando si usa il medicinale.
- Che i pazienti devono essere avvisati di contattare il medico in merito agli eventi avversi e che i medici/farmacisti devono segnalare le sospette reazioni avverse a Eurartesim e, in particolare, quelle associate a un prolungamento del QT.

ALLEGATO III

ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CONFEZIONE ESTERNA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Eurartesim 160 mg/20 mg compresse rivestite con film
piperachina tetrafosfato/artenimolo

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 160 mg di piperachina tetrafosfato (come tetraidrato) e 20 mg di artenimolo.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa rivestita con film
3 compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Prendere la compressa almeno 3 ore prima o dopo l'assunzione di cibo.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 30 °C
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/11/716/005 3 compresse rivestite con film

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Eurartesim

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC: {numero} [codice del prodotto]
SN: {numero} [numero di serie]
NN: {numero} [numero di rimborso nazionale o altro numero nazionale di identificazione del medicinale]

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Eurartesim 160 mg/20 mg compresse
piperachina tetrafosfato/artenimolo

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Alfasigma S.p.A

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CONFEZIONE ESTERNA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Eurartesim 320 mg/40 mg compresse rivestite con film
piperachina tetrafosfato/artenimolo

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 320 mg di piperachina tetrafosfato (come tetraidrato) e 40 mg di artenimolo.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compresse rivestite con film. 3 compresse
Compresse rivestite con film. 6 compresse
Compresse rivestite con film. 9 compresse
Compresse rivestite con film. 12 compresse
Compresse rivestite con film. 270 compresse
Compresse rivestite con film. 300 compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Prendere la compressa almeno 3 ore prima o dopo l'assunzione di cibo.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 30 °C
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/11/716/001 3 compresse rivestite con film
EU/1/11/716/002 6 compresse rivestite con film
EU/1/11/716/003 9 compresse rivestite con film
EU/1/11/716/004 12 compresse rivestite con film
EU/1/11/716/003 270 compresse rivestite con film
EU/1/11/716/004 300 compresse rivestite con film

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Eurartesim

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC: {numero} [codice del prodotto]
SN: {numero} [numero di serie]
NN: {numero} [numero di rimborso nazionale o altro numero nazionale di identificazione del medicinale]

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Eurartesim 320 mg/40 mg compresse
piperachina tetrafosfato/artenimolo

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Alfasigma S.p.A

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Eurartesim 160 mg/20 mg compresse rivestite con film
Piperachina tetrafosfato/artenimolo

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Eurartesim e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che lei o il suo bambino prenda Eurartesim
3. Come prendere Eurartesim
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Eurartesim
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Eurartesim e a cosa serve

Eurartesim contiene i principi attivi piperachina tetrafosfato e artenimolo. È usato per il trattamento della malaria non complicata, quando è opportuno l'uso di un medicinale somministrato per bocca.

La malaria è causata dall'infezione di un parassita chiamato *Plasmodium* e viene trasmessa attraverso la puntura di una zanzara infetta. Esistono diversi tipi di parassiti *Plasmodium*. Eurartesim uccide il parassita *Plasmodium falciparum*.

Il medicinale può essere preso da adulti, adolescenti, bambini e neonati di età superiore a 6 mesi e di peso pari o superiore a 5 chilogrammi.

2. Cosa deve sapere prima che lei o il suo bambino prenda Eurartesim

Non prenda Eurartesim se lei o il suo bambino
- è allergico ai principi attivi, piperachina tetrafosfato o artenimolo, o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6);
- ha un'infezione da malaria di un tipo grave, che interessa parti del corpo quali il cervello, i polmoni o i reni;
- ha un disturbo al cuore, come alterazione del ritmo o della frequenza del battito cardiaco, o una malattia al cuore;
- sa che qualsiasi membro della sua famiglia (genitori, nonni, fratelli o sorelle) è morto improvvisamente per un problema al cuore o è nato con problemi al cuore;
- soffre di alterazioni del livello di sali nel corpo (squilibrio elettrolitico);
- sta assumendo altri medicinali che possono avere un effetto sul ritmo del cuore, come:
  - chinidina, disopiramide, procainamide, amiodarone, dofetilide, ibutilide, idrochinidina o sotalolo;
  - medicinali usati per il trattamento della depressione, come amitriptilina, fluoxetina o sertralina;

- medicinali usati per il trattamento di problemi di salute mentale, come fenotiazine, sertindolo, sultopride, clorpromazina, aloperidolo, mesoridazina, pimozide o tioridazina;
- medicinali usati per il trattamento delle infezioni. Questi comprendono alcuni tipi di medicinali usati per il trattamento delle infezioni batteriche (macrolidi [come eritromicina o claritromicina] e fluorochinoloni [come moxifloxacina e sparfloxacina]), o infezioni micotiche (incluso fluconazolo e imidazolo), nonché pentamidina (usata per il trattamento di un tipo specifico di polmonite) e saquinavir (per il trattamento dell'HIV);
- antistaminici usati per il trattamento di allergie o infiammazioni, come terfenadina, astemizolo o mizolastina;
- alcuni medicinali usati per il trattamento di problemi di stomaco, come cisapride, domperidone o droperidolo;
- altri medicinali, come alcaloidi della vinca e arsenico triossido (usati per il trattamento di certi tipi di cancro), bepridil (usato per il trattamento dell'angina), difemanil (usato per il trattamento dei disturbi di stomaco), levometadil e metadone (usati per il trattamento della tossicodipendenza) e probucolo (usato per il trattamento dei livelli elevati di colesterolo nel sangue).

- è stato trattato recentemente (ad esempio nell'ultimo mese circa) per la malaria con alcuni medicinali o ha assunto alcuni medicinali per prevenire la malaria. Questi medicinali comprendono: meflochina, alofantrina, lumefantrina, clorochina o chinino.

Se lei o il suo bambino rientra in uno dei casi sopra citati o in caso di dubbio, informi il medico o il farmacista prima di prendere o somministrare Eurartesim.

Avvertenze e precauzioni
Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Eurartesim se lei o il suo bambino:
- ha problemi al fegato o ai reni;
- ha un'infezione da malaria causata da un parassita diverso da *Plasmodium falciparum*;
- sta prendendo o ha preso altri medicinali per il trattamento della malaria (diversi da quelli sopra citati);
- è nel primo trimestre di gravidanza o sta allattando (vedere di seguito);
- è di sesso femminile, anziano (oltre 65 anni) o presenta vomito;
- sta assumendo alcuni altri medicinali che potrebbero provocare interazioni metaboliche. Esempi sono elencati nel paragrafo "Altri medicinali e Eurartesim";
- se dopo il trattamento con Eurartesim l'infezione da malaria ricompare ripetutamente o non è curata, il medico potrà prescrivere un altro medicinale.

Se ha dubbi riguardo a uno qualsiasi dei punti precedenti, chieda al medico o al farmacista.

Si rivolga al medico se, dopo il trattamento, si manifestano sintomi specifici di effetti indesiderati gravi: cute pallida, debolezza generalizzata, mal di testa, respiro affannoso e battito cardiaco rapido, in particolare con l'esercizio fisico, confusione, capogiro o urine di colore scuro (per i dettagli, vedere paragrafo 4).

Bambini
Questo medicinale non deve essere somministrato a neonati di età inferiore a 6 mesi o di peso inferiore a 5 kg.

Altri medicinali e Eurartesim
Informi il medico o il farmacista se lei o il suo bambino sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Alcuni medicinali possono influire sull'azione di Eurartesim e il medico potrebbe decidere che Eurartesim non è adatto, o che sono necessari ulteriori controlli durante l'assunzione di medicinali che potrebbero provocare interazioni. Esempi sono elencati di seguito (ma ce ne sono diversi altri):
- alcuni medicinali usati per il trattamento del colesterolo elevato nel sangue (come atorvastatina, lovastatina, simvastatina);
- medicinali usati per il trattamento dell'ipertensione e dei problemi al cuore (come diltiazem, nifedipina, nitrendipina, verapamil, felodipina, amlodipina);

- alcuni medicinali usati per il trattamento dell'HIV (medicinali antiretrovirali): inibitori delle HIV proteasi (come atazanavir, darunavir, indinavir, lopinavir, ritonavir), inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (come efavirenz, nevirapina);
- alcuni medicinali usati per il trattamento delle infezioni microbiche (come telitromicina, rifampicina, dapsone);
- medicinali usati per favorire il sonno: benzodiazepine (come midazolam, triazolam, diazepam, alprazolam), zaleplon, zolpidem;
- medicinali usati per la prevenzione/il trattamento delle crisi epilettiche: barbiturici (come fenobarbital), carbamazepina o fenitoina;
- medicinali usati dopo un trapianto d'organo e nelle malattie autoimmuni (come ciclosporina, tacrolimus);
- ormoni sessuali, compresi quelli contenuti nei contraccettivi ormonali (come gestodene, progesterone, estradiolo), testosterone;
- glucocorticoidi (idrocortisone, desametasone);
- omeprazolo (usato per il trattamento di malattie legate alla produzione di acidi gastrici);
- paracetamolo (usato per il trattamento del dolore e della febbre);
- teofillina (usata per migliorare il flusso d'aria bronchiale);
- nefazodone (usato per il trattamento della depressione);
- aprepitant (usato per il trattamento della nausea);
- alcuni gas (come enflurano, alotano e isoflurano) usati per l'anestesia generale.

Eurartesim con cibi e bevande
Deve prendere le compresse di Eurartesim solo con acqua.
Eurartesim non deve essere preso con succo di pompelmo, a causa di possibili interazioni.

Gravidanza e allattamento
Informi il medico se è nel primo trimestre di gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno. Sulla base dei dati sugli animali, si sospetta che Eurartesim causi un danno al nascituro quando è somministrato durante i primi tre mesi di gravidanza. Pertanto, Eurartesim non deve essere usato nel primo trimestre di gravidanza se il medico può prescriverle un medicinale alternativo. Se scopre di essere incinta entro un mese dall'assunzione di Eurartesim, informi il medico. L'esposizione delle donne in gravidanza durante il secondo e il terzo trimestre non è stata associata a danni al nascituro. Se Eurartesim è più adatto per una donna in gravidanza rispetto ad altre terapie in associazione a base di artemisinina con una più vasta esperienza d'uso (o sulfadoxina-pirimetamina), Eurartesim può essere utilizzato nel secondo e terzo trimestre.

Non deve allattare al seno durante il trattamento con questo medicinale perché il medicinale può passare al bambino attraverso il latte materno.

Se sta prendendo integratori di folati per prevenire possibili malformazioni congenite del tubo neurale, può continuare a prenderli insieme a Eurartesim.

Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale durante la gravidanza o l'allattamento.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
Può guidare veicoli o usare macchinari dopo aver preso Eurartesim, una volta guarito dalla malattia.

3. Come prendere Eurartesim

Prenda sempre Eurartesim seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Lei o il suo bambino deve prendere questo medicinale a stomaco vuoto. Lei o il suo bambino deve prendere ciascuna dose non meno di 3 ore dopo l'ultima assunzione di cibo, e non deve assumere altro cibo nelle 3 ore successive a ciascuna dose di Eurartesim. Lei o il suo bambino può bere acqua in qualunque momento.

Se le compresse sono difficili da inghiottire, può frantumarle e miscelarle con acqua: beva la miscela immediatamente.

Un ciclo di Eurartesim dura tre giorni consecutivi. Prenda una dose ogni giorno. Deve cercare di prendere la dose all'incirca alla stessa ora in ciascuno dei tre giorni.

La dose giornaliera dipende dal **peso corporeo** del paziente. Il medico dovrebbe avere prescritto una dose adatta al suo peso o al peso del suo bambino, secondo lo schema seguente:

Peso corporeo (kg)	**Dose giornaliera (mg)**	**Numero totale di compresse per il trattamento**
da 5 a meno di 7	Metà compressa da 160 mg/20 mg al giorno	1,5 compresse
da 7 a meno di 13	Una compressa da 160 mg/20 mg al giorno	3 compresse
da 13 a meno di 24	Una compressa da 320 mg/40 mg al giorno	3 compresse
da 24 a meno di 36	Due compresse da 320 mg/40 mg al giorno	6 compresse
da 36 a meno di 75	Tre compresse da 320 mg/40 mg al giorno	9 compresse
≥ 75	Quattro compresse da 320 mg/40 mg al giorno	12 compresse

Vomito durante il trattamento con Eurartesim
Se il vomito si verifica entro:
- 30 minuti dall'assunzione di Eurartesim, deve essere somministrata di nuovo la dose intera.
- 31-60 minuti, deve essere somministrata di nuovo metà dose.

Se lei o il suo bambino vomita anche la seconda dose, non prenda o non dia al suo bambino un'altra dose. Contatti urgentemente il medico per richiedere un trattamento alternativo per la malaria.

Assunzione di Eurartesim se l'infezione da malaria ricompare
- Se lei o il suo bambino ha un altro attacco di malaria, può seguire un secondo ciclo di Eurartesim entro un anno, se il medico ritiene che sia un trattamento idoneo. Lei o il suo bambino non deve seguire più di due cicli di trattamento nell'arco di un anno. Se ciò si verifica, consulti il medico. Lei o il suo bambino non deve seguire un secondo ciclo di Eurartesim nei 2 mesi successivi al primo ciclo.
- Se lei o il suo bambino viene infettato più di due volte in un anno, il medico prescriverà un trattamento alternativo.

Se lei o il suo bambino prende più Eurartesim compresse di quanto deve
Se lei o il suo bambino prende una dose superiore a quella raccomandata, informi il medico. Il medico può suggerire di tenere lei o il suo bambino sotto particolare osservazione, perché dosi superiori a quelle raccomandate possono avere un effetto indesiderato grave sul cuore (vedere anche paragrafo 4).

Se lei o il suo bambino dimentica di prendere Eurartesim
Se lei o il suo bambino dimentica di prendere la seconda dose di Eurartesim all'orario giusto, la prenda non appena se ne ricorda. Poi prenda la terza (l'ultima) dose circa 24 ore dopo la seconda dose. Se lei o il suo bambino dimentica di prendere la terza (l'ultima) dose all'orario giusto, la prenda non appena se ne ricorda.
Non prenda mai più di una dose nello stesso giorno per compensare la dose dimenticata.

Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Se lei o il suo bambino interrompe il trattamento con Eurartesim
Perché il medicinale agisca con efficacia, lei o il suo bambino deve prendere le compresse secondo le istruzioni e completare il ciclo di trattamento di 3 giorni. Se lei o il suo bambino non è in grado di farlo, consulti il medico o il farmacista.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. La maggior parte degli effetti indesiderati non è grave e di solito scompare entro alcuni giorni o settimane dopo il trattamento.

Problemi al cuore
Durante il trattamento con Eurartesim, e per alcuni giorni dopo l'assunzione dell'ultima dose, può manifestarsi un problema al cuore chiamato QT prolungato. Questo può causare un'anomalia del ritmo cardiaco rischiosa per la vita. Negli adulti e nei bambini sono stati segnalati altri disturbi del ritmo cardiaco, con sintomi quali battito cardiaco rapido (tachicardia) e battito cardiaco forte che può essere rapido o irregolare (palpitazioni). La frequenza di questi effetti indesiderati è comune (possono manifestarsi fino a 1 persona su 10).
Inoltre, negli adulti è stata osservata frequenza cardiaca irregolare (aritmie sinusali) o lenta (bradicardia). La frequenza di questi effetti indesiderati è non comune (possono manifestarsi fino a 1 persona su 100).

Se nota qualsiasi differenza nel suo ritmo cardiaco o in quello del suo bambino o se compaiono dei sintomi (quali palpitazioni o battito cardiaco irregolare), deve contattare il medico non appena possibile e comunque prima di prendere o somministrare la dose successiva.
Il medico può eseguire una registrazione dell'attività elettrica del cuore (elettrocardiogramma, [ECG]) durante il trattamento per lei o il suo bambino e dopo la somministrazione dell'ultima dose. Il medico la informerà in merito a quando saranno eseguite tali registrazioni.

Problemi con i globuli rossi

Occasionalmente, dopo il trattamento per la malaria può manifestarsi anemia emolitica, un problema che interessa le cellule del sangue chiamate globuli rossi. Questa condizione può essere ritardata e può manifestarsi fino a un mese dopo l'uso di Eurartesim (anemia emolitica ritardata). Nella maggior parte dei casi, l'anemia si risolve senza un trattamento specifico ma a volte, in casi gravi, può essere necessaria una trasfusione di sangue. Il medico eseguirà esami del sangue regolari. Se si sospetta che la carenza di globuli rossi sia causata dal suo sistema immunitario (anemia emolitica autoimmune), questi esami possono comprendere un test dell'antiglobulina diretto, per stabilire se sia necessario un trattamento, ad esempio, con corticosteroidi. La frequenza di questi effetti indesiderati non è nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili). Contatti il medico immediatamente se lei o il suo bambino sviluppate uno o più dei seguenti sintomi dopo il trattamento con Eurartesim: cute pallida, debolezza generalizzata, mal di testa, respiro affannoso e battito cardiaco rapido; in particolare con esercizio fisico, confusione, capogiro o urine di colore scuro.

Altri effetti indesiderati negli adulti

Comune (possono manifestarsi fino a 1 persona su 10)
Anemia, mal di testa, febbre, debolezza generalizzata.

Non comune (possono manifestarsi fino a 1 persona su 100)
Influenza, infezioni respiratorie, scarso appetito o perdita dell'appetito, capogiri, convulsioni (crisi), tosse, vomito, dolore addominale, diarrea, nausea, infiammazione o ingrossamento del fegato,

danneggiamento delle cellule del fegato, prove di funzionalità del fegato anormali, sensazione di prurito, dolore ai muscoli o alle articolazioni.

Altri effetti indesiderati nei bambini

Molto comune (possono manifestarsi in più di 1 persona su 10)
Influenza, tosse, febbre.

Comune (possono manifestarsi fino a 1 persona su 10)
Infezioni respiratorie, infezione all'orecchio, anemia, anomalie in vari tipi di cellule del sangue (globuli bianchi e piastrine), scarso appetito o perdita dell'appetito, infezione all'occhio, dolore addominale, vomito, diarrea, infiammazione cutanea, eruzione cutanea, debolezza generalizzata.

Non comune (possono manifestarsi fino a 1 persona su 100)
Anomalie dei globuli rossi, numero eccessivo di piastrine, ingrossamento di alcuni organi (come fegato o milza), gonfiore delle ghiandole linfatiche, convulsioni (crisi), mal di testa, toni cardiaci anormali (auscultati dal medico con uno stetoscopio), sanguinamento nasale, naso che cola, nausea, infiammazione della bocca, infiammazione o ingrossamento del fegato, itterizia, prove di funzionalità del fegato anormali eseguite sul sangue, prurito e infiammazione della pelle, dolore articolare.

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Eurartesim

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla confezione dopo "Scad". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Non conservare a temperatura superiore a 30 ºC.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

Non usi questo medicinale se nota che il blister è aperto.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Eurartesim
I principi attivi sono piperachina tetrafosfato e artenimolo.
Ogni compressa rivestita con film contiene 160 mg di piperachina tetrafosfato (come tetraidrato) e 20 mg di artenimolo.

Gli altri componenti sono:
Nucleo della compressa: amido pregelatinizzato, destrina, ipromellosa (E464), croscarmellosa sodica, magnesio stearato (E572).
Film di rivestimento: ipromellosa, titanio diossido (E171), macrogol 400.

Descrizione dell'aspetto di Eurartesim e contenuto della confezione
Eurartesim sono compresse rivestite con film, di colore bianco, impresse e con una linea di incisione nel centro.

Le compresse da 160 mg/20 mg hanno le lettere "S" e "T" su un lato e sono fornite in blister contenenti 3 compresse.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

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

Produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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, Itaalia, Włochy, Italija, Ítalía, taliansko, Itālija

Тел/Tel/Tlf/Sími/Puh: +39 051 6489602
regulatorycorporate@alfasigma.com

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il mese AAAA

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, http://www.ema.europa.eu.

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Eurartesim 320 mg/40 mg compresse rivestite con film
Piperachina tetrafosfato/artenimolo

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Eurartesim e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che lei o il suo bambino prenda Eurartesim
3. Come prendere Eurartesim
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Eurartesim
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Eurartesim e a cosa serve

Eurartesim contiene i principi attivi piperachina tetrafosfato e artenimolo. È usato per il trattamento della malaria non complicata, quando è opportuno l'uso di un medicinale somministrato per bocca.

La malaria è causata dall'infezione di un parassita chiamato *Plasmodium* e viene trasmessa attraverso la puntura di una zanzara infetta. Esistono diversi tipi di parassiti *Plasmodium*. Eurartesim uccide il parassita *Plasmodium falciparum*.

Il medicinale può essere preso da adulti, adolescenti, bambini e neonati di età superiore a 6 mesi e di peso pari o superiore a 5 chilogrammi.

2. Cosa deve sapere prima che lei o il suo bambino prenda Eurartesim

Non prenda Eurartesim se lei o il suo bambino
- è allergico ai principi attivi, piperachina tetrafosfato o artenimolo, o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6);
- ha un'infezione da malaria di un tipo grave, che interessa parti del corpo quali il cervello, i polmoni o i reni;
- ha un disturbo al cuore, come alterazione del ritmo o della frequenza del battito cardiaco, o una malattia al cuore;
- sa che qualsiasi membro della sua famiglia (genitori, nonni, fratelli o sorelle) è morto improvvisamente per un problema al cuore o è nato con problemi al cuore;
- soffre di alterazioni del livello di sali nel corpo (squilibrio elettrolitico);
- sta assumendo altri medicinali che possono avere un effetto sul ritmo del cuore, come:
  - chinidina, disopiramide, procainamide, amiodarone, dofetilide, ibutilide, idrochinidina o sotalolo;
  - medicinali usati per il trattamento della depressione, come amitriptilina, fluoxetina o sertralina;

- medicinali usati per il trattamento di problemi di salute mentale, come fenotiazine, sertindolo, sultopride, clorpromazina, aloperidolo, mesoridazina, pimozide o tioridazina;
- medicinali usati per il trattamento delle infezioni. Questi comprendono alcuni tipi di medicinali usati per il trattamento delle infezioni batteriche (macrolidi [come eritromicina o claritromicina] e fluorochinoloni [come moxifloxacina e sparfloxacina]), o infezioni micotiche (incluso fluconazolo e imidazolo), nonché pentamidina (usata per il trattamento di un tipo specifico di polmonite) e saquinavir (per il trattamento dell'HIV);
- antistaminici usati per il trattamento di allergie o infiammazioni, come terfenadina, astemizolo o mizolastina;
- alcuni medicinali usati per il trattamento di problemi di stomaco, come cisapride, domperidone o droperidolo;
- altri medicinali, come alcaloidi della vinca e arsenico triossido (usati per il trattamento di certi tipi di cancro), bepridil (usato per il trattamento dell'angina), difemanil (usato per il trattamento dei disturbi di stomaco), levometadil e metadone (usati per il trattamento della tossicodipendenza) e probucolo (usato per il trattamento dei livelli elevati di colesterolo nel sangue).

- è stato trattato recentemente (ad esempio nell'ultimo mese circa) per la malaria con alcuni medicinali o ha assunto alcuni medicinali per prevenire la malaria. Questi medicinali comprendono: meflochina, alofantrina, lumefantrina, clorochina o chinino.

Se lei o il suo bambino rientra in uno dei casi sopra citati o in caso di dubbio, informi il medico o il farmacista prima di prendere o somministrare Eurartesim.

Avvertenze e precauzioni
Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Eurartesim se lei o il suo bambino:
- ha problemi al fegato o ai reni;
- ha un'infezione da malaria causata da un parassita diverso da *Plasmodium falciparum*;
- sta prendendo o ha preso altri medicinali per il trattamento della malaria (diversi da quelli sopra citati);
- è nel primo trimestre di gravidanza o sta allattando (vedere di seguito);
- è di sesso femminile, anziano (oltre 65 anni) o presenta vomito;
- sta assumendo alcuni altri medicinali che potrebbero provocare interazioni metaboliche. Esempi sono elencati nel paragrafo "Altri medicinali e Eurartesim";
- se dopo il trattamento con Eurartesim l'infezione da malaria ricompare ripetutamente o non è curata, il medico potrà prescrivere un altro medicinale.

Se ha dubbi riguardo a uno qualsiasi dei punti precedenti, chieda al medico o al farmacista.

Si rivolga al medico se, dopo il trattamento, si manifestano sintomi specifici di effetti indesiderati gravi: cute pallida, debolezza generalizzata, mal di testa, respiro affannoso e battito cardiaco rapido, in particolare con l'esercizio fisico, confusione, capogiro o urine di colore scuro (per i dettagli, vedere paragrafo 4).

Bambini
Questo medicinale non deve essere somministrato a neonati di età inferiore a 6 mesi o di peso inferiore a 5 kg.

Altri medicinali e Eurartesim
Informi il medico o il farmacista se lei o il suo bambino sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Alcuni medicinali possono influire sull'azione di Eurartesim e il medico potrebbe decidere che Eurartesim non è adatto, o che sono necessari ulteriori controlli durante l'assunzione di medicinali che potrebbero provocare interazioni. Esempi sono elencati di seguito (ma ce ne sono diversi altri):
- alcuni medicinali usati per il trattamento del colesterolo elevato nel sangue (come atorvastatina, lovastatina, simvastatina);
- medicinali usati per il trattamento dell'ipertensione e dei problemi al cuore (come diltiazem, nifedipina, nitrendipina, verapamil, felodipina, amlodipina);
- alcuni medicinali usati per il trattamento dell'HIV (medicinali antiretrovirali): inibitori delle HIV proteasi (come atazanavir, darunavir, indinavir, lopinavir, ritonavir), inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (come efavirenz, nevirapina);
- alcuni medicinali usati per il trattamento delle infezioni microbiche (come telitromicina, rifampicina, dapsone);
- medicinali usati per favorire il sonno: benzodiazepine (come midazolam, triazolam, diazepam, alprazolam), zaleplon, zolpidem;
- medicinali usati per la prevenzione/il trattamento delle crisi epilettiche: barbiturici (come fenobarbital), carbamazepina o fenitoina;
- medicinali usati dopo un trapianto d'organo e nelle malattie autoimmuni (come ciclosporina, tacrolimus);
- ormoni sessuali, compresi quelli contenuti nei contraccettivi ormonali (come gestodene, progesterone, estradiolo), testosterone;
- glucocorticoidi (idrocortisone, desametasone);
- omeprazolo (usato per il trattamento di malattie legate alla produzione di acidi gastrici);
- paracetamolo (usato per il trattamento del dolore e della febbre);
- teofillina (usata per migliorare il flusso d'aria bronchiale);
- nefazodone (usato per il trattamento della depressione);
- aprepitant (usato per il trattamento della nausea);
- alcuni gas (come enflurano, alotano e isoflurano) usati per l'anestesia generale.

Eurartesim con cibi e bevande
Deve prendere le compresse di Eurartesim solo con acqua.
Eurartesim non deve essere preso con succo di pompelmo, a causa di possibili interazioni.

Gravidanza e allattamento
Informi il medico se è nel primo trimestre di gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno. Sulla base dei dati sugli animali, si sospetta che Eurartesim causi un danno al nascituro quando è somministrato durante i primi tre mesi di gravidanza. Pertanto, Eurartesim non deve essere usato nel primo trimestre di gravidanza se il medico può prescriverle un medicinale alternativo. Se scopre di essere incinta entro un mese dall'assunzione di Eurartesim, informi il medico. L'esposizione delle donne in gravidanza durante il secondo e il terzo trimestre non è stata associata a danni al nascituro. Se Eurartesim è più adatto per una donna in gravidanza rispetto ad altre terapie in associazione a base di artemisinina con una più vasta esperienza d'uso (o sulfadoxina-pirimetamina), Eurartesim può essere utilizzato nel secondo e terzo trimestre.

Non deve allattare al seno durante il trattamento con questo medicinale perché il medicinale può passare al bambino attraverso il latte materno.

Se sta prendendo integratori di folati per prevenire possibili malformazioni congenite del tubo neurale, può continuare a prenderli insieme a Eurartesim.

Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale durante la gravidanza o l'allattamento.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
Può guidare veicoli o usare macchinari dopo aver preso Eurartesim, una volta guarito dalla malattia.

3. Come prendere Eurartesim

Prenda sempre Eurartesim seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Lei o il suo bambino deve prendere questo medicinale a stomaco vuoto. Lei o il suo bambino deve prendere ciascuna dose non meno di 3 ore dopo l'ultima assunzione di cibo, e non deve assumere altro cibo nelle 3 ore successive a ciascuna dose di Eurartesim. Lei o il suo bambino può bere acqua in qualunque momento.

Se le compresse sono difficili da inghiottire, può frantumarle e miscelarle con acqua: beva la miscela immediatamente.

Un ciclo di Eurartesim dura tre giorni consecutivi. Prenda una dose ogni giorno. Deve cercare di prendere la dose all'incirca alla stessa ora in ciascuno dei tre giorni.

La dose giornaliera dipende dal **peso corporeo** del paziente. Il medico dovrebbe avere prescritto una dose adatta al suo peso o al peso del suo bambino, secondo lo schema seguente:

Peso corporeo (kg)	**Dose giornaliera (mg)**	**Numero totale di compresse per il trattamento**
da 5 a meno di 7	Metà compressa da 160 mg/20 mg al giorno	1,5 compresse
da 7 a meno di 13	Una compressa da 160 mg/20 mg al giorno	3 compresse
da 13 a meno di 24	Una compressa da 320 mg/40 mg al giorno	3 compresse
da 24 a meno di 36	Due compresse da 320 mg/40 mg al giorno	6 compresse
da 36 a meno di 75	Tre compresse da 320 mg/40 mg al giorno	9 compresse
≥ 75	Quattro compresse da 320 mg/40 mg al giorno	12 compresse

Vomito durante il trattamento con Eurartesim
Se il vomito si verifica entro:
- 30 minuti dall'assunzione di Eurartesim, deve essere somministrata di nuovo la dose intera.
- 31-60 minuti, deve essere somministrata di nuovo metà dose.

Se lei o il suo bambino vomita anche la seconda dose, non prenda o non dia al suo bambino un'altra dose. Contatti urgentemente il medico per richiedere un trattamento alternativo per la malaria.

Assunzione di Eurartesim se l'infezione da malaria ricompare
- Se lei o il suo bambino ha un altro attacco di malaria, può seguire un secondo ciclo di Eurartesim entro un anno, se il medico ritiene che sia un trattamento idoneo. Lei o il suo bambino non deve seguire più di due cicli di trattamento nell'arco di un anno. Se ciò si verifica, consulti il medico. Lei o il suo bambino non deve seguire un secondo ciclo di Eurartesim nei 2 mesi successivi al primo ciclo.
- Se lei o il suo bambino viene infettato più di due volte in un anno, il medico prescriverà un trattamento alternativo.

Se lei o il suo bambino prende più Eurartesim compresse di quanto deve
Se lei o il suo bambino prende una dose superiore a quella raccomandata, informi il medico. Il medico può suggerire di tenere lei o il suo bambino sotto particolare osservazione, perché dosi superiori a quelle raccomandate possono avere un effetto indesiderato grave sul cuore (vedere anche paragrafo 4).

Se lei o il suo bambino dimentica di prendere Eurartesim
Se lei o il suo bambino dimentica di prendere la seconda dose di Eurartesim all'orario giusto, la prenda non appena se ne ricorda. Poi prenda la terza (l'ultima) dose circa 24 ore dopo la seconda dose. Se lei o il suo bambino dimentica di prendere la terza (l'ultima) dose all'orario giusto, la prenda non appena se ne ricorda.
Non prenda mai più di una dose nello stesso giorno per compensare la dose dimenticata.
Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Se lei o il suo bambino interrompe il trattamento con Eurartesim
Perché il medicinale agisca con efficacia, lei o il suo bambino deve prendere le compresse secondo le istruzioni e completare il ciclo di trattamento di 3 giorni. Se lei o il suo bambino non è in grado di farlo, consulti il medico o il farmacista.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. La maggior parte degli effetti indesiderati non è grave e di solito scompare entro alcuni giorni o settimane dopo il trattamento.

Problemi al cuore
Durante il trattamento con Eurartesim, e per alcuni giorni dopo l'assunzione dell'ultima dose, può manifestarsi un problema al cuore, chiamato QT prolungato. Questo può causare un'anomalia del ritmo cardiaco rischiosa per la vita. Negli adulti e nei bambini sono stati segnalati altri disturbi del ritmo cardiaco, con sintomi quali battito cardiaco rapido (tachicardia) e battito cardiaco forte che può essere rapido o irregolare (palpitazioni). La frequenza di questi effetti indesiderati è comune (possono manifestarsi fino a 1 persona su 10).
Inoltre, negli adulti è stata osservata frequenza cardiaca irregolare (aritmie sinusali) o lenta (bradicardia). La frequenza di questi effetti indesiderati è non comune (possono manifestarsi in fino a 1 persona su 100).

Se nota qualsiasi differenza nel suo ritmo cardiaco o in quello del suo bambino o se compaiono dei sintomi (quali palpitazioni o battito cardiaco irregolare), deve contattare il medico non appena possibile e comunque prima di prendere o somministrare la dose successiva.
Il medico può eseguire una registrazione dell'attività elettrica del cuore (elettrocardiogramma, [ECG]) durante il trattamento per lei o il suo bambino e dopo la somministrazione dell'ultima dose. Il medico la informerà in merito a quando saranno eseguite tali registrazioni.

Problemi con i globuli rossi
Occasionalmente, dopo il trattamento per la malaria può manifestarsi anemia emolitica, un problema che interessa le cellule del sangue chiamate globuli rossi. Questa condizione può essere ritardata e può manifestarsi fino a un mese dopo l'uso di Eurartesim (anemia emolitica ritardata). Nella maggior parte dei casi, l'anemia si risolve senza un trattamento specifico ma a volte, in casi gravi, può essere necessaria una trasfusione di sangue. Il medico eseguirà esami del sangue regolari. Se si sospetta che la carenza di globuli rossi sia causata dal suo sistema immunitario (anemia emolitica autoimmune), questi esami possono comprendere un test dell'antiglobulina diretto, per stabilire se sia necessario un trattamento, ad esempio, con corticosteroidi. La frequenza di questi effetti indesiderati non è nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili). Contatti il medico immediatamente se lei o il suo bambino sviluppate uno o più dei seguenti sintomi dopo il trattamento con Eurartesim: cute pallida, debolezza generalizzata, mal di testa, respiro affannoso e battito cardiaco rapido; in particolare con esercizio fisico, confusione, capogiro o urine di colore scuro.

Altri effetti indesiderati negli adulti

Comune (possono manifestarsi fino a 1 persona su 10)
Anemia, mal di testa, febbre, debolezza generalizzata.

Non comune (possono manifestarsi fino a 1 persona su 100)
Influenza, infezioni respiratorie, scarso appetito o perdita dell'appetito, capogiri, convulsioni (crisi), tosse, vomito, dolore addominale, diarrea, nausea, infiammazione o ingrossamento del fegato, danneggiamento delle cellule del fegato, prove di funzionalità del fegato anormali, sensazione di prurito, dolore ai muscoli o alle articolazioni.

Altri effetti indesiderati nei bambini

Molto comune (possono manifestarsi in più di 1 persona su 10)
Influenza, tosse, febbre.

Comune (possono manifestarsi fino a 1 persona su 10)
Infezioni respiratorie, infezione all'orecchio, anemia, anomalie in vari tipi di cellule del sangue (globuli bianchi e piastrine), scarso appetito o perdita dell'appetito, infezione all'occhio, dolore addominale, vomito, diarrea, infiammazione cutanea, eruzione cutanea, debolezza generalizzata.

Non comune (possono manifestarsi fino a 1 persona su 100)
Anomalie dei globuli rossi, numero eccessivo di piastrine, ingrossamento di alcuni organi (come fegato o milza), gonfiore delle ghiandole linfatiche, convulsioni (crisi), mal di testa, toni cardiaci anormali (auscultati dal medico con uno stetoscopio), sanguinamento nasale, naso che cola, nausea, infiammazione della bocca, infiammazione o ingrossamento del fegato, itterizia, prove di funzionalità del fegato anormali eseguite sul sangue, prurito e infiammazione della pelle, dolore articolare.

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Eurartesim

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla confezione dopo "Scad". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Non conservare a temperatura superiore a 30 ºC.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

Non usi questo medicinale se nota che il blister è aperto.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Eurartesim

I principi attivi sono piperachina tetrafosfato e artenimolo.

Ogni compressa rivestita con film contiene 320 mg di piperachina tetrafosfato (come tetraidrato) e 40 mg di artenimolo.

Gli altri componenti sono:
Nucleo della compressa: amido pregelatinizzato, destrina, ipromellosa (E464), croscarmellosa sodica, magnesio stearato (E572).
Film di rivestimento: ipromellosa, titanio diossido (E171), macrogol 400.

Descrizione dell'aspetto di Eurartesim e contenuto della confezione
Eurartesim sono compresse rivestite con film, di colore bianco, impresse e con una linea di incisione nel centro.

Le compresse da 320 mg/40 mg hanno due lettere "σ" su un lato e sono fornite in blister contenenti 3, 6, 9, 12, 270 o 300 compresse.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

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

Produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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, Itaalia, Włochy, Italija, Ítalía, taliansko, Itālija

Тел/Tel/Tlf/Sími/Puh:
+39 051 6489602
regulatorycorporate@alfasigma.com

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il mese AAAA

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, http://www.ema.europa.eu.

ALLEGATO IV

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVAZIONI PER LA VARIAZIONE DEI TERMINI DELLA(E) AUTORIZZAZIONE(I) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee*, PRAC) del(i) Rapporto(i) periodico(i) di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report*, PSUR) per artenimolo/piperachina tetrafosfato, le conclusioni scientifiche del Comitato dei medicinali per uso umano (*Committee for Human Medicinal Products*, CHMP) sono le seguenti:

In considerazione dei dati disponibili sul traumatismo epatocellulare derivati da segnalazioni spontanee negli adulti, inclusi alcuni casi con uno stretto rapporto temporale e *dechallenge* positivo, il PRAC ritiene che un rapporto causale tra artenimolo/piperachina tetrafosfato e traumatismo epatocellulare sia quanto meno una ragionevole possibilità. Il PRAC ha concluso che le informazioni sul medicinale dei medicinali contenenti artenimolo/piperachina tetrafosfato dovranno essere modificate di conseguenza.

Il CHMP concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

Motivazioni per la variazione dei termini della(e) autorizzazione(i) all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su artenimolo/piperachina tetrafosfato il CHMP ritiene che il rapporto beneficio/rischio del(i) medicinale(i) contenente(i) artenimolo/piperachina tetrafosfato sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CHMP raccomanda la variazione dei termini della(e) autorizzazione(i) all'immissione in commercio.