I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Eurartesim 160 mg/20 mg plėvele dengtos tabletės.

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 160 mg piperakvino tetrafosfato (tetrahidrato pavidalu; PQP) ir 20 mg artenimolio.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė).

Balta, pailga, abipus išgaubta plėvele dengta tabletė (11,5 x 5,5 mm matmenų / 4,4 mm storio) su vagele, vienoje pusėje pažymėta raidėmis „S“ ir „T“.

Tabletę galima padalyti į lygias dozes.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Eurartesim skirtas suaugusiųjų, paauglių, vaikų ir kūdikių nuo 6 mėnesių amžiaus bei sveriančių 5 kg arba daugiau, *Plasmodium falciparum* maliarijai be komplikacijų gydyti.

Reikia atsižvelgti į oficialias rekomendacijas, kaip tinkamai naudoti vaistinius preparatus nuo maliarijos, įskaitant informaciją apie atsparumo artenimoliui / piperakvinui vyravimą geografiniame regione, kuriame infekcija buvo užsikrėsta (žr. 4.4 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Eurartesim dozė turi būti vartojama tris dienas iš eilės; iš viso vartojamos trys dozės, kiekvieną dieną tuo pačiu metu.

Dozes reikia parinkti pagal kūno svorį, kaip parodyta lentelėje toliau:

Kūno svoris (kg)	**Paros dozė (mg)**		**Tabletės stiprumas ir tablečių skaičius vienoje dozėje**
	PQP	**Artenimolis**	
nuo 5 iki < 7	80	10	½ x 160 mg / 20 mg tabletės
nuo 7 iki < 13	160	20	1 x 160 mg / 20 mg tabletė
nuo 13 iki < 24	320	40	1 x 320 mg / 40 mg tabletė
nuo 24 iki < 36	640	80	2 x 320 mg / 40 mg tabletės
nuo 36 iki < 75	960	120	3 x 320 mg / 40 mg tabletės
> 75*	1 280	160	4 x 320 mg / 40 mg tabletės

* žr. 5.1 skyrių

Jei pacientas vemia per 30 minučių nuo Eurartesim vartojimo, reikia pakartotinai vartoti visą dozę; jei pacientas vemia per 30–60 minučių, reikia pakartotinai vartoti pusę dozės. Negalima Eurartesim dozės

pakartotinai skirti daugiau nei vieną kartą. Jei antroji dozė išvemiama, reikia pradėti kitą gydymą nuo maliarijos.

Praleidus dozę, ją reikia vartoti iš karto tai pastebėjus, po to reikia toliau laikytis rekomenduojamo vartojimo režimo, kol bus baigtas visas gydymo kursas.

Duomenų apie antrą gydymo kursą nėra.
Negalima per 12 mėnesių laikotarpį taikyti daugiau kaip dviejų gydymo Eurartesim kursų (žr. 4.4 ir 5.3 skyrius).

Dėl ilgos piperakvino pusinės eliminacijos trukmės antrąjį gydymo Eurartesim kursą galima taikyti tik praėjus 2 mėnesiams nuo pirmojo kurso (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Tam tikros populiacijos

Pagyvenę žmonės
Klinikiniuose Eurartesim tyrimuose nedalyvavo 65 m. ir vyresni pacientai, todėl negalima pateikti dozavimo rekomendacijų. Atsižvelgiant į galimą su amžiumi susijusį kepenų bei inkstų funkcijos susilpnėjimą ir širdies sutrikimų galimybę (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius), pagyvenusiems pacientams šį vaistinį preparatą reikia skirti atsargiai.

Kepenų ir inkstų funkcijos pakenkimas
Eurartesim nebuvo vertintas tiriamiesiems, kuriems yra vidutinio sunkumo arba sunkus inkstų arba kepenų pakenkimas. Todėl šiems pacientams Eurartesim reikia skirti atsargiai (žr. 4.4 skyrių).

Vaikų populiacija
Eurartesim saugumas ir veiksmingumas kūdikiams iki 6 mėnesių ir vaikams, sveriantiems mažiau kaip 5 kg, neištirti. Duomenų apie šiuos vaikų pogrupius nėra.

Vartojimo metodas

Eurartesim reikia vartoti per burną, užgeriant vandeniu, nevalgant.
Kiekvieną dozę reikia vartoti, praėjus ne mažiau kaip 3 valandoms po paskutinio valgymo.
3 valandas po kiekvienos dozės vartojimo negalima valgyti.

Pacientams, nesugebantiems praryti tablečių, pvz., kūdikiams ir mažiems vaikams, Eurartesim galima sutraiškyti ir sumaišyti su vandeniu. Paruoštą mišinį reikia nedelsiant vartoti.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai;
- sunki maliarija pagal PSO apibrėžimą;
- šeimos anamnezėje yra staigi mirtis, įgimtas QTc intervalo pailgėjimas;
- žinomas įgimtas QTc intervalo pailgėjimas arba bet kokia klinikinė būklė, kuri ilgina QTc intervalą;
- ligos istorijoje yra simptominė širdies aritmija, kliniškai reikšminga bradikardija;
- bet kuri polinkį į aritmiją lemianti širdies liga, pvz., sunki hipertenzija, kairiojo skilvelio hipertrofija (įskaitant hipertrofinę kardiomiopatiją) arba stazinis širdies nepakankamumas, kurį lydi sumažėjusi kairiojo skilvelio išmetimo frakcija;
- sutrikusi elektrolitų pusiausvyra, ypač hipokalemija, hipokalcemija arba hipomagnezemija;

- vaistinių preparatų, kurie ilgina QTc intervalą, vartojimas. Tarp šių vaistų (be kitų) yra:

  - vaistai nuo aritmijos (pvz., amjodaronas, dizopiramidas, dofetilidas, ibutilidas, prokainamidas, kvinidinas, hidrokvinidinas ir sotalolis);

  - neuroleptikai (pvz., fenotiazinai, sertindolas, sultopridas, chlorpromazinas, haloperidolis, mezoridazinas, pimozidas arba tioridazinas), vaistiniai preparatai nuo depresijos;

  - tam tikri antimikrobiniai vaistiniai preparatai, tarp jų šių klasių vaistiniai preparatai:
    - makrolidai (pvz., eritromicinas, klaritromicinas),
    - fluorochinolonai (pvz., moksifloksacinas, sparfloksacinas),
    - imidazolo bei triazolo priešgrybeliniai vaistiniai preparatai,
    - pentamidinas ir sakvinaviras;

  - tam tikri raminamojo poveikio nesukeliantys antihistamininiai preparatai (pvz., terfenadinas, astemizolas, mizolastinas);

  - cisapridas, droperidolis, domperidonas, bepridilis, difemanilis, probukolis, levometadilis, metadonas, vinca alkaloidai, arseno trioksidas;

- neseniai taikytas gydymas QTc intervalą ilginančiais vaistiniais preparatais, kurie pradedant vartoti Eurartesim gali tebecirkuliuoti organizme (pvz., meflokvinu, halofantrinu, lumefantrinu, chlorokvinu, chininu ir kitais antimaliariniais vaistiniais preparatais), atsižvelgiant į jų pusinės eliminacijos trukmę.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Eurartesim negalima vartoti sunkiai *falciparum* maliarijai gydyti (žr. 4.3 skyrių) ir, kadangi nepakanka duomenų, negalima vartoti maliarijai, sukeltai *Plasmodium vivax, Plasmodium malariae* arba *Plasmodium ovale*, gydyti.

Tuo atveju, jei dėl nesėkmingo gydymo arba naujos maliarijos infekcijos pradedama gydyti kitu preparatu nuo maliarijos, reikia atsižvelgti į ilgą piperakvino pusinės eliminacijos trukmę (maždaug 22 dienos) (žr. toliau bei 4.3 ir 4.5 skyrius).

Piperakvinas yra nestiprus CYP3A4 inhibitorius. Rekomenduojama Eurartesim atsargiai skirti kartu su vaistiniais preparatais, pasižyminčiais įvairaus pobūdžio slopinimo, indukcijos ar konkurencijos dėl CYP3A4 savybėmis, nes gali pakisti kai kurių kartu vartojamų vaistinių preparatų gydomasis ir (arba) toksinis poveikis.

Piperakvinas taip pat yra CYP3A4 substratas. Vartojant kartu su stipriais CYP3A4 inhibitoriais, nustatytas vidutinis piperakvino koncentracijos plazmoje padidėjimas (< 2 kartus), dėl to gali sustiprėti poveikis QTc intervalo pailgėjimui (žr. 4.5 skyrių).

Vartojant kartu su nestipriais arba vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitoriais (pvz., geriamaisiais kontraceptikais), taip pat gali padidėti piperakvino ekspozicija. Todėl vartoti Eurartesim kartu su bet kokiu CYP3A4 inhibitoriumi reikia atsargiai, taip pat gali reikėti stebėti EKG.

Kadangi duomenų apie kartotinių piperakvino dozių farmakokinetiką nepakanka, pradėjus gydymą Eurartesim (t. y., pavartojus pirmąją dozę), reikia vengti vartoti bet kokių stiprių CYP3A4 inhibitorių (žr. 4.5 ir 5.2 skyrius).

Eurartesim negalima vartoti nėštumo pirmojo trimestro metu, kai yra kitų tinkamų ir veiksmingų vaistų nuo maliarijos (žr. 4.6 skyrių).

Negalima per 12 mėnesių laikotarpį taikyti daugiau kaip dviejų gydymo Eurartesim kursų, nes kancerogeniškumo tyrimų duomenų ir kartotinių kursų taikymo žmonėms klinikinės patirties nėra (žr. 4.2 ir 5.3 skyrius).

Poveikis širdies repoliarizacijai
Eurartesim klinikiniuose tyrimuose gydymo metu atlikta mažai EKG tyrimų. Jie parodė, kad QTc pailgėjimas dažniau ir daugiau pasireiškė gydant Eurartesim nei lyginamaisiais preparatais (apie lyginamuosius preparatus žr. 5.1 skyriuje). Klinikiniuose tyrimuose nustatytų su širdies ligomis susijusių nepageidaujamų reiškinių analizė parodė, kad dažniau jie buvo nustatyti Eurartesim nei lyginamaisiais vaistais nuo maliarijos gydytiems pacientams (žr. 4.8 skyrių). Prieš trečiąją Eurartesim dozę viename iš dviejų III fazės tyrimų > 500 ms QTcF nustatyta 3 iš 767 pacientų (0,4 %); gydant lyginamaisiais preparatais – nė vienam pacientui.

Eurartesim geba pailginti QTc intervalą buvo tirta lygiagrečiose grupėse sveikų savanorių, kurie kiekvieną dozę vartojo kartu su daug (~1000 kcal) arba mažai (~400 kcal) riebalų ar kalorijų turinčiu maistu arba nevalgius. Palyginti su placebu, maksimalus vidutinis QTcF intervalo pailgėjimas 3-iąją Eurartesim dozės vartojimo dieną atitinkamomis dozės vartojimo sąlygomis buvo 45,2, 35,5 ir 21,0 ms. QTcF intervalo pailgėjimas, nustatytas nevalgius, truko nuo 4 iki 11 valandų po paskutinės dozės vartojimo 3-iąją dieną. Vidutinis QTcF intervalo pailgėjimas, palyginti su placebu, sumažėjo iki 11,8 ms praėjus 24 valandoms ir iki 7,5 ms praėjus 48 valandoms. Nė vienam nevalgius preparatą vartojusiam sveikam tiriamajam nenustatytas ilgesnis kaip 480 ms QTcF arba didesnis kaip 60 ms pailgėjimas, palyginti su pradiniais duomenimis. Tiriamųjų, kurių QTcF buvo didesnis kaip 480 ms po dozės vartojimo kartu su mažai riebalų turinčiu maistu, skaičius buvo 3 iš 64, o 10 iš 64 tiriamųjų QTcF vertės po vartojimo kartu su daug riebalų turinčiu maistu viršijo šį slenkstį, Nė vienam tiriamajam jokiomis dozės vartojimo sąlygomis nenustatyta didesnė kaip 500 ms QTcF vertė.

Pacientams, kuriems gali būti padidėjusi aritmijos, susijusios su QTc intervalo pailgėjimu, išsivystymo rizika, gydymo Eurartesim metu reikia kiek galima anksčiau atlikti EKG tyrimą ir stebėti EKG parametrus (žr. toliau).

Jei klinikiniu požiūriu tinkama, galbūt reikėtų visiems pacientams atlikti EKG tyrimą prieš vartojant paskutines tris paros dozes ir maždaug per 4–6 valandas nuo paskutinės dozės vartojimo, nes šiuo laikotarpiu QTc intervalo pailgėjimo rizika gali būti didžiausia (žr. 5.2 skyrių). Didesni kaip 500 ms QTc intervalai yra susiję su didele potencialiai gyvybei pavojingos ventrikulinės tachiaritmijos rizika. Todėl būtina kitas 24–48 valandas stebėti pacientų, kuriems nustatytas toks pailgėjimas, EKG. Šiems pacientams kitos Eurartesim dozės vartoti negalima; jiems reikia pradėti kitokį maliarijos gydymą.

Pacientėms moterims ir pagyvenusiems pacientams QTc intervalai yra ilgesni nei pacientams vyrams. Todėl moterys ir pagyvenę pacientai gali būti jautresni QTc ilginančių vaistinių preparatų, tokių kaip Eurartesim, poveikiui, todėl būtina imtis ypatingų atsargumo priemonių.

Uždelsta hemolizinė anemija
Uždelsta hemolizinė anemija (kartais pakankamai sunki, kad reiktų transfuzijos) nustatyta iki vieno mėnesio laikotarpiu po i.v. artesunato vartojimo ir gydymo geriamuoju artemizininu paremtu deriniu (ADG), įskaitant Eurartesim. Tarp rizikos veiksnių gali būti jaunas amžius (jaunesni kaip 5 metų vaikai) ir ankstesnis gydymas i.v. artesunatu.

Pacientams ir globėjams reikia nurodyti budriai stebėti, ar nepasireiškia hemolizės po gydymo simptomų, pvz., išbalimas, gelta, tamsus šlapimas, karščiavimas, nuovargis, dusulys, svaigulys ir sumišimas.

Be to, kadangi daliai pacientų, kuriems po Eurartesim vartojimo pasireiškė uždelsta hemolizinė anemija, pasireiškia autoimuninės hemolizinės anemijos požymių, reikia apsvarstyti galimybę atlikti tiesioginį antiglobulino tyrimą, kad būtų galima nustatyti, ar reikalingas gydymas, pvz., kortikosteroidais.

Vaikų populiacija
Ypatingai atsargiai patartina gydyti mažus vaikus, kurie vemia, nes jiems tikėtinai atsiras elektrolitų sutrikimų. Jie gali padidinti Eurartesim QTc ilginantį poveikį (žr. 4.3 skyrių).

Kepenų ir inkstų funkcijos pakenkimas
Eurartesim nebuvo vertintas pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo arba sunkus inkstų arba kepenų pakenkimas (žr. 4.2 skyrių). Dėl piperakvino koncentracijos plazmoje padidėjimo galimybės Eurartesim patartina skirti atsargiai pacientams, sergantiems gelta ir (arba) vidutinio sunkumo arba sunkiu inkstų arba kepenų pakenkimu; taip pat patartina stebėti EKG parametrus ir kalio kiekį kraujyje.

Geografinis atsparumas vaistams
P. falciparum atsparumo vaistams modeliai skirtinguose geografiniuose regionuose gali skirtis. Nustatytas padidėjęs *P. falciparum* atsparumas artemizininams ir (arba) piperakvinui, ypač pietryčių Azijoje. Jeigu po gydymo artenimoliu / piperakvinu nustatomos arba įtariamos atsinaujinusios maliarijos infekcijos, pacientus reikia gydyti kitu vaistiniu preparatu nuo maliarijos.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Eurartesim negalima vartoti pacientams, jau vartojantiems kitus QTc intervalą ilginančius vaistinius preparatus, nes kyla farmakodinaminės sąveikos, sąlygojančios adityvų poveikį QTc intervalui, rizika (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Atlikta nedaug Eurartesim farmakokinetinės vaistų tarpusavio sąveikos tyrimų, kuriuose dalyvavo sveiki suaugę tiriamieji. Todėl vaistų tarpusavio sąveikos pasireiškimo tikimybės vertinimas pagrįstas *in vivo* arba *in vitro* tyrimais.

Eurartesim poveikis kartu vartojamiems vaistiniams preparatams
Piperakvinas metabolizuojamas CYP3A4 fermento ir yra jo inhibitorius. Pavartojus geriamąjį Eurartesim kartu su 7,5 mg geriamojo midazolamo, pavyzdinio CYP3A4 substrato, doze, sveikiems suaugusiems tiriamiesiems nustatytas vidutinis midazolamo ir jo metabolitų ekspozicijos padidėjimas (≤ 2 kartus). Praėjus vienai savaitei po paskutinio Eurartesim vartojimo, šio slopinamojo poveikio nebenustatyta. Todėl ypatingą dėmesį reikia skirti kartu su Eurartesim vartojant vaistinius preparatus, kurių terapinis indeksas yra mažas (pvz., antiretrovirusiniai vaistiniai preparatai ir ciklosporinas).

Remiantis *in vitro* duomenimis, piperakviną nežymiai metabolizuoja CYP2C19, jis taip pat yra šio fermento inhibitorius. Piperakvinas geba sumažinti kitų šio fermento substratų, pvz., omeprazolo, metabolizmą ir taip padidinti jų koncentraciją plazmoje bei toksinį poveikį.

Piperakvinas geba padidinti CYP2E1 substratų metabolizmą ir taip sumažinti substratų, pvz., paracetamolio arba teofilino ir anestetinių dujų enflurano, halotano ir izoflurano, koncentraciją plazmoje. Pagrindinė šios sąveikos pasekmė galėtų būti kartu vartojamų vaistinių preparatų veiksmingumo sumažėjimas.

Artenimolio vartojimas gali nežymiai sumažinti CYP1A2 aktyvumą. Todėl atsargiai reikia skirti Eurartesim kartu su šio fermento metabolizuojamais vaistiniais preparatais, kurių terapinis indeksas yra mažas, pvz., teofilinu. Bet koks poveikis neturėtų trukti ilgiau kaip 24 valandas po paskutinio artenimolio vartojimo.

Kartu vartojamų vaistinių preparatų poveikis Eurartesim
In vitro piperakviną metabolizuoja CYP3A4. Pavartojus vienkartinę geriamojo klaritromicino (stipraus pavyzdinio CYP3A4 inhibitoriaus) kartu su vienkartine geriamojo Eurartesim doze, sveikiems suaugusiems tiriamiesiems vidutiniškai (≤ 2 kartus) padidėjo piperakvino ekspozicija. Dėl šio preparatų nuo maliarijos derinio ekspozicijos padidėjimo gali sustiprėti poveikis QTc intervalo pailgėjimui (žr. 4.4 skyrių). Todėl ypatingai atsargiai Eurartesim reikia skirti pacientams, vartojantiems stiprius CYP3A4 inhibitorius (pvz., kai kuriuos ŽIV-proteazės inhibitorius [atazanavirą,

darunavirą, indinavirą, lopinavirą, ritonavirą] arba verapamilį), taip pat dėl piperakvino koncentracijos padidėjimo plazmoje rizikos reikia apsvarstyti EKG stebėjimo būtinybę (žr. 4.4 skyrių).

Tikėtina, kad fermentus aktyvinantys vaistiniai preparatai, pvz., rifampicinas, karbamazepinas, fenitoinas, fenobarbitalis, jonažolė (*Hypericum perforatum*), sąlygos piperakvino koncentracijos sumažėjimą plazmoje. Taip pat gali sumažėti artenimolio koncentracija.

Vartojant kartu su efavirenzu, piperakvino koncentracija plazmoje sumažėjo 43 %.
Dėl sumažėjusios piperakvino ir (arba) artenimolio koncentracijos plazmoje gydymas gali būti nesėkmingas. Todėl vartoti kartu su tokiais vaistiniais preparatais nerekomenduojama.

Vaikų populiacija
Vaistų tarpusavio sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems. Sąveikos apimtis vartojant vaikų populiacijai nežinoma. Skiriant vaikų populiacijai, reikia atsižvelgti į pirmiau minėtą sąveiką suaugusiesiems ir į 4.4 skyriuje pateikiamus įspėjimus.

Geriamieji kontraceptikai
Sveikoms moterims kartu skiriamas Eurartesim turėjo tik mažą poveikį gydymui estrogenų / progestinų grupės geriamaisiais kontraceptikais, t. y., maždaug 28 % padidėjo etinilestradiolio absorbcijos greitis (išreikštas C_{max} geometriniu vidurkiu), tačiau etinilestradiolio ir levonorgestrelio ekspozicija reikšmingai nepakito bei kontraceptikų aktyvumo tai nepaveikė, kaip rodo panaši folikulus stimuliuojančio hormono (FSH), liuteinizuojančio hormono (LH) ir progesterono koncentracija plazmoje po gydymo geriamaisiais kontraceptikais, kartu vartojant Eurartesim arba jo nevartojant.

Sąveika su maistu
Piperakvino absorbcija padidėja pavalgius riebaus maisto (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius); tai gali sustiprinti poveikį QTc intervalo pailgėjimui. Todėl Eurartesim reikia vartoti užgeriant vandeniu tik taip, kaip aprašyta 4.2 skyriuje. Eurartesim negalima užgerti greipfrutų sultimis, nes gali padidėti piperakvino koncentracija plazmoje.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas
Duomenų apie artenimolio ir piperakvino vartojimą nėštumo pirmojo trimestro metu nepakanka (n = 3).
Remiantis su gyvūnais atliktų tyrimų duomenimis, įtariama, kad vartojant pirmąjį nėštumo trimestrą Eurartesim sukelia sunkių įgimtų defektų (žr. 4.4 ir 5.3 skyrius). Poveikio reprodukcijai tyrimai, atlikti su artemizinino dariniais, parodė galimą teratogeninį poveikį su padidėjusia rizika ankstyvuoju nėštumo laikotarpiu (žr. 5.3 skyrių). Piperakvinas neturėjo teratogeninio poveikio žiurkėms ir triušiams.
Todėl Eurartesim nėštumo pirmojo trimestro metu vartoti negalima tais atvejais, kai yra kitų tinkamų ir veiksmingų vaistų nuo maliarijos (žr. 4.4 skyrių).
Daug duomenų (duomenys daugiau nei apie 3 000 nėštumų baigčių) nerodo artenimolio ir piperakvino vartojimo toksinio poveikio vaisiui antrojo ir trečiojo trimestro metu. Su žiurkėmis atliktų perinatalinių ir postnatalinių tyrimų duomenimis, piperakvinas buvo susijęs su atsivedimo eigos komplikacijomis. Tačiau po ekspozicijos *in utero* arba per pieną neonatalinio vystymosi sulėtėjimo nenustatyta (žr. 5.3 skyrių).
Todėl, jei nėščiai moteriai Eurartesim tinka labiau nei gydymas kitu artemizininu paremtu deriniu, kurio vartojimo patirtis yra didesnė (arba sulfadoksinu–pirimetaminu), Eurartesim galima vartoti antrojo ir trečiojo trimestro metu.

Žindymas
Su gyvūnais atliktų tyrimų duomenys rodo piperakvino išsiskyrimą į pieną, tačiau duomenų apie žmones nėra. Eurartesim vartojančioms moterims gydymo laikotarpiu žindyti negalima.

Vaisingumas
Specifinių duomenų apie piperakvino poveikį vaisingumui nėra, tačiau klinikinio vartojimo laikotarpiu jokių nepageidaujamų reiškinių iki šiol nenustatyta. Be to, su gyvūnais atlikti tyrimai rodo, kad moterų ir vyrų vaisingumui artenimolis įtakos neturi.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Klinikinių tyrimų metu surinkti duomenys apie nepageidaujamus reiškinius rodo, kad pacientui atsigavus po ūminės infekcijos, Eurartesim gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo savybių santrauka
Eurartesim saugumas buvo vertinamas atliekant du III fazės atviruosius tyrimus, kuriuose dalyvavo 1 239 pacientai vaikai bei paaugliai iki 18 metų amžiaus ir 566 suaugę > 18 metų pacientai, gydomi Eurartesim.

Atliekant atsitiktinių imčių tyrimą, kurio metu 767 suaugusieji ir vaikai, sergantys *P. falciparum* maliarija be komplikacijų, vartojo Eurartesim, nepageidaujama reakcija į vaistą (NRV) pasireiškė 25 % tiriamųjų. Nė vieno tipo NRV pasireiškimo dažnis nebuvo ≥ 5 %. Dažniausiai pasireiškusios NRV, nustatytos ≥ 1,0 % atvejų, buvo šios: galvos skausmas (3,9 %), pailgėjęs elektrokardiogramos QTc intervalas (3,4 %), *P. falciparum* infekcija (3,0 %), anemija (2,8 %), eozinofilija (1,7 %), sumažėjęs hemoglobinas (1,7 %), sinusinė tachikardija (1,7 %), astenija (1,6 %), [sumažėjęs] hematokritas (1,6 %), karščiavimas (1,5 %), sumažėjęs raudonųjų kraujo kūnelių skaičius (1,4 %). Tyrimo metu sunkios NRV pasireiškė iš viso 6 (0,8 %) tiriamųjų.

Antrojo atsitiktinių imčių tyrimo metu 1 038 vaikai nuo 6 mėnesių iki 5 metų vartojo Eurartesim; nustatyta, kad NRV pasireiškė 71 % tiriamųjų. Šios NRV nustatytos ≥ 5,0 % atvejų: kosulys (32 %), karščiavimas (22,4 %), gripas (16,0 %), *P. falciparum* infekcija (14,1 %), viduriavimas (9,4 %), vėmimas (5,5 %) ir anoreksija (5,2 %). Tyrimo metu sunkios NRV pasireiškė iš viso 15 (1,5 %) tiriamųjų.

Nepageidaujamų reakcijų lentelė
Toliau pateiktose lentelėse NRV išvardytos pagal organų sistemų klasę (OSK) ir suskirstytos pagal pasireiškimo dažnį. Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka pagal šiuos dažnio apibūdinimus: labai dažnas (≥1/10), dažnas (nuo ≥1/100 iki <1/10), nedažnas (nuo ≥1/1 000 iki <1/100), retas (nuo ≥1/10 000 iki <1/1 000), labai retas (<1/10 000) arba dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Šiame skyriuje pateikta lentelė taikoma tik suaugusiesiems. Atitinkama lentelė apie pacientus vaikus pateikta atitinkamame toliau esančiame skyriuje.

NRV dažnis klinikiniuose Eurartesim tyrimuose dalyvaujantiems suaugusiesiems ir po vaistinio preparato pateikimo rinkai gauti duomenys:

Organų sistemų klasės (OSK)	Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas	Dažnis nežinomas
Infekcijos ir infestacijos		*P. falciparum* infekcija	Kvėpavimo takų infekcija Gripas	
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai		Anemija		Autoimuninė hemolizinė anemija Uždelsta hemolizinė anemija
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai			Anoreksija	
Nervų sistemos sutrikimai		Galvos skausmas	Konvulsija Svaigulys	

Organų sistemų klasės (OSK)	Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas	Dažnis nežinomas
Širdies sutrikimai		Pailgėjęs QTc intervalas Tachikardija	Širdies laidumo sutrikimai Sinusinės aritmijos Bradikardija	
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai			Kosulys	
Virškinimo trakto sutrikimai			Vėmimas Viduriavimas Pykinimas Pilvo skausmas	
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai			Hepatitas Kepenų ląstelių pažaida Hepatomegalija Pakitę kepenų funkcijos tyrimų rezultatai	
Odos ir poodinio audinio sutrikimai			Niežėjimas	
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai			Artralgija Mialgija	
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai		Astenija Karščiavimas		

Pasirinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas
Vartojant Eurartesim nustatytos NRV paprastai buvo lengvos ir daugumoje atvejų nesunkios. Reakcijos, pvz., kosulys, karščiavimas, galvos skausmas, *P. falciparum* infekcija, anemija, astenija, anoreksija ir nustatyti kraujo kūnelių parametrų pakitimai, atitiko reakcijas, kurios paprastai pasireiškia ūmine maliarija sergantiems pacientams. Poveikis QTc intervalo pailgėjimui pastebėtas 2-ąją dieną ir iki 7-osios dienos (kito laiko momento, kai atliekamos EKG) išnyko.

Vaikų populiacija
Pacientams vaikams pasireiškusių NRV dažnis apžvelgiamas lentelėje toliau. Ši informacija daugiausia paremta Afrikos vaikų nuo 6 mėnesių iki 5 metų amžiaus duomenimis.

NRV dažnis klinikiniuose Eurartesim tyrimuose dalyvaujantiems pacientams vaikams ir po vaistinio preparato pateikimo rinkai gauti duomenys:

Organų sistemų klasės (OSK)	Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas	Dažnis nežinomas
Infekcijos ir infestacijos	Gripas *P. falciparum* infekcija	Kvėpavimo takų infekcija Ausies infekcija		

Organų sistemų klasės (OSK)	Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas	Dažnis nežinomas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai		Trombocitopenija Leukopenija/ neutropenija Leukocitozės, neklasifikuojamos kitur Anemija	Trombocitemija Splenomegalija Limfadenopatija Hipochromazija	Autoimuninė hemolizinė anemija Uždelsta hemolizinė anemija
Metabolizmo ir mitybos Sutrikimai		Anoreksija		
Nervų sistemos sutrikimai			Konvulsija Galvos skausmas	
Akių sutrikimai		Konjunktyvitas		
Širdies sutrikimai		Pailgėjęs QT/QTc intervalas Nereguliarus širdies plakimas	Širdies laidumo sutrikimai Širdies ūžesys	
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Kosulys		Rinorėja Epistaksė	
Virškinimo trakto sutrikimai		Vėmimas Viduriavimas Pilvo skausmas	Stomatitas Pykinimas	
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai			Hepatitas Hepatomegalija Pakitę kepenų funkcijos tyrimų rezultatai Gelta	
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		Dermatitas Išbėrimas	Akantozė Niežėjimas	
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai			Artralgija	
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Karščiavimas	Astenija		

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas
Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Klinikinių tyrimų metu devyniems pacientams buvo skirta du kartus didesnė už reikiamą bendrąją Eurartesim dozė. Šių pacientų saugumo savybės buvo tokios pat kaip pacientų, vartojusių rekomenduojamą dozę; nė vienam pacientui neužregistruota sunkių nepageidaujamų reiškinių (SNR).

Įtarus perdozavimą, reikia atitinkamai skirti simptominį ir palaikomąjį gydymą, įskaitant EKG parametrų stebėjimą dėl QTc intervalo pailgėjimo galimybės (žr. 4.4 skyrių).

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – preparatai nuo pirmuonių, preparatai nuo maliarijos, artemizininas ir dariniai, deriniai, ATC kodas – P01BF05

Farmakodinaminis poveikis
Artenimolis geba pasiekti didelę koncentraciją parazitais užkrėstuose eritrocituose. Manoma, kad DHA antimaliariniam poveikiui ypač svarbus jo endoperoksido tiltelis, sukeliantis laisvųjų radikalų iššaukiamą parazitų membranų sistemų pažeidimą, tarp jų:

- *Falciparum* sarkoplazminio-endoplazminio tinklo kalcio ATPazės slopinimą;
- elektronų pernašos mitochondrijose trikdymą;
- parazitų pernašos baltymų trikdymą;
- parazitų mitochondrinės funkcijos nutraukimą.

Tikslus piperakvino veikimo mechanizmas nėra žinomas, bet tikėtina, kad jis panašus į artimos struktūros analogo chlorokvino veikimo mechanizmą. Chlorokvinas jungiasi prie toksinio hemo (gauto iš paciento hemoglobino) maliarijos parazite, apsaugodamas nuo jo detoksifikacijos polimerizacijos būdu.

Piperakvinas yra biskvinolinas; šios klasės preparatai *in vitro* pasižymi geru antimaliariniu veikimu prieš chlorokvinui atsparias *Plasmodium* padermes. Didelė biskvinolono struktūra gali būti svarbi veikimui prieš chlorokvinui atsparias padermes ir gali veikti per šiuos mechanizmus:

- pernešiklių, kurie išmeta chlorokviną iš parazitų virškinimo vakuolės, slopinimas;
- hemo virškinimo kelio parazitų virškinimo vakuolėje slopinimas.

Nustatytas atsparumas piperakvinui (kai preparatas skiriamas kaip monoterapija).

Eurartesim veiksmingumas ir saugumas buvo vertinamas atliekant du toliau nurodytus didelius atsitiktinių imčių atviruosius klinikinius tyrimus.

DM040010 tyrime dalyvavo Azijos suaugę ir vaikai pacientai, sergantys *P. falciparum* maliarija be komplikacijų. Gydymas Eurartesim buvo lyginamas su artesunato ir meflokvino deriniu (AS + MQ). Pirminė vertinamoji baigtis buvo PGR koreguotasis išgijimo rodiklis 63-iąją dieną.

DM040011 tyrime dalyvavo Afrikos pacientai vaikai, sergantys *P. falciparum* maliarija be komplikacijų. Gydymas Eurartesim buvo lyginamas su artemetero ir lumefantrino deriniu (A + L). Pirminė vertinamoji baigtis buvo PGR koreguotasis išgijimo rodiklis 28-ąją dieną.

Pirminės vertinamosios baigties rezultatai modifikuotose ketinamų gydyti pacientų (m-ITT) populiacijose (kurios apibrėžiamos kaip visi pacientai, kurie vartojo bent vieną tiriamojo preparato

dozę, išskyrus pacientus, kurie dėl nežinomų priežasčų nedalyvavo kontrolinio stebėjimo etape) buvo tokie:

Tyrimas	PGR koreguotasis išgijimo rodiklis (m-ITT)			
	Eurartesim	**AS + MQ**	**A + L**	**95 % dvipusis gydymo skirtumo PI (Eurartesim - lyginamasis preparatas); p vertė**
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

Kiekvienu atveju rezultatai patvirtino, kad Eurartesim buvo ne mažiau veiksmingas nei lyginamasis vaistinis preparatas. Abiejų tyrimų tikrasis nesėkmingo gydymo rodiklis buvo žemesnis už PSO nustatytą 5 % veiksmingumo slenkstį.

Azijos ir Afrikos tyrimais nustatyti nuo amžiaus priklausantys PGR koreguotieji išgijimo rodikliai m-ITT populiacijose atitinkamai pateikti lentelėje toliau:

Tyrimas	PGR koreguotasis išgijimo rodiklis (m-ITT)			
	Eurartesim	**AS + MQ**	**A + L**	**95 % dvipusis gydymo skirtumo PI (Eurartesim - lyginamasis preparatas); p vertė**
DM040010 (n = 1087)				
≤ 5 metai	100,0 %	100,0 %	-	-
nuo > 5 iki ≤ 12 metų	98,2 %	96,5 %	-	(-3,67, 7,09) %; 0,605
nuo > 12 iki ≤ 18 metų	97,3 %	100,0 %	-	(-6,40, 0,99) %; 1,000
nuo > 18 iki ≤ 64 metų	96,6 %	94,4 %	-	(-0,98, 5,30) %; 0,146
DM040011 (n = 1524)				
≤ 1 metai	91,5 %	-	98,5 %	(-12,66, -1,32) %[(1)]; 0,064
nuo > 1 iki ≤ 2 metų	92,6 %	-	94,6 %	(-6,76, 2,63) %; 0,413
nuo > 2 iki ≤ 5 metų	93,0 %	-	94,0 %	(-4,41, 2,47) %; 0,590

[(1)] Šis PI yra asimptotinis, nes tikslaus PI apskaičiuoti neįmanoma

Europos saugumo registre 25 pacientai, sveriantys ≥ 100 kg (100-121 kg intervalas), buvo gydomi 320/40 mg piperakvino ir artenimolio 4 tabletėmis 3 dienas. Dvidešimt dviem iš šių pacientų paskutinės mikroskopinės kraujo mėginio analizės metu parazitų nenustatyta; trims pacientams parazitologinė kraujo analizė neatlikta. Visi pacientai buvo kliniškai išgydyti.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Farmakokinetinės artenimolio ir piperakvino savybės buvo tirtos naudojant gyvūnų modelius ir skirtingose žmonių (sveikų savanorių, suaugusių pacientų ir pacientų vaikų) populiacijose.

Absorbcija
Artenimolis labai greitai absorbuojamas. T_{max} pasiekiama praėjus maždaug 1–2 val. po vienkartinės ir daugkartinių dozių vartojimo. Artenimolio vidutinė C_{max} (CV %) ir AUC_{INF} pacientų organizme (nustatyta po pirmosios Eurartesim dozės) buvo atitinkamai 752 (47 %) ng/ml ir 2 002 (45 %) ng/ml*h.

Tariama, kad artenimolio biologinis įsisavinamumas yra didesnis maliarija sergantiems pacientams nei sveikiems savanoriams, galbūt dėl to, kad maliarija *per se* turi poveikį artenimolio šalinimui. Tai gali atspindėti su maliarija susijusį kepenų pakenkimą, sukeliantį padidėjusį artenimolio biologinį įsisavinamumą (sumažėjusį pirmąjį poveikį kepenims), neveikiant tariamosios pusinės eliminacijos trukmės, kurią riboja absorbcijos greitis. Artenimolio vidutinė C_{max} ir AUC_{INF} sveikų savanorių vyrų organizme nevalgius buvo atitinkamai nuo 180-252 ng/ml iki 516-684 ng/ml*h.

Sisteminė artenimolio ekspozicija po paskutinės Eurartesim dozės buvo kiek mažesnė (iki 15 % mažesnė negu po pirmosios dozės). Nustatyta, kad sveikų Azijos kilmės ir baltųjų savanorių farmakokinetiniai artenimolio parametrai panašūs. Moterų artenimolio sisteminė ekspozicija paskutinę gydymo dieną buvo didesnė nei vyrų, – skirtumas siekė 30 %.

Vartojant kartu su riebiu / kaloringu maistu, artenimolio ekspozicija sveikų savanorių organizme padidėjo 43 %.

Piperakvinas – labai lipofilinis junginys – absorbuojamas lėtai. Žmogaus organizme piperakvino T_{max} pasiekiama praėjus maždaug 5 valandoms po vienkartinės ir pakartotinės dozės vartojimo. Pacientų organizme vidutinė (CV %) C_{max} ir AUC_{0-24} (nustatyta po pirmosios Eurartesim dozės) buvo atitinkamai 179 (62 %) ng/ml ir 1 679 (47 %) ng/ml*h. Dėl lėtos eliminacijos piperakvinas po daugkartinių dozių kaupiasi plazmoje, kaupimosi faktorius yra maždaug 3. Nustatyta, kad sveikų Azijos kilmės ir baltųjų savanorių farmakokinetiniai piperakvino parametrai panašūs. Kita vertus, sveikų savanorių moterų organizme maksimali piperakvino koncentracija plazmoje paskutinę gydymo Eurartesim dieną buvo didesnė nei vyrų, – skirtumas siekė 30–50 %.

Vartojant kartu su riebiu/kaloringu maistu, piperakvino ekspozicija sveikų savanorių organizme padidėjo maždaug 3 kartus. Šį farmakokinetinį poveikį lydi sustiprėjęs poveikis QT intervalo pailgėjimui. Todėl Eurartesim reikia vartoti užgeriant vandeniu praėjus ne mažiau kaip 3 valandoms po paskutinio valgymo; po kiekvienos dozės 3 valandas negalima valgyti (žr. 4.2 skyrių).

Pasiskirstymas
Piperakvinas ir artenimolio labai jungiasi prie kraujo plazmos baltymų: *in vitro* tyrimų metu nustatytas artenimolio jungimasis prie baltymų sudarė 44–93 %, piperakvino > 99 %. Taip pat su gyvūnais atliktais *in vitro* bei *in vivo* tyrimais nustatyta, kad piperakvinas ir artenimolio yra linkę kauptis eritrocituose.

Nustatyta, kad artenimolio pasiskirstymo žmogaus organizme tūris yra mažas (0,8 l/kg; VK 35,5 %). Nustatyti piperakvino farmakokinetikos žmogaus organizme parametrai rodo, kad šios veikliosios medžiagos pasiskirstymo žmogaus organizme tūris yra didelis (730 l/kg; VK 37,5 %).

Biotransformacija
Artenimolis daugiausia paverčiamas į α-artenimolio-β gliukuronidą (α-artenimolio-G). Tyrimai, atlikti su žmogaus kepenų mikrosomomis, rodo, kad UDP-gliukuronoziltransferazė (UGT1A9 ir UGT2B7) metabolizuoja artenimolį į α-artenimolio-G be citochromo P450 sąlygojamo metabolizmo. *In vitro* vaistų tarpusavio sąveikos tyrimai atskleidė, kad artenimolis yra CYP1A2 inhibitorius, todėl artenimolis gali didinti CYP1A2 substratų koncentraciją plazmoje (žr. 4.5 skyrių).

In vitro metabolizmo tyrimai parodė, kad piperakviną metabolizuoja žmogaus hepatocitai (po 2 valandų inkubacijos 37 °C temperatūroje liko maždaug 85 % piperakvino). Piperakviną daugiausia metabolizuoja CYP3A4, mažiau metabolizuoja CYP2C9 ir CYP2C19. Nustatyta, kad piperakvinas yra CYP3A4 inhibitorius (taip pat priklausomai nuo laiko) ir mažiau CYP2C19 inhibitorius; o CYP2E1 aktyvumą piperakvinas stimuliuoja.

Inkubuojant piperakviną su artenimoliu, poveikio piperakvino metabolitų profiliui žmogaus hepatocituose nenustatyta. Pagrindiniai piperakvino metabolitai buvo karboksilo rūgšties skilimo produktas ir mono-N oksiduotas produktas.
Atliekant tyrimus, kuriuose dalyvavo žmonės, nustatyta, kad piperakvinas yra nestiprus CYP3A4 fermento inhibitorius, o stiprūs CYP3A4 aktyvumo inhibitoriai sukėlė nestiprų piperakvino metabolizmo slopinimą (žr. 4.5 skyrių).

Eliminacija
Artenimolio pusinės eliminacijos trukmė yra maždaug 1 valanda. Vidutinis išgerto preparato klirensas maliarija sergantiems suaugusiems pacientams buvo 1,34 l/h/kg. Kiek didesnis vidutinis išgerto preparato klirensas nustatytas pacientams vaikams, tačiau šie skirtumai nebuvo dideli (< 20 %).

Artenimolis pašalinamas metabolizmo metu (daugiausia gliukurokonjugacijos būdu). Nustatyta, kad jo klirensas yra kiek mažesnis sveikoms savanorėms moterims nei vyrams. Duomenų apie artenimolio šalinimą iš žmogaus organizmo nėra daug. Tačiau literatūroje skelbiama, kad artemizinino darinių veikliosios medžiagos pašalinimas nepakitusia forma su žmogaus šlapimu ir išmatomis yra nežymus.

Piperakvino pusinės eliminacijos trukmė yra maždaug 22 dienos suaugusiems pacientams ir maždaug 20 dienų pacientams vaikams. Vidutinis išgerto preparato klirensas maliarija sergantiems suaugusiems pacientams buvo 2,09 l/h/kg, o pacientams vaikams 2,43 l/h/kg. Dėl ilgos pusinės eliminacijos trukmės po daugkartinių dozių piperakvino kaupiasi.

Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė, kad radioaktyviu izotopu žymėtas piperakvinas pašalinamas per tulžį, o pašalinimas su šlapimu nėra žymus.

Farmakokinetika tam tikrose populiacijos grupėse
Specifinių farmakokinetikos tyrimų, kuriuose dalyvautų pacientai, kuriems nustatytas kepenų arba inkstų pakenkimas, arba pagyvenę žmonės, neatlikta.

Vaikų farmakokinetikos tyrimo metu, remiantis labai mažos imties duomenimis, nustatyti nedideli artenimolio farmakokinetikos skirtumai tarp vaikų ir suaugusiųjų populiacijų. Vidutinis klirensas (1,45 l/h/kg) buvo kiek greitesnis pacientams vaikams nei suaugusiems pacientams (1,34 l/h/kg), o vidutinis pasiskirstymo tūris pacientams vaikams (0,705 l/kg) buvo mažesnis nei suaugusiesiems (0,801 l/kg).
Tas pats palyginimas parodė, kad vaikų piperakvino absorbcijos greičio konstanta ir galutinė pusinės eliminacijos trukmė daugiausia buvo panašios į suaugusiųjų. Tačiau tariamasis klirensas buvo greitesnis (1,30, palyginti su 1,14 l/h/kg), o tariamasis bendras pasiskirstymo tūris buvo mažesnis vaikų (623, palyginti su 730 l/kg).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Bendras toksinis poveikis
Literatūros duomenys apie lėtinį piperakvino toksinį poveikį šunims ir beždžionėms rodo tam tikrą toksinį poveikį kepenims ir lengvą grįžtamą bendro baltųjų kraujo kūnelių ir neutrofilų skaičiaus sumažėjimą.

Svarbiausi neklinikiniai saugumo duomenys po kartotinių dozių vartojimo buvo makrofagų infiltracija intracitoplazmine bazofiline grūdėtąja medžiaga, kartu su fosfolipidoze ir degeneraciniais pakitimais daugelyje organų ir audinių. Šios nepageidaujamos reakcijos pastebėtos gyvūnams esant panašiai į klinikinę ekspozicijai ir gali turėti klinikinės reikšmės. Ar šis toksinis poveikis yra grįžtamas, nėra žinoma.

Remiantis *in vitro* ir *in vivo* tyrimais, artenimolis ir piperakvinas nebuvo genotoksiški ir (arba) klastogeniniai.

Kancerogeniškumo tyrimų neatlikta.

Žiurkėms ir triušiams artenimolis sukelia embrioletalų ir teratogeninį poveikį.

Piperakvinas žiurkėms ir triušiams apsigimimų nesukėlė. Su žiurkių patelėmis, kurioms buvo duodamos 80 mg/kg dozės, atliktų perinatalinių ir postnatalinių tyrimų (III segmento) duomenimis, kai kuriems gyvūnams nustatytas uždelstas atsivedimas, sąlygojęs jauniklių mirtį. Normaliai atsivedančioms patelėms išgyvenusių jauniklių vystymasis, elgsena ir augimas po ekspozicijos *in utero* arba per pieną buvo normalūs.

Artenimolio ir piperakvino derinio toksinio poveikio reprodukcijai tyrimų neatlikta.

Toksinis poveikis centrinei nervų sistemai (CNS)
Artemizinino dariniai gali sukelti neurotoksinį poveikį žmonėms ir gyvūnams, kuris yra labai susijęs su doze, vartojimo būdu ir įvairių artenimolio pirmtakų (provaistų) formų. Žmonėms potencialų išgerto artenimolio neurotoksinį poveikį galima laikyti labai netikėtinu, turint omeny greitą artenimolio klirensą ir trumpą jo ekspoziciją (3 gydymo dienos maliarija sergantiems pacientams). Duomenų apie artenimolio sukeltų pakitimų specifiniuose žiurkių arba šunų branduoliuose nebuvo, net vartojant mirtiną dozę.

Toksinis poveikis širdžiai ir kraujagyslėms
Poveikis kraujospūdžiui ir PR bei QRS trukmei buvo nustatytas vartojant dideles piperakvino dozes. Svarbiausias potencialus poveikis širdžiai buvo susijęs su širdies laidumu.

Atlikus hERG tyrimą, piperakvino atveju IC_{50} buvo 0,15 µmol, artenimolio 7,7 µmol. Artenimolio ir piperakvino derinys nesukelia didesnio hERG slopinimo nei atskiri junginiai.

Fototoksinis poveikis
Vartojant artenimolį fototoksinio poveikio problemų nėra, nes preparatas neabsorbuoja esant 290-700 nm.

Maksimali piperakvino absorbcija yra esant 352 nm. Kadangi piperakvino yra odoje (maždaug 9 % nepigmentuotose žiurkėse ir tik 3 % pigmentuotose žiurkėse), pelėms, veiktoms UV spinduliais, davus išgerti preparato, praėjus 24 valandoms, nustatytos lengvos fototoksinės reakcijos (patinimas ir eritema).

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės branduolys
Pregelifikuotas krakmolas
Dekstrinas
Hipromeliozė (E464)
Kroskarmeliozės natrio druska
Magnio stearatas (E572)

Tabletę dengianti plėvelė
Hipromeliozė (E464)
Titano dioksidas (E171)
Makrogolis 400

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Eurartesim tabletės supakuotos į PVC/PVDC/aliuminio lizdines plokšteles, kuriose yra 3 tabletės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Specialių reikalavimų nėra.

7. REGISTRUOTOJAS

Alfasigma S.p.A
Via Ragazzi del ’99, n. 5
40133 Bologna
Italija

Tel. +39 051 6489602
Faks. +39 051 388689
El. paštas: regulatorycorporate@alfasigma.com

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/11/716/005

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2011 m. spalio 27 d.
Paskutinio perregistravimo data 2016 m. rugsėjo 09 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje http://www.ema.europa.eu/

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Eurartesim 320 mg/40 mg plėvele dengtos tabletės.

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 320 mg piperakvino tetrafosfato (tetrahidrato pavidalu; PQP) ir 40 mg artenimolio.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė).

Balta, pailga, abipus išgaubta plėvele dengta tabletė (16 x 8 mm matmenų / 5,5 mm storio) su vagele, vienoje pusėje pažymėta dviem raidėmis „σ“.

Tabletę galima padalyti į lygias dozes.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Eurartesim skirtas suaugusiųjų, paauglių, vaikų ir kūdikių nuo 6 mėnesių amžiaus bei sveriančių 5 kg arba daugiau, *Plasmodium falciparum* maliarijai be komplikacijų gydyti.

Reikia atsižvelgti į oficialias rekomendacijas, kaip tinkamai naudoti vaistinius preparatus nuo maliarijos, įskaitant informaciją apie atsparumo artenimoliui / piperakvinui vyravimą geografiniame regione, kuriame infekcija buvo užsikrėsta (žr. 4.4 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Eurartesim dozė turi būti vartojama tris dienas iš eilės; iš viso vartojamos trys dozės, kiekvieną dieną tuo pačiu metu.

Dozes reikia parinkti pagal kūno svorį, kaip parodyta lentelėje toliau:

Kūno svoris (kg)	**Paros dozė (mg)**		**Tabletės stiprumas ir tablečių skaičius vienoje dozėje**
	PQP	**Artenimolis**	
nuo 5 iki < 7	80	10	½ x 160 mg / 20 mg tabletės
nuo 7 iki < 13	160	20	1 x 160 mg / 20 mg tabletė
nuo 13 iki < 24	320	40	1 x 320 mg / 40 mg tabletė
nuo 24 iki < 36	640	80	2 x 320 mg / 40 mg tabletės
nuo 36 iki < 75	960	120	3 x 320 mg / 40 mg tabletės
> 75*	1 280	160	4 x 320 mg / 40 mg tabletės

* žr. 5.1 skyrių

Jei pacientas vemia per 30 minučių nuo Eurartesim vartojimo, reikia pakartotinai vartoti visą dozę; jei pacientas vemia per 30–60 minučių, reikia pakartotinai vartoti pusę dozės. Negalima Eurartesim dozės

pakartotinai skirti daugiau nei vieną kartą. Jei antroji dozė išvemiama, reikia pradėti kitą gydymą nuo maliarijos.

Praleidus dozę, ją reikia vartoti iš karto tai pastebėjus, po to reikia toliau laikytis rekomenduojamo vartojimo režimo, kol bus baigtas visas gydymo kursas.

Duomenų apie antrą gydymo kursą nėra.
Negalima per 12 mėnesių laikotarpį taikyti daugiau kaip dviejų gydymo Eurartesim kursų (žr. 4.4 ir 5.3 skyrius).

Dėl ilgos piperakvino pusinės eliminacijos trukmės antrąjį gydymo Eurartesim kursą galima taikyti tik praėjus 2 mėnesiams nuo pirmojo kurso (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Tam tikros populiacijos

Pagyvenę žmonės
Klinikiniuose Eurartesim tyrimuose nedalyvavo 65 m. ir vyresni pacientai, todėl negalima pateikti dozavimo rekomendacijų. Atsižvelgiant į galimą su amžiumi susijusį kepenų bei inkstų funkcijos susilpnėjimą ir širdies sutrikimų galimybę (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius), pagyvenusiems pacientams šį vaistinį preparatą reikia skirti atsargiai.

Kepenų ir inkstų funkcijos pakenkimas
Eurartesim nebuvo vertintas tiriamiesiems, kuriems yra vidutinio sunkumo arba sunkus inkstų arba kepenų pakenkimas. Todėl šiems pacientams Eurartesim reikia skirti atsargiai (žr. 4.4 skyrių).

Vaikų populiacija
Eurartesim saugumas ir veiksmingumas kūdikiams iki 6 mėnesių ir vaikams, sveriantiems mažiau kaip 5 kg, neištirti. Duomenų apie šiuos vaikų pogrupius nėra.

Vartojimo metodas

Eurartesim reikia vartoti per burną, užgeriant vandeniu, nevalgant.
Kiekvieną dozę reikia vartoti, praėjus ne mažiau kaip 3 valandoms po paskutinio valgymo.
3 valandas po kiekvienos dozės vartojimo negalima valgyti.

Pacientams, nesugebantiems praryti tablečių, pvz., kūdikiams ir mažiems vaikams, Eurartesim galima sutraiškyti ir sumaišyti su vandeniu. Paruoštą mišinį reikia nedelsiant vartoti.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai;
- sunki maliarija pagal PSO apibrėžimą;
- šeimos anamnezėje yra staigi mirtis, įgimtas QTc intervalo pailgėjimas;
- žinomas įgimtas QTc intervalo pailgėjimas arba bet kokia klinikinė būklė, kuri ilgina QTc intervalą;
- ligos istorijoje yra simptominė širdies aritmija, kliniškai reikšminga bradikardija;
- bet kuri polinkį į aritmiją lemianti širdies liga, pvz., sunki hipertenzija, kairiojo skilvelio hipertrofija (įskaitant hipertrofinę kardiomiopatiją) arba stazinis širdies nepakankamumas, kurį lydi sumažėjusi kairiojo skilvelio išmetimo frakcija;
- sutrikusi elektrolitų pusiausvyra, ypač hipokalemija, hipokalcemija arba hipomagnezemija;

- vaistinių preparatų, kurie ilgina QTc intervalą, vartojimas. Tarp šių vaistų (be kitų) yra:

  - vaistai nuo aritmijos (pvz., amjodaronas, dizopiramidas, dofetilidas, ibutilidas, prokainamidas, kvinidinas, hidrokvinidinas ir sotalolis);

  - neuroleptikai (pvz., fenotiazinai, sertindolas, sultopridas, chlorpromazinas, haloperidolis, mezoridazinas, pimozidas arba tioridazinas), vaistiniai preparatai nuo depresijos;

  - tam tikri antimikrobiniai vaistiniai preparatai, tarp jų šių klasių vaistiniai preparatai:
    - makrolidai (pvz., eritromicinas, klaritromicinas),
    - fluorochinolonai (pvz., moksifloksacinas, sparfloksacinas),
    - imidazolo bei triazolo priešgrybeliniai vaistiniai preparatai,
    - pentamidinas ir sakvinaviras;

  - tam tikri raminamojo poveikio nesukeliantys antihistamininiai preparatai (pvz., terfenadinas, astemizolas, mizolastinas);

  - cisapridas, droperidolis, domperidonas, bepridilis, difemanilis, probukolis, levometadilis, metadonas, vinca alkaloidai, arseno trioksidas;

- neseniai taikytas gydymas QTc intervalą ilginančiais vaistiniais preparatais, kurie pradedant vartoti Eurartesim gali tebecirkuliuoti organizme (pvz., meflokvinu, halofantrinu, lumefantrinu, chlorokvinu, chininu ir kitais antimaliariniais vaistiniais preparatais), atsižvelgiant į jų pusinės eliminacijos trukmę.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Eurartesim negalima vartoti sunkiai *falciparum* maliarijai gydyti (žr. 4.3 skyrių) ir, kadangi nepakanka duomenų, negalima vartoti maliarijai, sukeltai *Plasmodium vivax, Plasmodium malariae* arba *Plasmodium ovale*, gydyti.

Tuo atveju, jei dėl nesėkmingo gydymo arba naujos maliarijos infekcijos pradedama gydyti kitu preparatu nuo maliarijos, reikia atsižvelgti į ilgą piperakvino pusinės eliminacijos trukmę (maždaug 22 dienos) (žr. toliau bei 4.3 ir 4.5 skyrius).

Piperakvinas yra nestiprus CYP3A4 inhibitorius. Rekomenduojama Eurartesim atsargiai skirti kartu su vaistiniais preparatais, pasižyminčiais įvairaus pobūdžio slopinimo, indukcijos ar konkurencijos dėl CYP3A4 savybėmis, nes gali pakisti kai kurių kartu vartojamų vaistinių preparatų gydomasis ir (arba) toksinis poveikis.

Piperakvinas taip pat yra CYP3A4 substratas. Vartojant kartu su stipriais CYP3A4 inhibitoriais, nustatytas vidutinis piperakvino koncentracijos plazmoje padidėjimas (< 2 kartus), dėl to gali sustiprėti poveikis QTc intervalo pailgėjimui (žr. 4.5 skyrių).

Vartojant kartu su nestipriais arba vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitoriais (pvz., geriamaisiais kontraceptikais), taip pat gali padidėti piperakvino ekspozicija. Todėl vartoti Eurartesim kartu su bet kokiu CYP3A4 inhibitoriumi reikia atsargiai, taip pat gali reikėti stebėti EKG.

Kadangi duomenų apie kartotinių piperakvino dozių farmakokinetiką nepakanka, pradėjus gydymą Eurartesim (t. y., pavartojus pirmąją dozę), reikia vengti vartoti bet kokių stiprių CYP3A4 inhibitorių (žr. 4.5 ir 5.2 skyrius).

Eurartesim negalima vartoti nėštumo pirmojo trimestro metu, kai yra kitų tinkamų ir veiksmingų vaistų nuo maliarijos (žr. 4.6 skyrių).

Negalima per 12 mėnesių laikotarpį taikyti daugiau kaip dviejų gydymo Eurartesim kursų, nes kancerogeniškumo tyrimų duomenų ir kartotinių kursų taikymo žmonėms klinikinės patirties nėra (žr. 4.2 ir 5.3 skyrius).

Poveikis širdies repoliarizacijai
Eurartesim klinikiniuose tyrimuose gydymo metu atlikta mažai EKG tyrimų. Jie parodė, kad QTc pailgėjimas dažniau ir daugiau pasireiškė gydant Eurartesim nei lyginamaisiais preparatais (apie lyginamuosius preparatus žr. 5.1 skyriuje). Klinikiniuose tyrimuose nustatytų su širdies ligomis susijusių nepageidaujamų reiškinių analizė parodė, kad dažniau jie buvo nustatyti Eurartesim nei lyginamaisiais vaistais nuo maliarijos gydytiems pacientams (žr. 4.8 skyrių). Prieš trečiąją Eurartesim dozę viename iš dviejų III fazės tyrimų > 500 ms QTcF nustatyta 3 iš 767 pacientų (0,4 %); gydant lyginamaisiais preparatais – nė vienam pacientui.

Eurartesim geba pailginti QTc intervalą buvo tirta lygiagrečiose grupėse sveikų savanorių, kurie kiekvieną dozę vartojo kartu su daug (~1000 kcal) arba mažai (~400 kcal) riebalų ar kalorijų turinčiu maistu arba nevalgius. Palyginti su placebu, maksimalus vidutinis QTcF intervalo pailgėjimas 3-iąją Eurartesim dozės vartojimo dieną atitinkamomis dozės vartojimo sąlygomis buvo 45,2, 35,5 ir 21,0 ms. QTcF intervalo pailgėjimas, nustatytas nevalgius, truko nuo 4 iki 11 valandų po paskutinės dozės vartojimo 3-iąją dieną. Vidutinis QTcF intervalo pailgėjimas, palyginti su placebu, sumažėjo iki 11,8 ms praėjus 24 valandoms ir iki 7,5 ms praėjus 48 valandoms. Nė vienam nevalgius preparatą vartojusiam sveikam tiriamajam nenustatytas ilgesnis kaip 480 ms QTcF arba didesnis kaip 60 ms pailgėjimas, palyginti su pradiniais duomenimis. Tiriamųjų, kurių QTcF buvo didesnis kaip 480 ms po dozės vartojimo kartu su mažai riebalų turinčiu maistu, skaičius buvo 3 iš 64, o 10 iš 64 tiriamųjų QTcF vertės po vartojimo kartu su daug riebalų turinčiu maistu viršijo šį slenkstį, Nė vienam tiriamajam jokiomis dozės vartojimo sąlygomis nenustatyta didesnė kaip 500 ms QTcF vertė.

Pacientams, kuriems gali būti padidėjusi aritmijos, susijusios su QTc intervalo pailgėjimu, išsivystymo rizika, gydymo Eurartesim metu reikia kiek galima anksčiau atlikti EKG tyrimą ir stebėti EKG parametrus (žr. toliau).

Jei klinikiniu požiūriu tinkama, galbūt reikėtų visiems pacientams atlikti EKG tyrimą prieš vartojant paskutines tris paros dozes ir maždaug per 4–6 valandas nuo paskutinės dozės vartojimo, nes šiuo laikotarpiu QTc intervalo pailgėjimo rizika gali būti didžiausia (žr. 5.2 skyrių). Didesni kaip 500 ms QTc intervalai yra susiję su didele potencialiai gyvybei pavojingos ventrikulinės tachiaritmijos rizika. Todėl būtina kitas 24–48 valandas stebėti pacientų, kuriems nustatytas toks pailgėjimas, EKG. Šiems pacientams kitos Eurartesim dozės vartoti negalima; jiems reikia pradėti kitokį maliarijos gydymą.

Pacientėms moterims ir pagyvenusiems pacientams QTc intervalai yra ilgesni nei pacientams vyrams. Todėl moterys ir pagyvenę pacientai gali būti jautresni QTc ilginančių vaistinių preparatų, tokių kaip Eurartesim, poveikiui, todėl būtina imtis ypatingų atsargumo priemonių.

Uždelsta hemolizinė anemija
Uždelsta hemolizinė anemija (kartais pakankamai sunki, kad reiktų transfuzijos) nustatyta iki vieno mėnesio laikotarpiu po i.v. artesunato vartojimo ir gydymo geriamuoju artemizininu paremtu deriniu (ADG), įskaitant Eurartesim. Tarp rizikos veiksnių gali būti jaunas amžius (jaunesni kaip 5 metų vaikai) ir ankstesnis gydymas i.v. artesunatu.

Pacientams ir globėjams reikia nurodyti budriai stebėti, ar nepasireiškia hemolizės po gydymo simptomų, pvz., išbalimas, gelta, tamsus šlapimas, karščiavimas, nuovargis, dusulys, svaigulys ir sumišimas.

Be to, kadangi daliai pacientų, kuriems po Eurartesim vartojimo pasireiškė uždelsta hemolizinė anemija, pasireiškia autoimuninės hemolizinės anemijos požymių, reikia apsvarstyti galimybę atlikti tiesioginį antiglobulino tyrimą, kad būtų galima nustatyti, ar reikalingas gydymas, pvz., kortikosteroidais.

Vaikų populiacija
Ypatingai atsargiai patartina gydyti mažus vaikus, kurie vemia, nes jiems tikėtinai atsiras elektrolitų sutrikimų. Jie gali padidinti Eurartesim QTc ilginantį poveikį (žr. 4.3 skyrių).

Kepenų ir inkstų funkcijos pakenkimas
Eurartesim nebuvo vertintas pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo arba sunkus inkstų arba kepenų pakenkimas (žr. 4.2 skyrių). Dėl piperakvino koncentracijos plazmoje padidėjimo galimybės Eurartesim patartina skirti atsargiai pacientams, sergantiems gelta ir (arba) vidutinio sunkumo arba sunkiu inkstų arba kepenų pakenkimu; taip pat patartina stebėti EKG parametrus ir kalio kiekį kraujyje.

Geografinis atsparumas vaistams
P. falciparum atsparumo vaistams modeliai skirtinguose geografiniuose regionuose gali skirtis. Nustatytas padidėjęs *P. falciparum* atsparumas artemizininams ir (arba) piperakvinui, ypač pietryčių Azijoje. Jeigu po gydymo artenimoliu / piperakvinu nustatomos arba įtariamos atsinaujinusios maliarijos infekcijos, pacientus reikia gydyti kitu vaistiniu preparatu nuo maliarijos.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Eurartesim negalima vartoti pacientams, jau vartojantiems kitus QTc intervalą ilginančius vaistinius preparatus, nes kyla farmakodinaminės sąveikos, sąlygojančios adityvų poveikį QTc intervalui, rizika (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Atlikta nedaug Eurartesim farmakokinetinės vaistų tarpusavio sąveikos tyrimų, kuriuose dalyvavo sveiki suaugę tiriamieji. Todėl vaistų tarpusavio sąveikos pasireiškimo tikimybės vertinimas pagrįstas *in vivo* arba *in vitro* tyrimais.

Eurartesim poveikis kartu vartojamiems vaistiniams preparatams
Piperakvinas metabolizuojamas CYP3A4 fermento ir yra jo inhibitorius. Pavartojus geriamąjį Eurartesim kartu su 7,5 mg geriamojo midazolamo, pavyzdinio CYP3A4 substrato, doze, sveikiems suaugusiems tiriamiesiems nustatytas vidutinis midazolamo ir jo metabolitų ekspozicijos padidėjimas (≤ 2 kartus). Praėjus vienai savaitei po paskutinio Eurartesim vartojimo, šio slopinamojo poveikio nebenustatyta. Todėl ypatingą dėmesį reikia skirti kartu su Eurartesim vartojant vaistinius preparatus, kurių terapinis indeksas yra mažas (pvz., antiretrovirusiniai vaistiniai preparatai ir ciklosporinas).

Remiantis *in vitro* duomenimis, piperakviną nežymiai metabolizuoja CYP2C19, jis taip pat yra šio fermento inhibitorius. Piperakvinas geba sumažinti kitų šio fermento substratų, pvz., omeprazolo, metabolizmą ir taip padidinti jų koncentraciją plazmoje bei toksinį poveikį.

Piperakvinas geba padidinti CYP2E1 substratų metabolizmą ir taip sumažinti substratų, pvz., paracetamolio arba teofilino ir anestetinių dujų enflurano, halotano ir izoflurano, koncentraciją plazmoje. Pagrindinė šios sąveikos pasekmė galėtų būti kartu vartojamų vaistinių preparatų veiksmingumo sumažėjimas.

Artenimolio vartojimas gali nežymiai sumažinti CYP1A2 aktyvumą. Todėl atsargiai reikia skirti Eurartesim kartu su šio fermento metabolizuojamais vaistiniais preparatais, kurių terapinis indeksas yra mažas, pvz., teofilinu. Bet koks poveikis neturėtų trukti ilgiau kaip 24 valandas po paskutinio artenimolio vartojimo.

Kartu vartojamų vaistinių preparatų poveikis Eurartesim
In vitro piperakviną metabolizuoja CYP3A4. Pavartojus vienkartinę geriamojo klaritromicino (stipraus pavyzdinio CYP3A4 inhibitoriaus) kartu su vienkartine geriamojo Eurartesim doze, sveikiems suaugusiems tiriamiesiems vidutiniškai (≤ 2 kartus) padidėjo piperakvino ekspozicija. Dėl šio preparatų nuo maliarijos derinio ekspozicijos padidėjimo gali sustiprėti poveikis QTc intervalo pailgėjimui (žr. 4.4 skyrių). Todėl ypatingai atsargiai Eurartesim reikia skirti pacientams, vartojantiems stiprius CYP3A4 inhibitorius (pvz., kai kuriuos ŽIV-proteazės inhibitorius [atazanavirą,

darunavirą, indinavirą, lopinavirą, ritonavirą] arba verapamilį), taip pat dėl piperakvino koncentracijos padidėjimo plazmoje rizikos reikia apsvarstyti EKG stebėjimo būtinybę (žr. 4.4 skyrių).

Tikėtina, kad fermentus aktyvinantys vaistiniai preparatai, pvz., rifampicinas, karbamazepinas, fenitoinas, fenobarbitalis, jonažolė (*Hypericum perforatum*), sąlygos piperakvino koncentracijos sumažėjimą plazmoje. Taip pat gali sumažėti artenimolio koncentracija.

Vartojant kartu su efavirenzu, piperakvino koncentracija plazmoje sumažėjo 43 %.
Dėl sumažėjusios piperakvino ir (arba) artenimolio koncentracijos plazmoje gydymas gali būti nesėkmingas. Todėl vartoti kartu su tokiais vaistiniais preparatais nerekomenduojama.

Vaikų populiacija
Vaistų tarpusavio sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems. Sąveikos apimtis vartojant vaikų populiacijai nežinoma. Skiriant vaikų populiacijai, reikia atsižvelgti į pirmiau minėtą sąveiką suaugusiesiems ir į 4.4 skyriuje pateikiamus įspėjimus.

Geriamieji kontraceptikai
Sveikoms moterims kartu skiriamas Eurartesim turėjo tik mažą poveikį gydymui estrogenų / progestinų grupės geriamaisiais kontraceptikais, t. y., maždaug 28 % padidėjo etinilestradiolio absorbcijos greitis (išreikštas C_{max} geometriniu vidurkiu), tačiau etinilestradiolio ir levonorgestrelio ekspozicija reikšmingai nepakito bei kontraceptikų aktyvumo tai nepaveikė, kaip rodo panaši folikulus stimuliuojančio hormono (FSH), liuteinizuojančio hormono (LH) ir progesterono koncentracija plazmoje po gydymo geriamaisiais kontraceptikais, kartu vartojant Eurartesim arba jo nevartojant.

Sąveika su maistu
Piperakvino absorbcija padidėja pavalgius riebaus maisto (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius); tai gali sustiprinti poveikį QTc intervalo pailgėjimui. Todėl Eurartesim reikia vartoti užgeriant vandeniu tik taip, kaip aprašyta 4.2 skyriuje. Eurartesim negalima užgerti greipfrutų sultimis, nes gali padidėti piperakvino koncentracija plazmoje.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas
Duomenų apie artenimolio ir piperakvino vartojimą nėštumo pirmojo trimestro metu nepakanka (n = 3).
Remiantis su gyvūnais atliktų tyrimų duomenimis, įtariama, kad vartojant pirmąjį nėštumo trimestrą Eurartesim sukelia sunkių įgimtų defektų (žr. 4.4 ir 5.3 skyrius). Poveikio reprodukcijai tyrimai, atlikti su artemizinino dariniais, parodė galimą teratogeninį poveikį su padidėjusia rizika ankstyvuoju nėštumo laikotarpiu (žr. 5.3 skyrių). Piperakvinas neturėjo teratogeninio poveikio žiurkėms ir triušiams.
Todėl Eurartesim nėštumo pirmojo trimestro metu vartoti negalima tais atvejais, kai yra kitų tinkamų ir veiksmingų vaistų nuo maliarijos (žr. 4.4 skyrių).
Daug duomenų (duomenys daugiau nei apie 3 000 nėštumų baigčių) nerodo artenimolio ir piperakvino vartojimo toksinio poveikio vaisiui antrojo ir trečiojo trimestro metu. Su žiurkėmis atliktų perinatalinių ir postnatalinių tyrimų duomenimis, piperakvinas buvo susijęs su atsivedimo eigos komplikacijomis. Tačiau po ekspozicijos *in utero* arba per pieną neonatalinio vystymosi sulėtėjimo nenustatyta (žr. 5.3 skyrių).
Todėl, jei nėščiai moteriai Eurartesim tinka labiau nei gydymas kitu artemizininu paremtu deriniu, kurio vartojimo patirtis yra didesnė (arba sulfadoksinu–pirimetaminu), Eurartesim galima vartoti antrojo ir trečiojo trimestro metu.

Žindymas
Su gyvūnais atliktų tyrimų duomenys rodo piperakvino išsiskyrimą į pieną, tačiau duomenų apie žmones nėra. Eurartesim vartojančioms moterims gydymo laikotarpiu žindyti negalima.

Vaisingumas
Specifinių duomenų apie piperakvino poveikį vaisingumui nėra, tačiau klinikinio vartojimo laikotarpiu jokių nepageidaujamų reiškinių iki šiol nenustatyta. Be to, su gyvūnais atlikti tyrimai rodo, kad moterų ir vyrų vaisingumui artenimolis įtakos neturi.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Klinikinių tyrimų metu surinkti duomenys apie nepageidaujamus reiškinius rodo, kad pacientui atsigavus po ūminės infekcijos, Eurartesim gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo savybių santrauka
Eurartesim saugumas buvo vertinamas atliekant du III fazės atviruosius tyrimus, kuriuose dalyvavo 1 239 pacientai vaikai bei paaugliai iki 18 metų amžiaus ir 566 suaugę > 18 metų pacientai, gydomi Eurartesim.

Atliekant atsitiktinių imčių tyrimą, kurio metu 767 suaugusieji ir vaikai, sergantys *P. falciparum* maliarija be komplikacijų, vartojo Eurartesim, nepageidaujama reakcija į vaistą (NRV) pasireiškė 25 % tiriamųjų. Nė vieno tipo NRV pasireiškimo dažnis nebuvo ≥ 5 %. Dažniausiai pasireiškusios NRV, nustatytos ≥ 1,0 % atvejų, buvo šios: galvos skausmas (3,9 %), pailgėjęs elektrokardiogramos QTc intervalas (3,4 %), *P. falciparum* infekcija (3,0 %), anemija (2,8 %), eozinofilija (1,7 %), sumažėjęs hemoglobinas (1,7 %), sinusinė tachikardija (1,7 %), astenija (1,6 %), [sumažėjęs] hematokritas (1,6 %), karščiavimas (1,5 %), sumažėjęs raudonųjų kraujo kūnelių skaičius (1,4 %). Tyrimo metu sunkios NRV pasireiškė iš viso 6 (0,8 %) tiriamųjų.

Antrojo atsitiktinių imčių tyrimo metu 1 038 vaikai nuo 6 mėnesių iki 5 metų vartojo Eurartesim; nustatyta, kad NRV pasireiškė 71 % tiriamųjų. Šios NRV nustatytos ≥ 5,0 % atvejų: kosulys (32 %), karščiavimas (22,4 %), gripas (16,0 %), *P. falciparum* infekcija (14,1 %), viduriavimas (9,4 %), vėmimas (5,5 %) ir anoreksija (5,2 %). Tyrimo metu sunkios NRV pasireiškė iš viso 15 (1,5 %) tiriamųjų.

Nepageidaujamų reakcijų lentelė
Toliau pateiktose lentelėse NRV išvardytos pagal organų sistemų klasę (OSK) ir suskirstytos pagal pasireiškimo dažnį. Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka pagal šiuos dažnio apibūdinimus: labai dažnas (≥1/10), dažnas (nuo ≥1/100 iki <1/10), nedažnas (nuo ≥1/1 000 iki <1/100), retas (nuo ≥1/10 000 iki <1/1 000), labai retas (<1/10 000) arba dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Šiame skyriuje pateikta lentelė taikoma tik suaugusiesiems. Atitinkama lentelė apie pacientus vaikus pateikta atitinkamame toliau esančiame skyriuje.

NRV dažnis klinikiniuose Eurartesim tyrimuose dalyvaujantiems suaugusiesiems ir po vaistinio preparato pateikimo rinkai gauti duomenys:

Organų sistemų klasės (OSK)	Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas	Dažnis nežinomas
Infekcijos ir infestacijos		*P. falciparum* infekcija	Kvėpavimo takų infekcija Gripas	
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai		Anemija		Autoimuninė hemolizinė anemija Uždelsta hemolizinė anemija
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai			Anoreksija	
Nervų sistemos sutrikimai		Galvos skausmas	Konvulsija Svaigulys	

Organų sistemų klasės (OSK)	Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas	Dažnis nežinomas
Širdies sutrikimai		Pailgėjęs QTc intervalas Tachikardija	Širdies laidumo sutrikimai Sinusinės aritmijos Bradikardija	
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai			Kosulys	
Virškinimo trakto sutrikimai			Vėmimas Viduriavimas Pykinimas Pilvo skausmas	
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai			Hepatitas Kepenų ląstelių pažaida Hepatomegalija Pakitę kepenų funkcijos tyrimų rezultatai	
Odos ir poodinio audinio sutrikimai			Niežėjimas	
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai			Artralgija Mialgija	
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai		Astenija Karščiavimas		

Pasirinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas
Vartojant Eurartesim nustatytos NRV paprastai buvo lengvos ir daugumoje atvejų nesunkios. Reakcijos, pvz., kosulys, karščiavimas, galvos skausmas, *P. falciparum* infekcija, anemija, astenija, anoreksija ir nustatyti kraujo kūnelių parametrų pakitimai, atitiko reakcijas, kurios paprastai pasireiškia ūmine maliarija sergantiems pacientams. Poveikis QTc intervalo pailgėjimui pastebėtas 2-ąją dieną ir iki 7-osios dienos (kito laiko momento, kai atliekamos EKG) išnyko.

Vaikų populiacija
Pacientams vaikams pasireiškusių NRV dažnis apžvelgiamas lentelėje toliau. Ši informacija daugiausia paremta Afrikos vaikų nuo 6 mėnesių iki 5 metų amžiaus duomenimis.

NRV dažnis klinikiniuose Eurartesim tyrimuose dalyvaujantiems pacientams vaikams ir po vaistinio preparato pateikimo rinkai gauti duomenys:

Organų sistemų klasės (OSK)	Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas	Dažnis nežinomas
Infekcijos ir infestacijos	Gripas *P. falciparum* infekcija	Kvėpavimo takų infekcija Ausies infekcija		

Organų sistemų klasės (OSK)	Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas	Dažnis nežinomas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai		Trombocitopenija Leukopenija/ neutropenija Leukocitozės, neklasifikuojamos kitur Anemija	Trombocitemija Splenomegalija Limfadenopatija Hipochromazija	Autoimuninė hemolizinė anemija Uždelsta hemolizinė anemija
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai		Anoreksija		
Nervų sistemos sutrikimai			Konvulsija Galvos skausmas	
Akių sutrikimai		Konjunktyvitas		
Širdies sutrikimai		Pailgėjęs QT/QTc intervalas Nereguliarus širdies plakimas	Širdies laidumo sutrikimai Širdies ūžesys	
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Kosulys		Rinorėja Epistaksė	
Virškinimo trakto sutrikimai		Vėmimas Viduriavimas Pilvo skausmas	Stomatitas Pykinimas	
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai			Hepatitas Hepatomegalija Pakitę kepenų funkcijos tyrimų rezultatai Gelta	
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		Dermatitas Išbėrimas	Akantozė Niežėjimas	
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai			Artralgija	
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Karščiavimas	Astenija		

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas
Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Klinikinių tyrimų metu devyniems pacientams buvo skirta du kartus didesnė už reikiamą bendrąją Eurartesim dozė. Šių pacientų saugumo savybės buvo tokios pat kaip pacientų, vartojusių rekomenduojamą dozę; nė vienam pacientui neužregistruota sunkių nepageidaujamų reiškinių (SNR).

Įtarus perdozavimą, reikia atitinkamai skirti simptominį ir palaikomąjį gydymą, įskaitant EKG parametrų stebėjimą dėl QTc intervalo pailgėjimo galimybės (žr. 4.4 skyrių).

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – preparatai nuo pirmuonių, preparatai nuo maliarijos, artemizininas ir dariniai, deriniai, ATC kodas – P01BF05

Farmakodinaminis poveikis
Artenimolis geba pasiekti didelę koncentraciją parazitais užkrėstuose eritrocituose. Manoma, kad DHA antimaliariniam poveikiui ypač svarbus jo endoperoksido tiltelis, sukeliantis laisvųjų radikalų iššaukiamą parazitų membranų sistemų pažeidimą, tarp jų:

- *Falciparum* sarkoplazminio-endoplazminio tinklo kalcio ATPazės slopinimą;
- elektronų pernašos mitochondrijose trikdymą;
- parazitų pernašos baltymų trikdymą;
- parazitų mitochondrinės funkcijos nutraukimą.

Tikslus piperakvino veikimo mechanizmas nėra žinomas, bet tikėtina, kad jis panašus į artimos struktūros analogo chlorokvino veikimo mechanizmą. Chlorokvinas jungiasi prie toksinio hemo (gauto iš paciento hemoglobino) maliarijos parazite, apsaugodamas nuo jo detoksifikacijos polimerizacijos būdu.

Piperakvinas yra biskvinolinas; šios klasės preparatai *in vitro* pasižymi geru antimaliariniu veikimu prieš chlorokvinui atsparias *Plasmodium* padermes. Didelė biskvinolono struktūra gali būti svarbi veikimui prieš chlorokvinui atsparias padermes ir gali veikti per šiuos mechanizmus:

- pernešiklių, kurie išmeta chlorokviną iš parazitų virškinimo vakuolės, slopinimas;
- hemo virškinimo kelio parazitų virškinimo vakuolėje slopinimas.

Nustatytas atsparumas piperakvinui (kai preparatas skiriamas kaip monoterapija).

Eurartesim veiksmingumas ir saugumas buvo vertinamas atliekant du toliau nurodytus didelius atsitiktinių imčių atviruosius klinikinius tyrimus.

DM040010 tyrime dalyvavo Azijos suaugę ir vaikai pacientai, sergantys *P. falciparum* maliarija be komplikacijų. Gydymas Eurartesim buvo lyginamas su artesunato ir meflokvino deriniu (AS + MQ). Pirminė vertinamoji baigtis buvo PGR koreguotasis išgijimo rodiklis 63-iąją dieną.

DM040011 tyrime dalyvavo Afrikos pacientai vaikai, sergantys *P. falciparum* maliarija be komplikacijų. Gydymas Eurartesim buvo lyginamas su artemetero ir lumefantrino deriniu (A + L). Pirminė vertinamoji baigtis buvo PGR koreguotasis išgijimo rodiklis 28-ąją dieną.

Pirminės vertinamosios baigties rezultatai modifikuotose ketinamų gydyti pacientų (m-ITT) populiacijose (kurios apibrėžiamos kaip visi pacientai, kurie vartojo bent vieną tiriamojo preparato

dozę, išskyrus pacientus, kurie dėl nežinomų priežasčų nedalyvavo kontrolinio stebėjimo etape) buvo tokie:

Tyrimas	PGR koreguotasis išgijimo rodiklis (m-ITT)			
	Eurartesim	**AS + MQ**	**A + L**	**95 % dvipusis gydymo skirtumo PI (Eurartesim - lyginamasis preparatas); p vertė**
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

Kiekvienu atveju rezultatai patvirtino, kad Eurartesim buvo ne mažiau veiksmingas nei lyginamasis vaistinis preparatas. Abiejų tyrimų tikrasis nesėkmingo gydymo rodiklis buvo žemesnis už PSO nustatytą 5 % veiksmingumo slenkstį.

Azijos ir Afrikos tyrimais nustatyti nuo amžiaus priklausantys PGR koreguotieji išgijimo rodikliai m-ITT populiacijose atitinkamai pateikti lentelėje toliau:

Tyrimas	PGR koreguotasis išgijimo rodiklis (m-ITT)			
	Eurartesim	**AS + MQ**	**A + L**	**95 % dvipusis gydymo skirtumo PI (Eurartesim - lyginamasis preparatas); p vertė**
DM040010 (n = 1087)				
≤ 5 metai	100,0 %	100,0 %	-	-
nuo > 5 iki ≤ 12 metų	98,2 %	96,5 %	-	(-3,67, 7,09) %; 0,605
nuo > 12 iki ≤ 18 metų	97,3 %	100,0 %	-	(-6,40, 0,99) %; 1,000
nuo > 18 iki ≤ 64 metų	96,6 %	94,4 %	-	(-0,98, 5,30) %; 0,146
DM040011 (n = 1524)				
≤ 1 metai	91,5 %	-	98,5 %	(-12,66, -1,32) %[(1)]; 0,064
nuo > 1 iki ≤ 2 metų	92,6 %	-	94,6 %	(-6,76, 2,63) %; 0,413
nuo > 2 iki ≤ 5 metų	93,0 %	-	94,0 %	(-4,41, 2,47) %; 0,590

[(1)] Šis PI yra asimptotinis, nes tikslaus PI apskaičiuoti neįmanoma

Europos saugumo registre 25 pacientai, sveriantys ≥ 100 kg (100-121 kg intervalas), buvo gydomi 320/40 mg piperakvino ir artenimolio 4 tabletėmis 3 dienas. Dvidešimt dviem iš šių pacientų paskutinės mikroskopinės kraujo mėginio analizės metu parazitų nenustatyta; trims pacientams parazitologinė kraujo analizė neatlikta. Visi pacientai buvo kliniškai išgydyti.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Farmakokinetinės artenimolio ir piperakvino savybės buvo tirtos naudojant gyvūnų modelius ir skirtingose žmonių (sveikų savanorių, suaugusių pacientų ir pacientų vaikų) populiacijose.

Absorbcija
Artenimolis labai greitai absorbuojamas. T_{max} pasiekiama praėjus maždaug 1–2 val. po vienkartinės ir daugkartinių dozių vartojimo. Artenimolio vidutinė C_{max} (CV %) ir AUC_{INF} pacientų organizme (nustatyta po pirmosios Eurartesim dozės) buvo atitinkamai 752 (47 %) ng/ml ir 2 002 (45 %) ng/ml*h.

Tariama, kad artenimolio biologinis įsisavinamumas yra didesnis maliarija sergantiems pacientams nei sveikiems savanoriams, galbūt dėl to, kad maliarija *per se* turi poveikį artenimolio šalinimui. Tai gali atspindėti su maliarija susijusį kepenų pakenkimą, sukeliantį padidėjusį artenimolio biologinį įsisavinamumą (sumažėjusį pirmąjį poveikį kepenims), neveikiant tariamosios pusinės eliminacijos trukmės, kurią riboja absorbcijos greitis. Artenimolio vidutinė C_{max} ir AUC_{INF} sveikų savanorių vyrų organizme nevalgius buvo atitinkamai nuo 180-252 ng/ml iki 516-684 ng/ml*h.

Sisteminė artenimolio ekspozicija po paskutinės Eurartesim dozės buvo kiek mažesnė (iki 15 % mažesnė negu po pirmosios dozės). Nustatyta, kad sveikų Azijos kilmės ir baltųjų savanorių farmakokinetiniai artenimolio parametrai panašūs. Moterų artenimolio sisteminė ekspozicija paskutinę gydymo dieną buvo didesnė nei vyrų, – skirtumas siekė 30 %.

Vartojant kartu su riebiu / kaloringu maistu, artenimolio ekspozicija sveikų savanorių organizme padidėjo 43 %.

Piperakvinas – labai lipofilinis junginys – absorbuojamas lėtai. Žmogaus organizme piperakvino T_{max} pasiekiama praėjus maždaug 5 valandoms po vienkartinės ir pakartotinės dozės vartojimo. Pacientų organizme vidutinė (CV %) C_{max} ir AUC_{0-24} (nustatyta po pirmosios Eurartesim dozės) buvo atitinkamai 179 (62 %) ng/ml ir 1 679 (47 %) ng/ml*h. Dėl lėtos eliminacijos piperakvinas po daugkartinių dozių kaupiasi plazmoje, kaupimosi faktorius yra maždaug 3. Nustatyta, kad sveikų Azijos kilmės ir baltųjų savanorių farmakokinetiniai piperakvino parametrai panašūs. Kita vertus, sveikų savanorių moterų organizme maksimali piperakvino koncentracija plazmoje paskutinę gydymo Eurartesim dieną buvo didesnė nei vyrų, – skirtumas siekė 30–50 %.

Vartojant kartu su riebiu/kaloringu maistu, piperakvino ekspozicija sveikų savanorių organizme padidėjo maždaug 3 kartus. Šį farmakokinetinį poveikį lydi sustiprėjęs poveikis QT intervalo pailgėjimui. Todėl Eurartesim reikia vartoti užgeriant vandeniu praėjus ne mažiau kaip 3 valandoms po paskutinio valgymo; po kiekvienos dozės 3 valandas negalima valgyti (žr. 4.2 skyrių).

Pasiskirstymas
Piperakvinas ir artenimolio labai jungiasi prie kraujo plazmos baltymų: *in vitro* tyrimų metu nustatytas artenimolio jungimasis prie baltymų sudarė 44–93 %, piperakvino > 99 %. Taip pat su gyvūnais atliktais *in vitro* bei *in vivo* tyrimais nustatyta, kad piperakvinas ir artenimolio yra linkę kauptis eritrocituose.

Nustatyta, kad artenimolio pasiskirstymo žmogaus organizme tūris yra mažas (0,8 l/kg; VK 35,5 %). Nustatyti piperakvino farmakokinetikos žmogaus organizme parametrai rodo, kad šios veikliosios medžiagos pasiskirstymo žmogaus organizme tūris yra didelis (730 l/kg; VK 37,5 %).

Biotransformacija
Artenimolis daugiausia paverčiamas į α-artenimolio-β gliukuronidą (α-artenimolio-G). Tyrimai, atlikti su žmogaus kepenų mikrosomomis, rodo, kad UDP-gliukuronoziltransferazė (UGT1A9 ir UGT2B7) metabolizuoja artenimolį į α- artenimolio-G be citochromo P450 sąlygojamo metabolizmo. *In vitro* vaistų tarpusavio sąveikos tyrimai atskleidė, kad artenimolis yra CYP1A2 inhibitorius, todėl artenimolis gali didinti CYP1A2 substratų koncentraciją plazmoje (žr. 4.5 skyrių).

In vitro metabolizmo tyrimai parodė, kad piperakviną metabolizuoja žmogaus hepatocitai (po 2 valandų inkubacijos 37 °C temperatūroje liko maždaug 85 % piperakvino). Piperakviną daugiausia metabolizuoja CYP3A4, mažiau metabolizuoja CYP2C9 ir CYP2C19. Nustatyta, kad piperakvinas yra CYP3A4 inhibitorius (taip pat priklausomai nuo laiko) ir mažiau CYP2C19 inhibitorius; o CYP2E1 aktyvumą piperakvinas stimuliuoja.

Inkubuojant piperakviną su artenimoliu, poveikio piperakvino metabolitų profiliui žmogaus hepatocituose nenustatyta. Pagrindiniai piperakvino metabolitai buvo karboksilo rūgšties skilimo produktas ir mono-N oksiduotas produktas.

Atliekant tyrimus, kuriuose dalyvavo žmonės, nustatyta, kad piperakvinas yra nestiprus CYP3A4 fermento inhibitorius, o stiprūs CYP3A4 aktyvumo inhibitoriai sukėlė nestiprų piperakvino metabolizmo slopinimą (žr. 4.5 skyrių).

Eliminacija
Artenimolio pusinės eliminacijos trukmė yra maždaug 1 valanda. Vidutinis išgerto preparato klirensas maliarija sergantiems suaugusiems pacientams buvo 1,34 l/h/kg. Kiek didesnis vidutinis išgerto

preparato klirensas nustatytas pacientams vaikams, tačiau šie skirtumai nebuvo dideli (< 20 %). Artenimolis pašalinamas metabolizmo metu (daugiausia gliukurokonjugacijos būdu). Nustatyta, kad jo klirensas yra kiek mažesnis sveikoms savanorėms moterims nei vyrams. Duomenų apie artenimolio šalinimą iš žmogaus organizmo nėra daug. Tačiau literatūroje skelbiama, kad artemizinino darinių veikliosios medžiagos pašalinimas nepakitusia forma su žmogaus šlapimu ir išmatomis yra nežymus.

Piperakvino pusinės eliminacijos trukmė yra maždaug 22 dienos suaugusiems pacientams ir maždaug 20 dienų pacientams vaikams. Vidutinis išgerto preparato klirensas maliarija sergantiems suaugusiems pacientams buvo 2,09 l/h/kg, o pacientams vaikams 2,43 l/h/kg. Dėl ilgos pusinės eliminacijos trukmės po daugkartinių dozių piperakvino kaupiasi.

Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė, kad radioaktyviu izotopu žymėtas piperakvinas pašalinamas per tulžį, o pašalinimas su šlapimu nėra žymus.

Farmakokinetika tam tikrose populiacijos grupėse
Specifinių farmakokinetikos tyrimų, kuriuose dalyvautų pacientai, kuriems nustatytas kepenų arba inkstų pakenkimas, arba pagyvenę žmonės, neatlikta.

Vaikų farmakokinetikos tyrimo metu, remiantis labai mažos imties duomenimis, nustatyti nedideli artenimolio farmakokinetikos skirtumai tarp vaikų ir suaugusiųjų populiacijų. Vidutinis klirensas (1,45 l/h/kg) buvo kiek greitesnis pacientams vaikams nei suaugusiems pacientams (1,34 l/h/kg), o vidutinis pasiskirstymo tūris pacientams vaikams (0,705 l/kg) buvo mažesnis nei suaugusiesiems (0,801 l/kg).

Tas pats palyginimas parodė, kad vaikų piperakvino absorbcijos greičio konstanta ir galutinė pusinės eliminacijos trukmė daugiausia buvo panašios į suaugusiųjų. Tačiau tariamasis klirensas buvo greitesnis (1,30, palyginti su 1,14 l/h/kg), o tariamasis bendras pasiskirstymo tūris buvo mažesnis vaikų (623, palyginti su 730 l/kg).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Bendras toksinis poveikis
Literatūros duomenys apie lėtinį piperakvino toksinį poveikį šunims ir beždžionėms rodo tam tikrą toksinį poveikį kepenims ir lengvą grįžtamą bendro baltųjų kraujo kūnelių ir neutrofilų skaičiaus sumažėjimą.

Svarbiausi neklinikiniai saugumo duomenys po kartotinių dozių vartojimo buvo makrofagų infiltracija intracitoplazmine bazofiline grūdėtąja medžiaga, kartu su fosfolipidoze ir degeneraciniais pakitimais daugelyje organų ir audinių. Šios nepageidaujamos reakcijos pastebėtos gyvūnams esant panašiai į klinikinę ekspozicijai ir gali turėti klinikinės reikšmės. Ar šis toksinis poveikis yra grįžtamas, nėra žinoma.

Remiantis *in vitro* ir *in vivo* tyrimais, artenimolis ir piperakvinas nebuvo genotoksiški ir (arba) klastogeniniai.

Kancerogeniškumo tyrimų neatlikta.

Žiurkėms ir triušiams artenimolis sukelia embrioletalų ir teratogeninį poveikį.

Piperakvinas žiurkėms ir triušiams apsigimimų nesukėlė. Su žiurkių patelėmis, kurioms buvo duodamos 80 mg/kg dozės, atliktų perinatalinių ir postnatalinių tyrimų (III segmento) duomenimis, kai kuriems gyvūnams nustatytas uždelstas atsivedimas, sąlygojęs jauniklių mirtį. Normaliai atsivedančioms patelėms išgyvenusių jauniklių vystymasis, elgsena ir augimas po ekspozicijos *in utero* arba per pieną buvo normalūs.

Artenimolio ir piperakvino derinio toksinio poveikio reprodukcijai tyrimų neatlikta.

Toksinis poveikis centrinei nervų sistemai (CNS)
Artemizinino dariniai gali sukelti neurotoksinį poveikį žmonėms ir gyvūnams, kuris yra labai susijęs su doze, vartojimo būdu ir įvairių artenimolio pirmtakų (provaistų) formų. Žmonėms potencialų išgerto artenimolio neurotoksinį poveikį galima laikyti labai netikėtinu, turint omeny greitą artenimolio klirensą ir trumpą jo ekspoziciją (3 gydymo dienos maliarija sergantiems pacientams). Duomenų apie artenimolio sukeltų pakitimų specifiniuose žiurkių arba šunų branduoliuose nebuvo, net vartojant mirtiną dozę.

Toksinis poveikis širdžiai ir kraujagyslėms
Poveikis kraujospūdžiui ir PR bei QRS trukmei buvo nustatytas vartojant dideles piperakvino dozes. Svarbiausias potencialus poveikis širdžiai buvo susijęs su širdies laidumu.

Atlikus hERG tyrimą, piperakvino atveju IC_{50} buvo 0,15 µmol, artenimolio 7,7 µmol. Artenimolio ir piperakvino derinys nesukelia didesnio hERG slopinimo nei atskiri junginiai.

Fototoksinis poveikis
Vartojant artenimolį fototoksinio poveikio problemų nėra, nes preparatas neabsorbuoja esant 290-700 nm.

Maksimali piperakvino absorbcija yra esant 352 nm. Kadangi piperakvino yra odoje (maždaug 9 % nepigmentuotose žiurkėse ir tik 3 % pigmentuotose žiurkėse), pelėms, veiktoms UV spinduliais, davus išgerti preparato, praėjus 24 valandoms, nustatytos lengvos fototoksinės reakcijos (patinimas ir eritema).

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės branduolys
Pregelifikuotas krakmolas
Dekstrinas
Hipromeliozė (E464)
Kroskarmeliozės natrio druska
Magnio stearatas (E572)

Tabletę dengianti plėvelė
Hipromeliozė (E464)
Titano dioksidas (E171)
Makrogolis 400

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Eurartesim tabletės supakuotos į PVC/PVDC/aliuminio lizdines plokšteles, kuriose yra 3, 6, 9, 12, 270 arba 300 tablečių.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Specialių reikalavimų nėra.

7. REGISTRUOTOJAS

Alfasigma S.p.A
Via Ragazzi del ’99, n. 5
40133 Bologna
Italija

Tel. +39 051 6489602
Faks. +39 051 388689
El. paštas: regulatorycorporate@alfasigma.com

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2011 m. spalio 27 d.
Paskutinio perregistravimo data 2016 m. rugsėjo 09 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje http://www.ema.europa.eu/

II PRIEDAS

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai**

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąraše (EURD sąraše), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas*:*
- pareikalavus Europos vaistų agentūrai*;*
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

Jei sutampa PASP ir atnaujinto RVP teikimo datos, jie gali būti pateikiami kartu.

- **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Registruotojas privalo užtikrinti, kad visiems gydytojams, kurie, kaip numatoma, skirs arba naudos „Eurartesim“, bus pateiktas sveikatos priežiūros specialistams skirtas mokomosios medžiagos rinkinys, kurį sudaro:
- preparato charakteristikų santrauka;
- pacientui skirtas pakuotės lapelis;
- gydytojui skirtas pakuotės lapelis, į kurį įeina *Kontraindikuojamos vartojimo sąlygos ir kontraindikuojamų kartu vartoti vaistų sąrašas.*

Gydytojui skirtame pakuotės lapelyje turi būti ši pagrindinė informacija:
- Kad „Eurartesim“ gali pailginti QTc intervalą; tai gali sukelti potencialiai mirtiną aritmiją.
- Kad esant maistui padidėja piperakvino absorbcija, todėl siekiant sumažinti QTc intervalo pailgėjimo riziką pacientams reikia patarti užgerti tabletes vandeniu nevalgant, praėjus ne mažiau kaip trims valandoms nuo paskutinio valgymo. Po kiekvienos dozės 3 valandas negalima nieko valgyti.

- Kad „Eurartesim“ negali vartoti pacientai, sergantys sunkia maliarija pagal PSO apibrėžtį, pacientai, kuriems anksčiau buvo nustatytos klinikinės būklės, galinčios pailginti QTc intervalą, ir pacientai, kurie vartoja vaistus, ilginančius QTc intervalą.
- EKG stebėjimo rekomendacijos.
- *Kontraindikuojamų vartojimo sąlygų ir kontraindikuojamų kartu vartoti vaistų sąrašo* turinys ir naudojimas.
- Kad galima teratogeninio poveikio rizika, todėl, kai yra kitų tinkamų ir veiksmingų vaistų nuo maliarijos, nėštumo pirmojo trimestro metu „Eurartesim“ vartoti negalima.
- Būtinybė informuoti pacientus apie svarbią su gydymu „Eurartesim“ susijusią riziką ir atitinkamas atsargumo priemones vartojant šį vaistą.
- Kad pacientams reikia nurodyti kreiptis į gydytoją dėl nepageidaujamų reiškinių ir kad gydytojai ir (arba) vaistininkai turi pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas į „Eurartesim“, ypač susijusias su QT intervalo pailgėjimu.

III PRIEDAS

ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Eurartesim 160 mg / 20 mg plėvele dengtos tabletės
piperakvino tetrafosfatas / artenimolis

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 160 mg piperakvino tetrafosfato (tetrahidrato pavidalu) ir 20 mg artenimolio.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė
3 tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA))

Vartoti likus mažiausiai 3 valandoms iki valgio arba praėjus mažiausiai 3 valandoms po valgio.

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Alfasigma S.p.A.
Via Ragazzi del ’99, n. 5
40133 Bologna
Italija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/11/716/005 3 plėvele dengtos tabletės

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Eurartesim

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC: {numeris} [preparato kodas]
SN: {numeris} [nuoseklusis numeris]
NN: {numeris} [nacionalinis kompensacijos rūšies kodas arba kitas nacionalinis vaistinio preparato identifikacinis numeris]

MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ JUOSTELIŲ

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Eurartesim 160 mg / 20 mg tabletės
piperakvino tetrafosfatas / artenimolis

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Alfasigma S.p.A

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Eurartesim 320 mg / 40 mg plėvele dengtos tabletės
piperakvino tetrafosfatas / artenimolis

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 320 mg piperakvino tetrafosfato (tetrahidrato pavidalu) ir 40 mg artenimolio.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengtos tabletės. 3 tabletės
Plėvele dengtos tabletės. 6 tabletės
Plėvele dengtos tabletės. 9 tabletės
Plėvele dengtos tabletės. 12 tablečių
Plėvele dengtos tabletės. 270 tabletės
Plėvele dengtos tabletės. 300 tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Vartoti likus mažiausiai 3 valandoms iki valgio arba praėjus mažiausiai 3 valandoms po valgio.

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Alfasigma S.p.A.
Via Ragazzi del ’99, n. 5
40133 Bologna
Italija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Eurartesim

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC: {numeris} [preparato kodas]
SN: {numeris} [nuoseklusis numeris]

NN: {numeris} [nacionalinis kompensacijos rūšies kodas arba kitas nacionalinis vaistinio preparato identifikacinis numeris]

MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ JUOSTELIŲ

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Eurartesim 320 mg / 40 mg tabletės
piperakvino tetrafosfatas / artenimolis

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Alfasigma S.p.A

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Eurartesim 160 mg/20 mg plėvele dengtos tabletės
piperakvino tetrafosfatas ir artenimolis

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.
- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Eurartesim ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš Jums arba Jūsų vaikui vartojant Eurartesim
3. Kaip vartoti Eurartesim
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Eurartesim
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Eurartesim ir kam jis vartojamas

Eurartesim sudėtyje yra veikliųjų medžiagų piperakvino tetrafosfato ir artenimolio. Vaistas vartojamas maliarijai be komplikacijų gydyti, kai galima vartoti geriamojo vaisto.

Maliarija yra infekcija, kurią sukelia parazitas, vadinamas *Plasmodium*, ir kuri plinta įkandant užkrėstam uodui. Yra įvairių *Plasmodium* parazito tipų. Eurartesim nužudo *Plasmodium falciparum* parazitą.

Šį vaistą gali vartoti suaugusieji, paaugliai, vaikai ir kūdikiai virš 6 mėnesių, sveriantys 5 kilogramus arba daugiau.

2. Kas žinotina prieš Jums arba Jūsų vaikui vartojant Eurartesim

Eurartesim vartoti arba duoti savo vaikui draudžiama, jeigu:
- yra alergija veikliosioms medžiagoms piperakvino tetrafosfatui ar artenimoliui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- yra sunkaus tipo maliarijos infekcija, kuri paveikė kūno dalis, pvz., smegenis, plaučius arba inkstus;
- yra širdies sutrikimas, pvz., širdies ritmo ar širdies plakimo dažnio pakitimai, arba širdies liga;
- žinote, kad bet kuris Jūsų šeimos narys (tėvai, seneliai, broliai arba seserys) staiga mirė dėl širdies sutrikimo arba gimė su širdies sutrikimais;
- organizme yra pakitęs druskų kiekis (sutrikusi elektrolitų pusiausvyra);
- vartojate kitus vaistus, galinčius turėti poveikį širdies ritmui, pavyzdžiui:
  - kvinidinas, dizopiramidas, prokainamidas, amjodaronas, dofetilidas, ibutilidas, hidrokvinidinas arba sotalolis;
  - vaistai, vartojami depresijai gydyti, pvz., amitriptilinas, fluoksetinas ar sertralinas;
  - vaistai, vartojami psichinės sveikatos sutrikimams gydyti, pvz., fenotiazimai, sertindolas, sultopridas, chlorpromazinas, haloperidolis, mezoridazinas, pimozidas arba tioridazinas;

- vaistai, vartojami infekcijoms gydyti. Tarp jų gali būti kai kurių rūšių vaistai, vartojami bakterinėms infekcijoms gydyti (makrolidai [pvz., eritromicinas arba klaritromicinas] ir fluorochinolonai [pvz., moksifloksacinas ir sparfloksacinas]), arba grybelinėms infekcijoms gydyti (įskaitant flukonazolą ir imidazolą), taip pat pentamidinas (vartojamas specifinio tipo plaučių uždegimui gydyti) ir sakvinaviras (vartojamas ŽIV gydyti);
- antihistamininiai preparatai, vartojami alergijoms arba uždegimui gydyti, pvz., terfenadinas, astemizolas arba mizolastinas;
- tam tikri vaistai, vartojami skrandžio sutrikimams gydyti, pavyzdžiui, cisapridas, domperidonas arba droperidolis;
- kiti vaistai, pvz., vinca alkaloidai ir arseno trioksidas (vartojami tam tikrų tipų vėžiui gydyti), bepridilis (vartojamas krūtinės anginai gydyti), difemanilis (vartojamas skrandžio sutrikimams gydyti), levometadilis ir metadonas (vartojami priklausomybei nuo vaistų gydyti) ir probukolis (vartojamas dideliam cholesterolio kiekiui kraujyje gydyti);

- neseniai (pvz., maždaug per paskutinį mėnesį) tam tikrais vaistais buvote gydomi nuo maliarijos arba vartojote tam tikrus vaistus nuo maliarijos apsisaugoti. Tarp šių vaistų yra meflokvinas, halofantrinas, lumefantrinas, chlorokvinas arba kvininas.

Jeigu Jums arba Jūsų vaikui tinka bent vienas iš šių punktų arba kyla abejonių, pasakykite gydytojui arba vaistininkui, prieš pradėdami vartoti arba vaikui duoti Eurartesim.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės
Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti arba duoti vaikui šį vaistą, jeigu:
- yra kepenų arba inkstų sutrikimų;
- nustatyta maliarijos infekcija, sukelta ne *Plasmodium falciparum*, o kito parazito;
- vartojate arba vartojote bet kokius kitus vaistus maliarijai gydyti (kitus nei anksčiau paminėtieji);
- dabar yra pirmasis Jūsų nėštumo trimestras arba žindote kūdikį (žr. toliau);
- esate moteris, pagyvenęs žmogus (virš 65 metų amžiaus) arba vemiate;
- vartojate tam tikrus kitus vaistus, kurie gali sukelti metabolinę sąveiką. Pavyzdžiai išvardyti skyriuje „Kiti vaistai ir Eurartesim“;
- jeigu po gydymo Eurartesim vėl pakartotinai pasireiškė maliarijos infekcija arba ji nebuvo išgydyta, gydytojas gali paskirti kitą vaistą.

Jeigu abejojate dėl bent vieno iš pirmiau išvardytų punktų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Jeigu po gydymo pasireiškia specifiniai sunkaus šalutinio poveikio simptomai: išblyškusi oda, bendras silpnumas, galvos skausmas, dusulys ir greitas širdies plakimas, ypač mankštinantis, sumišimas, svaigulys arba tamsus šlapimas, kreipkitės į gydytoją (išsamiau žr. 4 skyriuje).

Vaikams
Kūdikiams iki 6 mėnesių amžiaus arba sveriantiems mažiau kaip 5 kg šio vaisto duoti negalima.

Kiti vaistai ir Eurartesim
Jeigu Jūs arba Jūsų vaikas vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Kai kurie vaistai gali keisti Eurartesim poveikį; gydytojas gali nuspręsti, kad Eurartesim netinka arba kad Jums arba Jūsų vaikui vartojant vaistus, kurie gali sukelti sąveiką, reikalingi papildomi tikrinimai. Pavyzdžiai (tačiau ne visi) pateikti toliau:

- kai kurie vaistai, vartojami padidėjusiam cholesterolio kiekui kraujyje gydyti (pvz., atorvastatinas, lovastatinas, simvastatinas);
- vaistai, vartojami padidėjusiam kraujospūdžiui ir širdies sutrikimams gydyti (pvz, diltiazemas, nifedipinas, nitrendipinas, verapamilis, felodipinas, amlodipinas);
- kai kurie vaistai, vartojami ŽIV gydyti (antiretrovirusiniai vaistai): ŽIV-proteazės inhibitoriai (pvz., atazanaviras, darunaviras, indinaviras, lopinaviras, ritonaviras), nenukleozidiniai atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai (pvz., efavirenzas, nevirapinas);
- tam tikri vaistai, vartojami mikrobinėms infekcijoms gydyti (pvz., telitromicinas, rifampicinas, dapsonas);

- vaistai, padedantys užmigti: benzodiazepinai (pvz., midazolamas, triazolamas, diazepamas, alprazolamas), zaleplonas, zolpidemas;
- vaistai, vartojami epilepsijos priepuoliams išvengti ir (arba) gydyti: barbituratai (pvz., fenobarbitalis), karbamazepinas arba fenitoinas;
- vaistai, vartojami po organų transplantacijos ir esant autoimuninėms ligoms (pvz., ciklosporinas, takrolimuzas);
- lytiniai hormonai, įskaitant tuos, kurių yra hormoniniuose kontraceptikuose (pvz., gestodenas, progesteronas, estradiolis), testosteronas;
- gliukokortikoidai (hidrokortizonas, deksametazonas);
- omeprazolas (vartojamas ligoms, susijusioms su skrandžio rūgšties sekrecija, gydyti);
- paracetamolis (vartojamas skausmui ir karščiavimui gydyti);
- teofilinas (vartojamas oro patekimui į bronchus gerinti);
- nefazodonas (vartojamas depresijai gydyti);
- aprepitantas (vartojamas pykinimui gydyti);
- kai kurios dujos (pvz., enfluranas, halotanas ir izofluranas), vartojamos kaip bendrieji anestetikai.

Eurartesim vartojimas su maistu ir gėrimais
Eurartesim reikia vartoti tik užgeriant vandeniu.
Dėl galimos sąveikos Eurartesim negalima užgerti greipfrutų sultimis.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis
Jeigu dabar yra pirmasis Jūsų nėštumo trimestras, manote, kad galbūt esate nėščia arba galite pastoti, apie tai pasakykite gydytojui. Remiantis tyrimų su gyvūnais duomenimis, įtariama, kad vartojant pirmuosius tris nėštumo mėnesius Eurartesim gali pakenkti negimusiam vaikui. Todėl nėštumo pirmojo trimestro metu Eurartesim vartoti negalima, jeigu gydytojas gali Jums skirti kitą vaistą. Jeigu per vieną mėnesį nuo Eurartesim vartojimo pradžios sužinosite, kad esate nėščia, informuokite gydytoją. Ekspozicija nėščioms moterims antrojo ir trečiojo trimestro metu nebuvo susijusi su žala negimusiam vaikui. Todėl, jei nėščiai moteriai Eurartesim tinka labiau nei gydymas kitu artemizininu paremtu deriniu, kurio vartojimo patirtis yra didesnė (arba sulfadoksinu–pirimetaminu), Eurartesim galima vartoti antrojo ir trečiojo trimestro metu.

Vartojant šį vaistą žindyti savo vaiko negalima, nes per motinos pieną vaisto gali patekti žindomam kūdikiui.

Jeigu vartojate folatų papildus galimiems nervinio vamzdelio įgimtiems defektams išvengti, galima toliau juos vartoti kartu su Eurartesim.

Prieš vartodama bet kokį vaistą nėštumo ar žindymo metu, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas
Kai liga praeis, pavartojus Eurartesim, vairuoti ir valdyti mechanizmus galima.

3. Kaip vartoti Eurartesim

Visada vartokite Eurartesim tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Šį vaistą Jums arba Jūsų vaikui reikia vartoti nevalgius. Kiekvieną dozę Jums arba Jūsų vaikui reikia vartoti, praėjus ne mažiau kaip 3 valandoms po paskutinio valgymo, reikia nevalgyti 3 valandas po kiekvienos Eurartesim dozės vartojimo. Vandenį Jums arba Jūsų vaikui galima gerti bet kuriuo metu.

Jei tabletes sunku praryti, jas galite sutraiškyti ir sumaišyti su vandeniu; mišinį išgerkite nedelsiant.

Eurartesim kursas trunka tris dienas iš eilės. Kiekvieną dieną vartokite vieną dozę. Reikia stengtis vartoti dozę maždaug tuo pačiu metu, kiekvieną iš trijų dienų.

Paros dozė priklauso nuo paciento **kūno svorio**. Gydytojas turi skirti Jūsų svoriui arba Jūsų vaiko svoriui tinkamą dozę:

Kūno svoris (kg)	Paros dozė (mg)	Bendras gydymo tablečių skaičius
nuo 5 iki mažiau kaip 7	Pusė 160 mg/20 mg tabletės per parą	1,5 tabletės
nuo 7 iki mažiau kaip 13	Viena 160 mg/20 mg tabletė per parą	3 tabletės
nuo 13 iki mažiau kaip 24	Viena 320 mg/40 mg tabletė per parą	3 tabletės
nuo 24 iki mažiau kaip 36	Dvi 320 mg/40 mg tabletės per parą	6 tabletės
nuo 36 iki mažiau kaip 75	Trys 320 mg/40 mg tabletės per parą	9 tabletės
> 75	Keturios 320 mg/40 mg tabletės per parą	12 tablečių

Vėmimas vartojant šį vaistą
Jeigu tai atsitinka per:
- 30 minučių nuo Eurartesim vartojimo, reikia vėl vartoti visą dozę;
- 31-60 minučių, reikia vėl išgerti pusę dozės.

Jeigu Jūs arba Jūsų vaikas išvemiate ir antrąją dozę, kitos dozės nevartokite arba neduokite vaikui. Skubiai kreipkitės į gydytoją, kad paskirtų kitą gydymą nuo maliarijos.

Šio vaisto vartojimas, jeigu maliarijos infekcija atsinaujina
- Jeigu Jums arba Jūsų vaikui pasireiškė kitas maliarijos priepuolis, vienerių metų laikotarpiu galite pradėti antrąjį Eurartesim kursą, jeigu, gydytojo nuomone, šis gydymas tinka. Per vienerius metus Jūs arba Jūsų vaikas negali pradėti daugiau nei dviejų kursų. Tokiu atveju reikia kreiptis į gydytoją. Jūs arba Jūsų vaikas gali pradėti antrąjį Eurartesim kursą ne anksčiau kaip praėjus 2 mėnesiams po pirmojo kurso.
- Jei Jūs arba Jūsų vaikas užsikrėtėte daugiau kaip du kartus per metus, gydytojas skirs kitą gydymą.

Ką daryti Jums arba Jūsų vaikui pavartojus per didelį Eurartesim tablečių skaičių?
Jums arba Jūsų vaikui pavartojus didesnę už rekomenduojamą dozę, pasakykite gydytojui. Gydytojas gali pasiūlyti specialiai stebėti Jus arba Jūsų vaiką, nes didesnės už rekomenduojamą dozės gali turėti nepageidaujamą, sunkų poveikį širdžiai (taip pat žr. 4 skyrių).

Jums arba Jūsų vaikui pamiršus pavartoti Eurartesim
Jums arba Jūsų vaikui pamiršus reikiamu metu pavartoti antrąją Eurartesim dozę, vartokite ją iš karto, kai tik prisiminsite. Tuomet vartokite trečiąją (paskutinę) dozę praėjus maždaug 24 valandoms po antrosios dozės vartojimo. Jums arba Jūsų vaikui pamiršus reikiamu metu pavartoti trečiąją (paskutinę) dozę, vartokite ją iš karto, kai tik prisiminsite.
Negalima vartoti kelių dozių tą pačią dieną norint kompensuoti praleistą dozę.
Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Jums arba Jūsų vaikui nustojus vartoti Eurartesim
Kad vaistas būtų veiksmingas, Jūs arba Jūsų vaikas turite vartoti tabletes kaip nurodyta ir baigti visą 3 dienų gydymo kursą. Jeigu Jūs arba Jūsų vaikas negali to padaryti, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Dažniausiai šalutinis poveikis nebūna sunkus ir paprastai praeina per kelias dienas arba savaites po gydymo.

Širdies sutrikimai
Vartojant Eurartesim ir keletą dienų po paskutinės dozės vartojimo gali pasireikšti širdies sutrikimas, vadinamas QT intervalo pailgėjimu. Suaugusiesiems ir vaikams nustatyta kitų širdies ritmo sutrikimų, kuriems būdingi tokie simptomai kaip greitas širdies plakimas (tachikardija) ir stiprus širdies plakimas, kuris gali būti greitas arba nereguliarus (palpitacijos). Šio šalutinio poveikio dažnis yra dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų).
Be to, nereguliarus širdies ritmas (sinusinė aritmija) arba lėtas širdies ritmas (bradikardija) buvo nustatytas suaugusiesiems. Šio šalutinio poveikio dažnis yra nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų).

Pastebėję kokių nors savo arba Jūsų vaiko širdies ritmo pakitimų ar simptomų (pvz., sustiprėjęs širdies plakimas arba nereguliarus širdies plakimas), kuo skubiau, ir prieš ateinant kitos dozės vartojimo laikui, kreipkitės į gydytoją.
Jūsų arba arba Jūsų vaiko gydymo metu ir po paskutinės dozės vartojimo gydytojas gali užrašyti Jūsų širdies elektrinius reiškinius (elektrokardiograma, EKG). Gydytojas Jus informuos, kada šie rodmenys bus užrašyti.

Raudonųjų kraujo kūnelių sutrikimai
Kartais raudonųjų kraujo kūnelių sutrikimas, vadinamas hemolizine anemija, gali pasireikšti po maliarijos gydymo. Ši būklė gali būti uždelsta ir gali pasireikšti iki vieno mėnesio po Eurartesim vartojimo (uždelsta hemolizinė anemija). Daugeliu atvejų anemija praeina be specifinio gydymo, tačiau kartais, sunkiais atvejais, gali prireikti kraujo perpylimo. Gydytojas reguliariai atliks kraujo tyrimus. Jeigu įtariama, kad raudonųjų kraujo kūnelių trūkumą sukėlė imuninė sistema (autoimuninė hemolizinė anemija), į šiuos tyrimus gali būti įtrauktas tiesioginis antiglobulino tyrimas, kad būtų galima nustatyti, ar reikalingas gydymas, pvz., kortikosteroidais. Šio šalutinio poveikio dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis). Jeigu po gydymo Eurartesim Jums arba Jūsų vaikui pasireiškia vienas arba keli iš šių simptomų: išblyškusi oda, bendras silpnumas, galvos skausmas, dusulys ir greitas širdies plakimas, ypač mankštinantis, sumišimas, svaigulys arba tamsus šlapimas, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Kitas šalutinis poveikis suaugusiesiems

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):
anemija, galvos skausmas, karščiavimas, bendras silpnumas.

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):
gripas, kvėpavimo takų infekcija, prastas apetitas arba jo praradimas, svaigulys, traukuliai (priepuoliai), kosulys, vėmimas, pilvo skausmas, viduriavimas, pykinimas, kepenų uždegimas arba padidėjimas, kepenų ląstelių pažaida, nenormalūs kepenų funkcijos tyrimų rezultatai, niežulys, raumenų arba sąnarių skausmas.

Kitas šalutinis poveikis vaikams

Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):
gripas, kosulys, karščiavimas.

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):
kvėpavimo takų infekcija, ausies infekcija, anemija, įvairių tipų kraujo kūnelių (baltųjų kraujo kūnelių ir trombocitų) anomalijos, prastas apetitas arba jo praradimas, akies infekcija, pilvo skausmas, vėmimas, viduriavimas, odos uždegimas, išbėrimas, bendras silpnumas.

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):
raudonųjų kraujo kūnelių anomalijos, padidėjęs trombocitų skaičius, tam tikrų organų (pvz., kepenų arba blužnies) padidėjimas, patinę limfmazgiai, traukuliai (priepuoliai), galvos skausmas, nenormalūs širdies garsai (kuriuos gydytojas išgirsta stetoskopu), kraujavimas iš nosies, sloga, pykinimas, burnos uždegimas, kepenų uždegimas arba padidėjimas, gelta, nenormalūs kepenų funkcijos kraujo tyrimų rezultatai, odos niežulys ir uždegimas, sąnarių skausmas.

Pranešimas apie šalutinį poveikį
Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Eurartesim

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant pakuotės po „Tinka iki / EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės.

Pastebėjus, kad lizdinė plokštelė atidaryta, šio vaisto vartoti negalima.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Eurartesim sudėtis
Veikliosios medžiagos yra piperakvino tetrafosfatas ir artenimolis.
Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 160 mg piperakvino tetrafosfato (tetrahidrato pavidalu) ir 20 mg artenimolio.

Pagalbinės medžiagos yra:
Tabletės branduolys: pregelifikuotas krakmolas, dekstrinas, hipromeliozė (E464), kroskarmeliozės natrio druska, magnio stearatas (E572).
Tabletę dengianti plėvelė: hipromeliozė, titano dioksidas (E171), makrogolis 400.

Eurartesim išvaizda ir kiekis pakuotėje
Eurartesim yra baltos plėvele dengtos tabletės, su įspaustu užrašu ir vagele per vidurį.

Viena 160 mg/20 mg tablečių pusė pažymėta raidėmis „S“ ir „T“; tabletės tiekiamos lizdinėse plokštelėse, kuriose yra 3 tabletės.

Registruotojas

Alfasigma S.p.A.
Via Ragazzi del ’99, n. 5
40133 Bologna
Italija

Tel. +39 051 6489602
Faks. +39 051 388689
El. paštas: regulatorycorporate@alfasigma.com

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

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, Italia, 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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas MMMM m.-{mėnesio} mėn.

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
http://www.ema.europa.eu/

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Eurartesim 320 mg/40 mg plėvele dengtos tabletės
piperakvino tetrafosfatas ir artenimolis

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.
- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Eurartesim ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš Jums arba Jūsų vaikui vartojant Eurartesim
3. Kaip vartoti Eurartesim
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Eurartesim
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Eurartesim ir kam jis vartojamas

Eurartesim sudėtyje yra veikliųjų medžiagų piperakvino tetrafosfato ir artenimolio. Vaistas vartojamas maliarijai be komplikacijų gydyti, kai galima vartoti geriamojo vaisto.

Maliarija yra infekcija, kurią sukelia parazitas, vadinamas *Plasmodium*, ir kuri plinta įkandant užkrėstam uodui. Yra įvairių *Plasmodium* parazito tipų. Eurartesim nužudo *Plasmodium falciparum* parazitą.

Šį vaistą gali vartoti suaugusieji, paaugliai, vaikai ir kūdikiai virš 6 mėnesių, sveriantys 5 kilogramus arba daugiau.

2. Kas žinotina prieš Jums arba Jūsų vaikui vartojant Eurartesim

Eurartesim vartoti arba duoti savo vaikui draudžiama, jeigu
- yra alergija veikliosioms medžiagoms piperakvino tetrafosfatui ar artenimoliui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- yra sunkaus tipo maliarijos infekcija, kuri paveikė kūno dalis, pvz., smegenis, plaučius arba inkstus;
- yra širdies sutrikimas, pvz., širdies ritmo ar širdies plakimo dažnio pakitimai, arba širdies liga;
- žinote, kad bet kuris Jūsų šeimos narys (tėvai, seneliai, broliai arba seserys) staiga mirė dėl širdies sutrikimo arba gimė su širdies sutrikimais;
- organizme yra pakitęs druskų kiekis (sutrikusi elektrolitų pusiausvyra);
- vartojate kitus vaistus, galinčius turėti poveikį širdies ritmui, pavyzdžiui:
  - kvinidinas, dizopiramidas, prokainamidas, amjodaronas, dofetilidas, ibutilidas, hidrokvinidinas arba sotalolis;
  - vaistai, vartojami depresijai gydyti, pvz., amitriptilinas, fluoksetinas ar sertralinas;
  - vaistai, vartojami psichinės sveikatos sutrikimams gydyti, pvz., fenotiazimai, sertindolas, sultopridas, chlorpromazinas, haloperidolis, mezoridazinas, pimozidas arba tioridazinas;

- vaistai, vartojami infekcijoms gydyti. Tarp jų gali būti kai kurių rūšių vaistai, vartojami bakterinėms infekcijoms gydyti (makrolidai [pvz., eritromicinas arba klaritromicinas] ir fluorochinolonai [pvz., moksifloksacinas ir sparfloksacinas]), arba grybelinėms infekcijoms gydyti (įskaitant flukonazolą ir imidazolą), taip pat pentamidinas (vartojamas specifinio tipo plaučių uždegimui gydyti) ir sakvinaviras (vartojamas ŽIV gydyti);
- antihistamininiai preparatai, vartojami alergijoms arba uždegimui gydyti, pvz., terfenadinas, astemizolas arba mizolastinas;
- tam tikri vaistai, vartojami skrandžio sutrikimams gydyti, pavyzdžiui, cisapridas, domperidonas arba droperidolis;
- kiti vaistai, pvz., vinca alkaloidai ir arseno trioksidas (vartojami tam tikrų tipų vėžiui gydyti), bepridilis (vartojamas krūtinės anginai gydyti), difemanilis (vartojamas skrandžio sutrikimams gydyti), levometadilis ir metadonas (vartojami priklausomybei nuo vaistų gydyti) ir probukolis (vartojamas dideliam cholesterolio kiekiui kraujyje gydyti);

- neseniai (pvz., maždaug per paskutinį mėnesį) tam tikrais vaistais buvote gydomi nuo maliarijos arba vartojote tam tikrus vaistus nuo maliarijos apsisaugoti. Tarp šių vaistų yra meflokvinas, halofantrinas, lumefantrinas, chlorokvinas arba kvininas.

Jeigu Jums arba Jūsų vaikui tinka bent vienas iš šių punktų arba kyla abejonių, pasakykite gydytojui arba vaistininkui, prieš pradėdami vartoti arba vaikui duoti Eurartesim.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės
Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti arba duoti vaikui šį vaistą, jeigu:

- yra kepenų arba inkstų sutrikimų;
- nustatyta maliarijos infekcija, sukelta ne *Plasmodium falciparum*, o kito parazito;
- vartojate arba vartojote bet kokius kitus vaistus maliarijai gydyti (kitus nei anksčiau paminėtieji);
- dabar yra pirmasis Jūsų nėštumo trimestras arba žindote kūdikį (žr. toliau);
- esate moteris, pagyvenęs žmogus (virš 65 metų amžiaus) arba vemiate;
- vartojate tam tikrus kitus vaistus, kurie gali sukelti metabolinę sąveiką. Pavyzdžiai išvardyti skyriuje „Kiti vaistai ir Eurartesim“;
- jeigu po gydymo Eurartesim vėl pakartotinai pasireiškė maliarijos infekcija arba ji nebuvo išgydyta, gydytojas gali paskirti kitą vaistą.

Jeigu abejojate dėl bent vieno iš pirmiau išvardytų punktų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Jeigu po gydymo pasireiškia specifiniai sunkaus šalutinio poveikio simptomai: išblyškusi oda, bendras silpnumas, galvos skausmas, dusulys ir greitas širdies plakimas, ypač mankštinantis, sumišimas, svaigulys arba tamsus šlapimas, kreipkitės į gydytoją (išsamiau žr. 4 skyriuje).

Vaikams
Kūdikiams iki 6 mėnesių amžiaus arba sveriantiems mažiau kaip 5 kg šio vaisto duoti negalima.

Kiti vaistai ir Eurartesim
Jeigu Jūs arba Jūsų vaikas vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Kai kurie vaistai gali keisti Eurartesim poveikį; gydytojas gali nuspręsti, kad Eurartesim netinka arba kad Jums arba Jūsų vaikui vartojant vaistus, kurie gali sukelti sąveiką, reikalingi papildomi tikrinimai. Pavyzdžiai (tačiau ne visi) pateikti toliau:

- kai kurie vaistai, vartojami padidėjusiam cholesterolio kiekui kraujyje gydyti (pvz., atorvastatinas, lovastatinas, simvastatinas);
- vaistai, vartojami padidėjusiam kraujospūdžiui ir širdies sutrikimams gydyti (pvz, diltiazemas, nifedipinas, nitrendipinas, verapamilis, felodipinas, amlodipinas);
- kai kurie vaistai, vartojami ŽIV gydyti (antiretrovirusiniai vaistai): ŽIV-proteazės inhibitoriai (pvz., atazanaviras, darunaviras, indinaviras, lopinaviras, ritonaviras), nenukleozidiniai atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai (pvz., efavirenzas, nevirapinas);
- tam tikri vaistai, vartojami mikrobinėms infekcijoms gydyti (pvz., telitromicinas, rifampicinas, dapsonas);

- vaistai, padedantys užmigti: benzodiazepinai (pvz., midazolamas, triazolamas, diazepamas, alprazolamas), zaleplonas, zolpidemas;
- vaistai, vartojami epilepsijos priepuoliams išvengti ir (arba) gydyti: barbituratai (pvz., fenobarbitalis), karbamazepinas arba fenitoinas;
- vaistai, vartojami po organų transplantacijos ir esant autoimuninėms ligoms (pvz., ciklosporinas, takrolimuzas);
- lytiniai hormonai, įskaitant tuos, kurių yra hormoniniuose kontraceptikuose (pvz., gestodenas, progesteronas, estradiolis), testosteronas;
- gliukokortikoidai (hidrokortizonas, deksametazonas);
- omeprazolas (vartojamas ligoms, susijusioms su skrandžio rūgšties sekrecija, gydyti);
- paracetamolis (vartojamas skausmui ir karščiavimui gydyti);
- teofilinas (vartojamas oro patekimui į bronchus gerinti);
- nefazodonas (vartojamas depresijai gydyti);
- aprepitantas (vartojamas pykinimui gydyti);
- kai kurios dujos (pvz., enfluranas, halotanas ir izofluranas), vartojamos kaip bendrieji anestetikai.

Eurartesim vartojimas su maistu ir gėrimais
Eurartesim reikia vartoti tik užgeriant vandeniu.
Dėl galimos sąveikos Eurartesim negalima užgerti greipfrutų sultimis.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis
Jeigu dabar yra pirmasis Jūsų nėštumo trimestras, manote, kad galbūt esate nėščia arba galite pastoti, apie tai pasakykite gydytojui. Remiantis tyrimų su gyvūnais duomenimis, įtariama, kad vartojant pirmuosius tris nėštumo mėnesius Eurartesim gali pakenkti negimusiam vaikui. Todėl nėštumo pirmojo trimestro metu Eurartesim vartoti negalima, jeigu gydytojas gali Jums skirti kitą vaistą. Jeigu per vieną mėnesį nuo Eurartesim vartojimo pradžios sužinosite, kad esate nėščia, informuokite gydytoją. Ekspozicija nėščioms moterims antrojo ir trečiojo trimestro metu nebuvo susijusi su žala negimusiam vaikui. Todėl, jei nėščiai moteriai Eurartesim tinka labiau nei gydymas kitu artemizininu paremtu deriniu, kurio vartojimo patirtis yra didesnė (arba sulfadoksinu–pirimetaminu), Eurartesim galima vartoti antrojo ir trečiojo trimestro metu.

Vartojant šį vaistą žindyti savo vaiko negalima, nes per motinos pieną vaisto gali patekti žindomam kūdikiui.

Jeigu vartojate folatų papildus galimiems nervinio vamzdelio įgimtiems defektams išvengti, galima toliau juos vartoti kartu su Eurartesim.

Prieš vartodama bet kokį vaistą nėštumo ar žindymo metu, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas
Kai liga praeis, pavartojus Eurartesim, vairuoti ir valdyti mechanizmus galima.

3. Kaip vartoti Eurartesim

Visada vartokite Eurartesim tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Šį vaistą Jums arba Jūsų vaikui reikia vartoti nevalgius. Kiekvieną dozę Jums arba Jūsų vaikui reikia vartoti, praėjus ne mažiau kaip 3 valandoms po paskutinio valgymo, reikia nevalgyti 3 valandas po kiekvienos Eurartesim dozės vartojimo. Vandenį Jums arba Jūsų vaikui galima gerti bet kuriuo metu.

Jei tabletes sunku praryti, jas galite sutraiškyti ir sumaišyti su vandeniu; mišinį išgerkite nedelsiant.

Eurartesim kursas trunka tris dienas iš eilės. Kiekvieną dieną vartokite vieną dozę. Reikia stengtis vartoti dozę maždaug tuo pačiu metu, kiekvieną iš trijų dienų.

Paros dozė priklauso nuo paciento **kūno svorio**. Gydytojas turi skirti Jūsų svoriui arba Jūsų vaiko svoriui tinkamą dozę:

Kūno svoris (kg)	Paros dozė (mg)	Bendras gydymo tablečių skaičius
nuo 5 iki mažiau kaip 7	Pusė 160 mg/20 mg tabletės per parą	1,5 tabletės
nuo 7 iki mažiau kaip 13	Viena 160 mg/20 mg tabletė per parą	3 tabletės
nuo 13 iki mažiau kaip 24	Viena 320 mg/40 mg tabletė per parą	3 tabletės
nuo 24 iki mažiau kaip 36	Dvi 320 mg/40 mg tabletės per parą	6 tabletės
nuo 36 iki mažiau kaip 75	Trys 320 mg/40 mg tabletės per parą	9 tabletės
> 75	Keturios 320 mg/40 mg tabletės per parą	12 tablečių

Vėmimas vartojant šį vaistą
Jeigu tai atsitinka per:
- 30 minučių nuo Eurartesim vartojimo, reikia vėl vartoti visą dozę;
- 31–60 minučių, reikia vėl išgerti pusę dozės.

Jeigu Jūs arba Jūsų vaikas išvemiate ir antrąją dozę, kitos dozės nevartokite arba neduokite vaikui. Skubiai kreipkitės į gydytoją, kad paskirtų kitą gydymą nuo maliarijos.

Šio vaisto vartojimas, jeigu maliarijos infekcija atsinaujina
- Jeigu Jums arba Jūsų vaikui pasireiškė kitas maliarijos priepuolis, vienerių metų laikotarpiu galite pradėti antrąjį Eurartesim kursą, jeigu, gydytojo nuomone, šis gydymas tinka. Per vienerius metus Jūs arba Jūsų vaikas negali pradėti daugiau nei dviejų kursų. Tokiu atveju reikia kreiptis į gydytoją. Jūs arba Jūsų vaikas gali pradėti antrąjį Eurartesim kursą ne anksčiau kaip praėjus 2 mėnesiams po pirmojo kurso.
- Jei Jūs arba Jūsų vaikas užsikrėtėte daugiau kaip du kartus per metus, gydytojas skirs kitą gydymą.

Ką daryti Jums arba Jūsų vaikui pavartojus per didelį Eurartesim tablečių skaičių?
Jums arba Jūsų vaikui pavartojus didesnę už rekomenduojamą dozę, pasakykite gydytojui. Gydytojas gali pasiūlyti specialiai stebėti Jus arba Jūsų vaiką, nes didesnės už rekomenduojamą dozės gali turėti nepageidaujamą, sunkų poveikį širdžiai (taip pat žr. 4 skyrių).

Jums arba Jūsų vaikui pamiršus pavartoti Eurartesim
Jums arba Jūsų vaikui pamiršus reikiamu metu pavartoti antrąją Eurartesim dozę, vartokite ją iš karto, kai tik prisiminsite. Tuomet vartokite trečiąją (paskutinę) dozę praėjus maždaug 24 valandoms po antrosios dozės vartojimo. Jums arba Jūsų vaikui pamiršus reikiamu metu pavartoti trečiąją (paskutinę) dozę, vartokite ją iš karto, kai tik prisiminsite.
Negalima vartoti kelių dozių tą pačią dieną norint kompensuoti praleistą dozę.
Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Jums arba Jūsų vaikui nustojus vartoti Eurartesim
Kad vaistas būtų veiksmingas, Jūs arba Jūsų vaikas turite vartoti tabletes kaip nurodyta ir baigti visą 3 dienų gydymo kursą. Jeigu Jūs arba Jūsų vaikas negali to padaryti, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Dažniausiai šalutinis poveikis nebūna sunkus ir paprastai praeina per kelias dienas arba savaites po gydymo.

Širdies sutrikimai
Vartojant Eurartesim ir keletą dienų po paskutinės dozės vartojimo gali pasireikšti širdies sutrikimas, vadinamas QT intervalo pailgėjimu. Suaugusiesiems ir vaikams nustatyta kitų širdies ritmo sutrikimų, kuriems būdingi tokie simptomai kaip greitas širdies plakimas (tachikardija) ir stiprus širdies plakimas, kuris gali būti greitas arba nereguliarus (palpitacijos). Šio šalutinio poveikio dažnis yra dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų).
Be to, nereguliarus širdies ritmas (sinusinė aritmija) arba lėtas širdies ritmas (bradikardija) buvo nustatytas suaugusiesiems. Šio šalutinio poveikio dažnis yra nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų).

Pastebėję kokių nors savo arba Jūsų vaiko širdies ritmo pakitimų ar simptomų (pvz., sustiprėjęs širdies plakimas arba nereguliarus širdies plakimas), kuo skubiau, ir prieš ateinant kitos dozės vartojimo laikui, kreipkitės į gydytoją.
Jūsų arba arba Jūsų vaiko gydymo metu ir po paskutinės dozės vartojimo gydytojas gali užrašyti Jūsų širdies elektrinius reiškinius (elektrokardiograma, EKG). Gydytojas Jus informuos, kada šie rodmenys bus užrašyti.

Raudonųjų kraujo kūnelių sutrikimai
Kartais raudonųjų kraujo kūnelių sutrikimas, vadinamas hemolizine anemija, gali pasireikšti po maliarijos gydymo. Ši būklė gali būti uždelsta ir gali pasireikšti iki vieno mėnesio po Eurartesim vartojimo (uždelsta hemolizinė anemija). Daugeliu atvejų anemija praeina be specifinio gydymo, tačiau kartais, sunkiais atvejais, gali prireikti kraujo perpylimo. Gydytojas reguliariai atliks kraujo tyrimus. Jeigu įtariama, kad raudonųjų kraujo kūnelių trūkumą sukėlė imuninė sistema (autoimuninė hemolizinė anemija), į šiuos tyrimus gali būti įtrauktas tiesioginis antiglobulino tyrimas, kad būtų galima nustatyti, ar reikalingas gydymas, pvz., kortikosteroidais. Šio šalutinio poveikio dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis). Jeigu po gydymo Eurartesim Jums arba Jūsų vaikui pasireiškia vienas arba keli iš šių simptomų: išblyškusi oda, bendras silpnumas, galvos skausmas, dusulys ir greitas širdies plakimas, ypač mankštinantis, sumišimas, svaigulys arba tamsus šlapimas, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Kitas šalutinis poveikis suaugusiesiems

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):
anemija, galvos skausmas, karščiavimas, bendras silpnumas.

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):
gripas, kvėpavimo takų infekcija, prastas apetitas arba jo praradimas, svaigulys, traukuliai (priepuoliai), kosulys, vėmimas, pilvo skausmas, viduriavimas, pykinimas, kepenų uždegimas arba padidėjimas, kepenų ląstelių pažaida, nenormalūs kepenų funkcijos tyrimų rezultatai, niežulys, raumenų arba sąnarių skausmas.

Kitas šalutinis poveikis vaikams

Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):
gripas, kosulys, karščiavimas.

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):
kvėpavimo takų infekcija, ausies infekcija, anemija, įvairių tipų kraujo kūnelių (baltųjų kraujo kūnelių ir trombocitų) anomalijos, prastas apetitas arba jo praradimas, akies infekcija, pilvo skausmas, vėmimas, viduriavimas, odos uždegimas, išbėrimas, bendras silpnumas.

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):
raudonųjų kraujo kūnelių anomalijos, padidėjęs trombocitų skaičius, tam tikrų organų (pvz., kepenų arba blužnies) padidėjimas, patinę limfmazgiai, traukuliai (priepuoliai), galvos skausmas, nenormalūs širdies garsai (kuriuos gydytojas išgirsta stetoskopu), kraujavimas iš nosies, sloga, pykinimas, burnos uždegimas, kepenų uždegimas arba padidėjimas, gelta, nenormalūs kepenų funkcijos kraujo tyrimų rezultatai, odos niežulys ir uždegimas, sąnarių skausmas.

Pranešimas apie šalutinį poveikį
Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Eurartesim

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant pakuotės po „Tinka iki / EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės.

Pastebėjus, kad lizdinė plokštelė atidaryta, šio vaisto vartoti negalima.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Eurartesim sudėtis
Veikliosios medžiagos yra piperakvino tetrafosfatas ir artenimolis.
Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 320 mg piperakvino tetrafosfato (tetrahidrato pavidalu) ir 40 mg artenimolio.

Pagalbinės medžiagos yra:
Tabletės branduolys: pregelifikuotas krakmolas, dekstrinas, hipromeliozė (E464), kroskarmeliozės natrio druska, magnio stearatas (E572).
Tabletę dengianti plėvelė: hipromeliozė, titano dioksidas (E171), makrogolis 400.

Eurartesim išvaizda ir kiekis pakuotėje
Eurartesim yra baltos plėvele dengtos tabletės, su įspaustu užrašu ir vagele per vidurį.

320 mg/40 mg tablečių vienoje pusė pažymėta dviem raidėmis „σ“; tabletės tiekiamos lizdinėse plokštelėse, kuriose yra 3, 6, 9, 12, 270 arba 300 tablečių.

Registruotojas

Alfasigma S.p.A.
Via Ragazzi del ’99, n. 5
40133 Bologna
Italija

Tel. +39 051 6489602
Faks. +39 051 388689
El. paštas: regulatorycorporate@alfasigma.com

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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: +39051 6489602
regulatorycorporate@alfasigma.com

Κύπρος
ISANGEN PHARMA CYPRUS LTD
Τηλ: 24-638833,
info@isangenpharma.com.cy

България, Česká republika, Danmark, Eesti, Hrvatska, Ireland, Ísland, Italia, 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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas MMMM m.-{mėnesio} mėn.

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
http://www.ema.europa.eu/

IV PRIEDAS

MOKSLINĖS IŠVADOS IR REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO (-Ų) SĄLYGŲ KEITIMO PAGRINDAS

Mokslinės išvados

Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (*CHMP*), atsižvelgdamas į Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (*PRAC*) artenimolio / piperakvino tetrafosfato periodiškai atnaujinamo (-ų) saugumo protokolo (-ų) (PASP) vertinimo ataskaitą, padarė toliau išdėstytas mokslines išvadas:

Atsižvelgiant į turimus savanoriškų pranešimų duomenis apie kepenų ląstelių pažaidą suaugusiesiems, įskaitant kai kuriais atvejais glaudų chronologinį ryšį, nepageidaujamo poveikio išnykimą nutraukus vaistinio preparato vartojimą, *PRAC* nuomone, priežastinis ryšys tarp artenimolio / piperakvino tetrafosfato vartojimo ir kepenų ląstelių pažaidos pasireiškimo yra bent pagrįstai galimas. *PRAC* padarė išvadą, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra artenimolio / piperakvino tetrafosfato, informacinius dokumentus reikia atitinkamai pakeisti.

CHMP pritaria *PRAC* mokslinėms išvadoms.

Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

CHMP, remdamasis mokslinėmis išvadomis dėl artenimolio / piperakvino tetrafosfato, laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra artenimolio / piperakvino tetrafosfato, naudos ir rizikos santykis yra nepakitęs su sąlyga, kad bus padaryti pasiūlyti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

CHMP rekomenduoja pakeisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas.