

ANNESS I
SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Eurartesim 160 mg/20 mg pilloli miksija b'rita.

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 160 mg ta' piperaquine tetraphosphate (b'hala t-tetrahydrate; PQP) u 20 mg ta' artenimol.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola).

Pillola miksija b'rita, bajda, oblunga (daqs ta' 11.5x5.5mm/hxuna 4.4mm) u mżaqqa fiż-żewġ naħat u mmarkata fuq naħa waħda bl-ittri "S" u "T".

Il-pillola tista' tinqasam f' doži ndaqs.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Eurartesim hu indikat għall-kura ta' malarja mhux ikkumplikata minhabba *Plasmodium falciparum* f'persuni adulti, fl-adolesxenti, fit-tfal u trabi ta' 6 xhur u aktar u li jiżnu 5 kg jew iżjed.

Għandha tingħata konsiderazzjoni għall-gwida uffċjali dwar l-użu kif suppost ta' prodotti mediċinali kontra l-malarja, inkluż informazzjoni dwar il-prevalenza ta' reżistenza għal artenimol/piperaquine fir-reġjun ġeografiku fejn ittiehdet l-infezzjoni (ara sezzjoni 4.4).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

Eurartesim għandu jingħata fuq perjodu ta' tlett ijiem konsekuttivi għal total ta' tliet doži li jittieħdu fl-istess ħin kuljum.

Id-dożaġġ għandu jiġi bbażat fuq il-piż tal-ġisem kif muri fit-tabella hawn taht:

Piż tal-ġisem (kg)	Doża ta' kuljum (mg)		Qawwa tal-pillola u numru ta' pilloli f'kull doża
	PQP	Artenimol	
5 sa <7	80	10	½ x 160 mg/20 mg pillola
7 sa <13	160	20	1 x 160 mg / 20 mg pillola
13 sa <24	320	40	1 x 320 mg / 40 mg pillola
24 sa <36	640	80	2 x 320 mg / 40 mg pilloli
36 sa <75	960	120	3 x 320 mg / 40 mg pilloli
> 75*	1,280	160	4 x 320 mg / 40 mg pilloli

* ara sezzjoni 5.1

Jekk pazjent jirremetti fi żmien 30 minuta minn x'hin ikun ha Eurartesim, id-doża kollha għandha terġa' tingħata; jekk pazjent jirremetti fi żmien 30-60 minuta, nofs id-doża għandha terġa' tingħata. M'għandux isir aktar minn tentattiv wiehed ta' dożaġġ mill-ġdid b'Eurartesim. Jekk il-pazjent jirremetti t-tieni doża, terapija alternattiva kontra l-malarja għandha tinbeda.

Jekk wiehed jinsa jiehu doża, din għandha tittiehed hekk kif wiehed jirrealizza li nesa jehodha, u mbagħad il-kors rakkomandat għandu jitkompla sakemm il-kors shiħ tal-kura jkun tlesta.

M'hemm l-ebda dejta dwar it-tieni kors ta' kura.

Ma jistgħux jingħataw iktar minn żewġ korsijiet ta' Eurartesim f'perjodu ta' 12-il xahar (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.3).

It-tieni kors ta' kura b'Eurartesim m'għandux jingħata fi żmien xahrejn wara l-ewwel kors minhabba l-half-life tal-eliminazzjoni twila ta' piperazine (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Popolazzjoni speċjali

Anzjani

Studji kliniċi dwar il-pilloli Eurartesim ma kienux jinkludu pazjenti li kellhom 65 sena u iżjed, u għalhekk ma tista' ssir l-ebda rakkomandazzjoni dwar id-dożaġġ. Meta tiġi kkunsidrata l-possibbiltà ta' tnaqqis tal-funzjoni tal-fwied jew tal-kliwi assoċjat mal-età, kif ukoll potenzjal għal disturbi tal-qalb (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4), għandu jkun hemm kawtela meta tagħti l-prodott lil persuni anzjani.

Indeboliment tal-Fwied u tal-Kliwi

Eurartesim ma ġiex evalwat f'persuni b'insuffiċjenza moderata jew severa tal-kliwi jew tal-fwied. Għalhekk, il-kawtela hi rakkomandata meta wiehed jagħti Eurartesim lil dawn il-pazjenti (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u effikaċja ta' Eurartesim fit-trabi minn età ta' inqas minn 6 xhur u fi tfal li jiżnu inqas minn 5 kg ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda data disponibbli f'dawn is-subsets pedjatriċi.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Eurartesim għandu jittiehed oralment bl-ilma u mingħajr l-ikel.
Kull doża għandha tittiehed mhux inqas minn 3 sigħat wara l-aħħar ikla.
L-ebda ikel m'għandu jittiehed sa 3 sigħat wara kull doża.

Għal pazjenti li ma jkunux kapaċi jibilgħu l-pilloli, bħal trabi u tfal żgħar, Eurartesim jista' jitfarrak u jithallat mal-ilma. It-tahlita għandha tintuża immedjatament wara l-preparazzjoni.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanzi attivi jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.
- Malarja severa skont id-definizzjoni tal-WHO.
- Storja medika fil-familja ta' mewt għal għarrieda jew ta' titwil kongenitali tal-intervall QTc.
- Titwil kongenitali magħruf tal-intervall tal-QTc jew kwalunkwe kundizzjoni klinika magħrufa li ttawwal l-intervall QTc.
- Storja medika ta' aritmiji kardijaċi sintomatiċi jew bi bradikardija klinikament rilevanti.
- Kwalunkwe kundizzjonijiet kardijaċi li jippreddisponu għal aritmija bħal pressjoni għolja severa, ipertrofija ventrikulari tax-xellug (li tinkludi kardjomijopatiya ipertrofika) jew insuffiċjenza kardijaka kongestiva akkompanjata minn tnaqqis fil-porzjon ta' tfigh 'il barra mill-ventrikulu tax-xellug.
- Disturbi fl-elettroliti, partikularment ipokalemija, ipokalcemija jew ipomanjesemija.
- It-tehid ta' prodotti mediċinali li hu magħruf li jtawlu l-intervall QTc. Dawn jinkludu (izda mhumiex limitati għal):
 - Antiarritimiċi (eż. amiodarone, disopyramide, dofetilide, ibutilide, procainamide, quinidine, hydroquinidine, sotalol).
 - Newroleptiċi (eż. phenothiazines, sertindole, sultopride, chlorpromazine, haloperidol, mesoridazine, pimozide, jew thioridazine), prodotti mediċinali antidipressivi.
 - Ċerti prodotti mediċinali kontra l-mikrobi li jinkludu xi prodotti mediċinali tal-klassijiet li ġejjin:
 - macrolides (eż. erythromycin, clarithromycin),
 - fluoroquinolones (eż. moxifloxacin, sparfloxacin),
 - imidazole u triazole t-tnejn huma prodotti mediċinali antifungali
 - u wkoll pentamidine u saquinavir.
 - Ċerti antistamini mhux sedattivi (eż. terfenadine, astemizole, mizolastine).
 - Cisapride, droperidol, domperidone, bepridil, diphemanil, probucol, levomethadyl, methadone, vinca alkaloids, arsenic trioxide.
- Kura riċenti bi prodotti mediċinali li huma magħrufa li jtawlu l-intervall tal-QTc li jistgħu jkunu għadhom jiċċirkolaw fil-ħin li jinbeda Eurartesim (eż. mefloquine, halofantrine, lumefantrine, chloroquine, quinine u prodotti mediċinali oħra kontra l-malarja), u billi wiehed jikkunsidra l-half-life tal-eliminazzjoni tagħhom.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Eurartesim m'għandux jintuża għall-kura ta' malarja severa minhabba falciparum (ara sezzjoni 4.3) u, minhabba dejta insuffiċjenti, m'għandux jintuża għall-kura ta' malarja minhabba *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae* jew *Plasmodium ovale*.

Wiehed għandu jżomm f'moħħu l-half-life twila ta' piperazine (madwar 22 jum) f'każ li tinbeda medicina oħra kontra l-malarja mhux ikkumplikata minhabba li l-kura ma tkunx hadmet jew minhabba infezzjoni ġdida bil-malarja (ara hawn taht u sezzjonijiet 4.3 u 4.5).

Piperaquine hu inibitur ħafif ta' CYP3A4. Il-kawtela hi rakkomandata meta Eurartesim jingħata flimkien ma' prodotti mediċinali li juru ritmi varjabbli ta' inibizzjoni, induzzjoni jew kompetizzjoni għal CYP3A4, għax l-effetti terapewtiċi u/jew tossiċi ta' xi wħud mill-prodotti mediċinali mogħtija flimkien jistgħu jinbidlu.

Piperaquine hu wkoll sottostrat ta' CYP3A4. Żieda moderata fil-konċentrazzjonijiet ta' piperaquine fil-plażma (< darbtejn) ġiet osservata meta ngħata ma' inibituri qawwija ta' CYP3A4, li rriżultat f'aggravament potenzjali tal-effett fuq it-titwil tal-QTc (ara sezzjoni 4.5).

L-esponiment għal piperaquine jista' jiżdied ukoll meta jingħata ma' inibituri ħfief sa moderati ta' CYP3A4 (eż. kontraċettivi orali). Għalhekk, għandu jkun hemm kawtela meta Eurartesim jingħata flimkien ma' kwalunkwe inibitur ta' CYP3A4, u għandu jiġi kkunsidrat monitoraġġ permezz ta' ECG.

Minħabba n-nuqqas ta' dejta PK dwar dożi multipli għal piperaquine, l-ġhoti ta' kwalunkwe inibituri qawwija ta' CYP3A4 għandu jiġi skoraġġit wara li jibda jingħata (i.e. l-ewwel doża) Eurartesim (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.2).

Eurartesim m'għandux jintuża waqt l-ewwel trimestru tat-tqala f'sitwazzjonijiet fejn mediċini oħrajn adattati u effettivi kontra l-malarja jkunu disponibbli (ara sezzjoni 4.6).

Fl-assenza ta' dejta minn studji dwar il-karċinogeneċità, u minħabba n-nuqqas ta' esperjenza klinika b'korsijiet ripetuti ta' kura fil-bnedmin, m'għandhomx jingħataw iktar minn żewġ korsijiet ta' Eurartesim f'perjodu ta' 12-il xahar (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.3).

Effetti fuq ir-ripolarizzazzjoni kardijaka

Fil-provi kliniċi b'Eurartesim, inkisbu ECGs limitati matul il-kura. Dawn urew li titwil tal-QTc seħħ b'mod aktar frekwenti u fi grad akbar b'rabta mat-terapija b'Eurartesim milli mal-komparaturi (ara sezzjoni 5.1 għad-dettalji tal-komparaturi). Analizi ta' każijiet kardijaċi avversi fil-provi kliniċi wriet li dawn kienu rrapportati aktar b'mod frekwenti f'pazjenti kkurati b'Eurartesim milli f'dawk ikkurati b'komparaturi kontra l-malarja (ara sezzjoni 4.8). Qabel it-tielet doża ta' Eurartesim, f'wieħed miż-żewġ studji ta' Fażi III, ġie rrapportat li 3/767 pazjent (0.4%) kellhom valur ta' QTcF ta' >500 ms kontra xejn fil-grupp komparatur.

Il-potenzjal għal Eurartesim li jtawwal l-intervall QTc ġie mistħarregħ fi gruppi paralleli ta' voluntiera b'saħħithom li ħadu kull doża ma' ikel b'ammont għoli (~1000 Kcal) jew baxx (~400 Kcal) ta' xaham/kaloriji jew f'kundizzjonijiet ta' stat sajjem. Meta mqabbel mal-placebo, iż-żidiet medji massimi fil-QTcF f'Jum 3 tad-dożaġġ b'Eurartesim kienu 45.2, 35.5 u 21.0 msek, taħt kundizzjonijiet tad-dożaġġ rispettivi. It-titwil fil-QTcF osservat f'kundizzjonijiet ta' stat sajjem dam bejn 4 u 11-il siegħa wara li l-aħħar doża ngħatat f'Jum 3. Il-medja tat-titwil fil-QTcF meta mqabbla mal-placebo naqset għal 11.8 msek wara 24 siegħa u għal 7.5 msek wara 48 siegħa. L-ebda individwu b'saħħtu li ngħata d-dożaġġ f'kundizzjonijiet ta' stat sajjem ma wera QTcF ta' aktar minn 480 msek, jew zieda fuq il-linja bażi ta' aktar minn 60 msek. In-numru ta' individwi bi QTcF ta' iktar minn 480 msek wara dożaġġ ma' ikel b'ammont baxx ta' xaham kien ta' 3/64, filwaqt li 10/64 kellhom valuri tal-QTcF fuq dan il-limitu wara d-dożaġġ ma' ikel b'ammont għoli ta' xaham. L-ebda individwu ma kellu valur ta' QTcF akbar minn 500 msek fi kwalunkwe minn dawn il-kundizzjonijiet ta' dożaġġ.

Għandu jinkiseb ECG kemm jista' jkun malajr matul il-kura b'Eurartesim u monitoraġġ b'ECG għandu jiġi applikat f'pazjenti li jista' jkollhom riskju oġġla li jiżviluppaw aritmija b'rabta ma' titwil tal-QTc (ara hawn taħt).

Meta jkun klinikament adattat, wieħed għandu jikkunsidra li jikseb ECG mill-pazjenti kollha qabel tittiehed l-aħħar mit-tliet dożi ta' kuljum u madwar 4-6 sigħat wara l-aħħar doża, għax ir-riskju ta' titwil tal-intervall tal-QTc jista' jkun l-akbar matul dan il-perjodu (ara sezzjoni 5.2). Intervalli tal-QTc ta' iktar minn 500 ms huma assoċjati ma' riskju notevoli għal takiarritmiji ventrikulari li potenzjalment jistgħu jkunu ta' periklu għall-ħajja. Għalhekk, monitoraġġ bl-ECG matul l-

24-48 siegħa ta' wara għandu jiġi applikat għal pazjenti li jinstab li għandhom titwil sa dan il-grad. Dawn il-pazjenti m'għandhomx jirċievu doża oħra ta' Eurartesim u għandha tinbeda terapija alternattiva kontra l-malarja.

Meta mqabbla ma' rġiel adulti, pazjenti nisa u pazjenti anzjani għandhom intervalli tal-QTc itwal. Għalhekk, jistgħu jkunu iktar sensittivi għall-effetti ta' mediċini li jtaqlu l-QTc bħal Eurartesim, u għalhekk kawtela speċjali hi meħtieġa.

Anemija Emolitika Tardjata

Anemija emolitika tardjata ġiet osservata sa xahar wara l-użu ta' artesunate ġol-vini u trattament ikkombinat ibbażat fuq artemisinin mill-ħalq (ACT, artemisinin-based combination treatment) inkluż Eurartesim, xi kultant severa biżżejjed li tkun teħtieġ trasfużjoni. Il-fatturi tar-riskju jistgħu jinkludu età żgħira (tfal b'età ta' inqas minn 5 snin) u trattament preċedenti b'artesunate ġol-vini.

Il-pazjenti u dawk li jieħdu ħsiebhom għandhom jiġu avżati jkun viġilanti għal sinjali u sintomi ta' emolisi bħal sfurija, suffejra, awrina b'kulur skur, deni, gheja, qtugħ ta' nifs, sturdament u konfużjoni.

Barra minn hekk, peress li subset ta' pazjenti b'anemija emolitika tardjata wara l-ġhoti ta' Eurartesim juri evidenza ta' anemija emolitika awtoimmuni, għandu jiġi kkunsidrat test dirett ta' kontra l-globulina sabiex jiġi ddeterminat jekk it-terapija, eż. bil-kortikosteroidi, hijiex neċessarja.

Popolazzjoni pedjatrika

Hi rakkomandata kawtela speċjali fi tfal żgħar meta jirremettu, għax x'aktarx li se jiżviluppaw disturbi fl-elettroliti. Dawn jistgħu jżidu l-effett ta' Eurartesim li jtaqlu l-QTc (ara sezzjoni 4.3).

Indeboliment tal-fwied u tal-kliewi

Eurartesim ma ġiex evalwat f'pazjenti b'insuffiċjenza moderata jew severa tal-kliewi jew tal-fwied (ara sezzjoni 4.2). Minħabba l-potenzjal li jseħħu konċentrazzjonijiet oġġla ta' piperazine fil-plażma, il-kawtela hi rakkomandata jekk Eurartesim jingħata lil pazjenti bis-suffejra u/jew b'insuffiċjenza moderata jew severa tal-kliewi jew tal-fwied, u hu rakkomandat li jsir monitoraġġ bl-ECG u tal-livell tal-potassium fid-demem.

Reżistenza ġeografika għall-mediċina

Il-mudelli tar-reżistenza għall-mediċina ta' *P. falciparum* jistgħu jvarjaw ġeografikament. Ġiet irrapportata reżistenza miżjuda f'*P. falciparum* kontra artemisinins u/jew piperazine, l-iżjed fix-Xlokk tal-Asja. F'każ ta' infezzjonijiet ikkonfermati jew issuspettati ta' malarja li jerġgħu lura wara trattament b'artemol/piperazine, il-pazjenti għandhom jingħataw trattament b'mediċina antimalarjali differenti.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Eurartesim hu kontraindikata f'pazjenti li jkunu diġà qed jieħdu prodotti mediċinali oħrajn li huma magħrufa li jtaqlu l-intervall tal-QTc minħabba r-riskju ta' interazzjoni farmakodinamika li twassal għal effett addittiv fuq l-intervall tal-QTc (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

Twettagħ numru limitat ta' studji dwar l-interazzjoni farmaċewtika ta' Eurartesim f'individwi adulti b'saħħithom. Għalhekk, l-evalwazzjoni tal-potenzjal li jseħħu interazzjonijiet ta' mediċina fuq oħra hi bbażata fuq studji jew *in vivo* jew *in vitro*.

L-effett ta' Eurartesim fuq prodotti mediċinali li jingħataw fl-istess hin

Piperazine jiġi mmetabolizzat minn, u hu wkoll inibitur ta' CYP3A4. L-ġhoti fl-istess hin ta' Eurartesim orali ma' 7.5 mg midazolam orali, test b'sottostrat ta' CYP3A4, wassal għal żieda modesta ($\leq$ darbtejn) fl-esponiment għal midazolam u l-metaboliti tiegħu f'individwi adulti b'saħħithom. Dan l-effett inibitorju ma kienx għadu evidenti ġimgha wara l-aħħar ġhoti ta' Eurartesim. Għalhekk, għandha tingħata attenzjoni partikulari meta prodotti mediċinali li għandhom indiċi terapewtiku dejjaq (eż. prodotti mediċinali antiretrovirali u cyclosporine) jingħataw flimkien ma' Eurartesim.

Minn dejta *in vitro*, piperazine jgħaddi minn livell baxx ta' metabolizmu minn CYP2C19 u hu wkoll inibitur ta' din l-enzima. Hemm il-potenzjal li titnaqqas ir-rata ta' metabolizmu ta' substrati oħrajn ta' din l-enzima, bħal omeprazole, b'zieda konsegwenti tal-konċentrazzjoni fil-plażma tagħhom, u għalhekk tat-tossicità tagħhom.

Piperazine għandu l-potenzjal li jżid ir-rata ta' metabolizmu għal substrati ta' CYP2E1 li tirriżulta fi tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' substrati bħal paracetamol jew theophylline, u l-gassijiet anestetici enflurane, halothane u isoflurane. Il-konsegwenza ewlenija ta' din l-interazzjoni tista' tkun tnaqqis tal-effikaċja tal-prodotti mediċinali li jingħataw flimkien.

L-għoti ta' artenimol jista' jirriżulta fi tnaqqis żgħir fl-attività ta' CYP1A2. Għalhekk, il-kawtela hi rakkomandata meta Eurartesim jingħata fl-istess hin ma' prodotti mediċinali li jiġu mmetabolizzati minn din l-enzima u li għandhom indiċi terapewtiku dejjaq, bħal theophylline. Kwalunkwe effetti mhumiex mistennija li jippersistu għal aktar minn 24 siegħa wara l-aħħar tehid ta' artenimol.

Effetti ta' prodotti mediċinali mogħtija fl-istess hin fuq Eurartesim

Piperazine jiġi mmetabolizzat minn CYP3A4 *in vitro*. L-għoti fl-istess hin ta' doża orali waħda ta' clarithromycin orali, (test b'impeditur qawwi ta' CYP3A4), b'doża orali waħda ta' Eurartesim wassal għal zieda modesta ($\leq$ darbtejn) fl-esponiment ta' piperazine f'individwi adulti b'saħħithom. Din iż-żieda fl-esponiment għall-kombinazzjoni antimalarjali tista' tirriżulta f'aggravament tal-effett fuq il-QTc (ara sezzjoni 4.4). Għalhekk, kawtela partikulari hi meħtieġa jekk Eurartesim jingħata lil pazjenti li jkunu qed jieħdu inibituri potenti ta' CYP3A4 (eż. xi inibituri tal-HIV-protease [atazanavir, darunavir, indinavir, lopinavir, ritonavir], jew verapamil), u monitoraġġ tal-ECG għandu jiġi kkunsidrat minhabba r-riskju ta' konċentrazzjonijiet ogħla ta' piperazine fil-plażma (ara sezzjoni 4.4).

Prodotti mediċinali li jinduċu l-enzimi bħal rifampicin, carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, St John's Wort (*Hypericum perforatum*), x'aktarx li se jwasslu għal tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet ta' piperazine fil-plażma. Il-konċentrazzjoni ta' artenimol tista' wkoll titnaqqas.

Meta mogħti flimkien ma' efavirenz, il-konċentrazzjoni fil-plażma ta' piperazine tnaqqset bi 43%. Konċentrazzjonijiet imnaqqsin fil-plażma ta' piperazine u/jew artenimol jistgħu jwasslu għal insuffiċjenza terapewtika. Għalhekk, il-kura fl-istess hin bi prodotti mediċinali bħal dawn mhijiex rakkommandata.

Popolazzjoni pedjatrika

Studji dwar l-interazzjonijiet bejn mediċina u oħra saru biss fl-adulti. Il-grad ta' interazzjonijiet fil-popolazzjoni pedjatrika mhuwiex magħruf. L-interazzjonijiet imsemmija hawn fuq għall-adulti u t-twissijiet f'sezzjoni 4.4 għandhom jiġu kkunsidrati għall-popolazzjoni pedjatrika.

Kontraċettivi orali

Meta ngħata lil nisa b'saħħithom, Eurartesim eżerċita biss effett minimu fuq kura b'kombinazzjoni ta' kontraċettivi orali ta' estrogen/proġestini, li żiedet ir-rata ta' assorbiment ta' ethynilestradiol (espressa permezz tal-medja ġeometrika tas- C_{max}) b'madwar 28%, iżda ma bidilx b'mod sinifikanti l-esponiment għal ethynilestradiol u levonorgestrel, u ma influwenzax l-attività ta' kontraċezzjoni kif muri mill-konċentrazzjonijiet simili fil-plażma tal-ormon li jstimula l-follikuli (FSH), l-ormon luteinizing (LH) u progesterone, osservati wara l-kura b'kontraċettivi orali bi jew mingħajr l-għoti fl-istess hin ta' Eurartesim.

Interazzjoni mal-ikel

L-assorbiment ta' piperazine jiżdied fil-preżenza ta' ikel li jkun fih ix-xaħam (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2), li jista' jżid l-effett tiegħu fuq l-intervall QTc. Għalhekk, Eurartesim għandu jittiehed mal-ilma biss kif deskritt f'sezzjoni 4.2. Eurartesim m'għandux jittiehed mal-meraġ tal-grejpfrut għax dan x'aktarx li jwassal għal zieda fil-konċentrazzjonijiet ta' piperazine fil-plażma.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Hemm biss ammont limitat (n=3) ta' dejta dwar l-użu ta' artenimol/piperaquine matul l-ewwel trimestru tat-tqala.

Ibbażat fuq dejta miksuba mill-annimali, Eurartesim hu ssuspettat li jikkawża difetti serji tat-twelid meta jinghata matul l-ewwel trimestru tat-tqala (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.3). Studji dwar ir-riproduzzjoni b'derivattivi ta' artemisinin urew potenzjal teratoġeniku b'zieda fir-riskju fil-perjodu bikri tat-tqala (ara sezzjoni 5.3). Piperaquine ma kienx teratoġeniku fil-firien jew fil-fniek.

Għalhekk, Eurartesim m'għandux jintuża matul l-ewwel trimestru tat-tqala f'sitwazzjonijiet fejn mediċini oħrajn adattati u effettivi kontra l-malarja jkunu disponibbli (ara sezzjoni 4.4).

Ammont kbir ta' dejta (riżultati minn aktar minn 3000 tqala espota) dwar l-użu ta' artenimol/piperaquine waqt it-tieni u t-tielet trimestru juri li m'hemm l-ebda effetti tossiċi fil-fetu. Fi studji ta' qabel u wara t-twelid fil-firien, piperaquine kien assoċjat ma' kumplikazzjonijiet waqt il-ħlas. Madankollu, ma kien hemm l-ebda dewmien fl-iżvilupp tal-frieh wara l-espożizzjoni in utero jew permezz tal-ħalib (ara sezzjoni 5.3).

B'konsegwenza, jekk Eurartesim ikun aktar adattat għal mara tqila minn terapiji ta' kombinazzjoni oħra bbażati fuq artemisinin li għalihom hemm aktar esperjenza mill-użu (jew sulfadoxine–pyrimethamine), Eurartesim jista' jintuża fit-tieni u fit-tielet trimestru.

Treddigh

Dejta mill-annimali tissuggerixxi l-eliminazzjoni ta' piperaquine fil-ħalib tas-sider tal-bniedem iżda l-ebda dejta mhi disponibbli fil-bnedmin. Nisa li jkunu qed jiehdu Eurartesim m'għandhomx ireddgħu waqt il-kura tagħhom.

Fertilità

M'hemm l-ebda dejta speċifika relatata mal-effetti ta' piperaquine fuq il-fertilità, madankollu, l-ebda effetti avversi ma kienu rrapportati matul użu kliniku. Flimkien ma' dan, dejta miksuba fi studji fuq l-annimali turi evidenza li l-fertilità mhijiex affettwata minn artenimol kemm fin-nisa kif ukoll fl-irġiel.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Dejta dwar avvenimenti avversi miġbura fi provi kliniċi tissuggerixxi li Eurartesim m'għandu l-ebda effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni ġaladarba l-pazjent ikun rkupra mill-infezzjoni akuta.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Is-sigurtà ta' Eurartesim ġiet evalwata f'żewġ studji open-label ta' fażi III li kienu jinvolvu 1,239 pazjent pedjatriku li kellhom sa 18-il sena u 566 pazjent adult li kellhom >18 sena kkurati b'Eurartesim.

Fi prova li fiha l-parteciċipanti ntgħażlu b'mod każwali, li fihom 767 persuna adulta u tfal li kellhom malarja mhux ikkumplikata minhabba *P. falciparum*, kienu esposti għal Eurartesim, 25% tal-individwi kienu ġġudikati li kellhom reazzjoni avversa tal-mediċina (ADR). L-ebda tip wiehed ta' ADR ma sehhet f'incidenza ta' $\geq 5\%$. Ir-reazzjonijiet avversi l-iktar frekwenti li kienu osservati f'incidenza ta' $\geq 1.0\%$ kienu: Uġiġh ta' Ras (3.9%), Titwil fil-QTc fl-elettrokardjogram (3.4%), Infezzjoni b'*P. falciparum* (3.0%), Anemija (2.8%), Esinofilja (1.7%), Tnaqqis fl-emoglobina (1.7%), Takikardija tas-sinus (1.7%), Astenja (1.6%), [tnaqqis] fl-ematokrit (1.6%), Deni (1.5%), Tnaqqis fl-Għadd taċ-Ċelluli tad-Demm Ħomor (1.4%). Total ta' 6 (0.8%) tal-individwi kellhom reazzjonijiet avversi serji fl-istudju.

Fit-tieni prova, li fiha l-parteciċipanti ntgħażlu b'mod każwali, 1,038 tifel u tifla li kellhom bejn 6 xhur u 5 snin kienu esposti għal Eurartesim u 71% kienu ġġudikati li kellhom ADR. L-ADRs li ġejjin kienu osservati f'incidenza ta' $\geq 5.0\%$: Sogħla (32%), Deni (22.4%), Influenza (16.0%), infezzjoni

b'*P. falciparum* (14.1%), Dijarea (9.4%), Rimettar (5.5%) u Anoreksja (5.2%). Total ta' 15 (1.5%) tal-individwi kellhom ADRs serji fl-istudju.

Listat tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Fit-tabelli t'hawn taht, ir-reazzjonijiet avversi tal-medicina huma elenkati taht il-klassi tal-organi tas-sistema (SOC) u kklassifikati skont intestaturi ta' frekwenza. F'kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma pprezentati f'sekwenza ta' serjeta' dejjem tonqos, bl-użu tal-konvenzjoni li ġejja: Komuni hafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$), rari hafna ($< 1/10,000$), mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli). It-tabella f'din is-sezzjoni hi għal pazjenti adulti biss. Tabella li tikkorrispondi għal pazjenti pedjatriċi tinsab fis-sezzjoni speċifika hawn taht.

Frekwenza ta' ADRs f'pazjenti adulti li pparteċipaw fi studji kliniċi b'Eurartesim u *data* ta' wara t-tqegħid fis-suq:

SOC (System Organ Class – Sistema tal-Klassifika tal-Organu)	Komuni Hafna	Komuni	Mhux komuni	Mhux magħruf
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet		Infezzjoni b' <i>P. falciparum</i>	Infezzjoni tal-apparat respiratorju Influwenza	
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika		Anemija		Anemija emolitika awtoimmuni Anemija emolitika ttardjata
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni			Anoreksja	
Disturbi fis-sistema nervuża		Ugħigh ta' ras	Konvulżjoni Sturdament	
Disturbi fil-qalb		QTc imtawwal Takikardija	Disturbi fil-konduzzjoni tal-qalb Arritmiji tas-sinus Bradikardija	
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali			Sogħla	
Disturbi gastro-intestinali			Rimettar Dijarea Nawseja Ugħigh addominali	
Disturbi fil-fwied u fil-marrara			Epatite Korriment epatoċellulari Epatomegalija Testijiet tal-funzjoni tal-fwied b'riżultati mhux normali	
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda			Ħakk	
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi			Artralġja Mijalġja	
Disturbi generali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata		Astenja Deni		

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Ir-reazzjonijiet avversi tal-medicina osservati għal Euratesim kienu ġeneralment ħfief fis-severità tagħhom, u l-maġġoranza ma kinux serji. Reazzjonijiet bħal sogħla, deni, uġiġh ta' ras, infezzjoni b'*P. falciparum*, anemija, astenja, anoreksja u t-tibdil osservat fil-parametri taċ-ċelluli tad-demm huma konsistenti ma' dak mistenni f'pazjenti b'malarja akuta. L-effett fuq it-titwil tal-intervall tal-QTc kien osservat f'Jum 2 u kien fieg sa Jum 7 (fil-punt ta' żmien li jkun imiss li fih kienu saru l-ECGs).

Popolazzjoni pedjatrika

Deskrizzjoni tabulari fil-qosor tal-frekwenza tar-reazzjonijiet avversi tal-medicina f'pazjenti pedjatriki qed tingħata hawn taħt. Il-maġġoranza tal-esperjenza pedjatrika nkisbet minn tfaġġ Afrikani li kellhom bejn 6 xhur u 5 snin.

Frekwenza ta' reazzjonijiet avversi tal-medicina f'pazjenti pedjatriki li kienu qed jipparteċipaw fi studji kliniċi b'Euratesim u *data* ta' wara t-tqegħid fis-suq:

SOC - (System Organ Class – Sistema tal-Klassifika tal-Organ)	Komuni Hafna	Komuni	Mhux komuni	Mhux magħruf
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Influwenza Infezzjoni b' <i>P. falciparum</i>	Infezzjoni tal-apparat respiratorju Infezzjoni fil-widnejn		
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika		Tromboċitopenija Lewkopenija/ newtopenija Lewkoċitozi mhux ikklassifikata x'imkien ieħor Anemija	Tromboċitemija Splenomegalija Limfadenopatija Ipokromasija	Anemija emolitika awtoimmuni Anemija emolitika ttardjata
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni		Anoreksja		
Disturbi fis-sistema nervuża			Konvulżjoni Uġiġh ta' ras	
Disturbi fl-għajnejn		Konguntivite		
Disturbi fil-qalb		Titwil fil-QT/QTc Rata irregolari ta' taħbit tal-qalb	Disturbi fil-konduzzjoni kardijaka Thaxwix kardijaku	
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Sogħla		Ħruġ ta' likwidu mill-imnieher Tinfaraġ	
Disturbi gastro-intestinali		Rimettar Dijarea Uġiġh addominali	Stomatite Nawseja	
Disturbi fil-fwied u fil-marrara			Epatite Epatomegalija Testijiet tal-funzjoni tal-fwied b'riżultati mhux normali Suffeġra	

SOC - (System Organ Class – Sistema tal-Klassifika tal-Organi)	Komuni Hafna	Komuni	Mhux komuni	Mhux maghruf
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda		Dermatite Raxx	Akantozi Ħakk	
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi			Artralġja	
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn ta' mnejn jingħata	Deni	Astenja		

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' Appendiċi V.

4.9 Doża eċċessiva

Fil-provi kliniċi, disa' pazjenti rċievew id-doppju tad-doża kumulattiva ta' Eurartesim. Il-profil tas-sigurtà ta' dawn il-pazjenti ma kienx differenti minn dak ta' pazjenti li jirċievu d-doża rakkomandata bl-ebda pazjent li rrapporta SAEs (Każijiet Avversi Severi).

F'każijiet ta' doża eċċessiva ssuspettata, terapija sintomatika u ta' support għandha tingħata skont il-bżonn, li tinkludi monitoraġġ bl-ECG minhabba l-possibbiltà tat-titwil tal-intervall tal-QTc (ara sezzjoni 4.4).

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Antiprotozoali, mediċini kontra l-malarja, artemisinin u derivati, kombinazzjonijiet, Kodiċi ATC: P01BF05

Effetti farmakodinamiċi

Artenimol hu kapaċi jilhaq konċentrazzjonijiet għoljin fl-eritrociti bil-parassiti. Hu maħsub li l-pont ta' endoperoxide tiegħu hu essenzjali għall-attività tiegħu kontra l-malarja, u jikkawża ħsara lil free-radicals lis-sistemi tal-membrani tal-parassiti li jinkludu:

- Inibizzjoni ta' *falciparum* reticulum calcium ATPase sarkoplażmiku-endoplażmiku.
- Interferenza fit-trasport tal-elettroni mitokondrijali.
- Interferenza fil-proteini tat-trasport tal-parassiti.
- Interruzzjoni tal-funzjoni mitokondrijali tal-parassiti.

Il-mekkaniżmu eżatt tal-azzjoni ta' piperazine mhuwiex magħruf, iżda x'aktarx li hu l-istess bħal dak ta' chloroquine, analoġu bi struttura simili. Chloroquine jeħel ma' eme tossiku (miskub mill-emoglobina tal-pazjent) fil-parassita tal-malarja, u jimpedixxi d-ditossifikazzjoni tiegħu permezz ta' pass ta' polimerizzazzjoni.

Piperazine hu bisquinoline u din il-klassi wriet attività tajba kontra l-malarja kontra razez ta' *Plasmodium in vitro* reżistenti għal chloroquine. L-istruttura goffa ta' bisquinolone tista' tkun importanti għall-attività kontra razez reżistenti għal chloroquine u tista' tagħxi permezz tal-mekkaniżmi li ġejjin:

- Inibizzjoni tat-trasportaturi li jagħmlu l-effluss ta' chloroquine mill-vacuole tal-ikel tal-parassiti

- Inibizzjoni tal-passaġġ tad-diġestjoni tal-eme fil-vacuole tal-ikel tal-parassiti.

Giet irrappurtata rezistenza għal piperazine (meta jingħata wahdu).

L-effikaċja u s-sigurtà ta' Eurartesim ġew evalwati f'żewġ provi kliniċi kbar open-label li fihom il-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali:

Studju DM040010 twettaq fuq pazjenti adulti u pedjatriċi Asjatiċi b'malarja mhux ikkumplikata minhabba *P. falciparum*. Il-kura b'Eurartesim tqabblet ma' Artesunate + Mefloquine (AS + MQ). Il-punt aħħari primarju kien ir-rata ta' kura kkoreġuta għal PCR f'Jum 63.

Studju DM040011 twettaq fuq pazjenti pedjatriċi Afrikani b'malarja mhux ikkumplikata minhabba *P. falciparum*. Il-kura b'Eurartesim tqabblet ma' Artemeter + Lumefantrine (A + L). Il-punt aħħari primarju kien rata ta' kura kkoreġuta għal PCR f'Jum 28.

Ir-riżultati għall-punt aħħari primarju fil-popolazzjonijiet modified intent to treat (m-ITT) (definiti bħala l-pazjenti kollha li ntgħażlu b'mod każwali li rievew mill-inqas doża waħda tal-kura tal-istudju, bl-esklużjoni ta' daww il-pazjenti li ntilfu fil-follow-up għal raġunijiet mhux magħrufa) kienu kif ġej:

Studju	Rata ta' kura kkoreġuta għal PCR (m-ITT)			
	Eurartesim	AS + MQ	A + L	95% two-sided CI fuq id-differenza tal-kura (Eurartesim - Komparatur); valur p
DM040010 (n=1087)	97.0%	95.3%	-	(-0.84, 4.19)%; p=0.161
DM040011 (n=1524)	92.7%	-	94.8%	(-4.59, 0.45)%; p=0.128

F'kull każ, ir-riżultati kkonfermaw li Eurartesim ma kienx inferjuri għall-prodott mediċinali komparatur. Fiż-żewġ studji, ir-rata reali ta' falliment tal-kura kienet taħt il-limitu ta' 5% tal-effikaċja stabbilita mill-WHO.

Rati ta' kura kkoreġuti għal PCR speċifiċi għall-età fil-popolazzjonijiet m-ITT huma tabulati hawn taħt għall-istudji Asjatiċi u Afrikani, rispettivament:

Studju	Rata ta' kura kkoreġuta għal PCR (m-ITT)			
	Eurartesim	AS + MQ	A + L	95% two-sided CI fuq id-differenza tal-kura (Eurartesim - Komparatur); valur p
DM040010 (n=1087)				
≤5 snin	100.0%	100.0%	-	-
>5 sa ≤12-il sena	98.2%	96.5%	-	(-3.67, 7.09)%; 0.605
>12 sa ≤18-il sena	97.3%	100.0%	-	(-6.40, 0.99)%; 1.000
>18 sa ≤64 sena	96.6%	94.4%	-	(-0.98, 5.30)%; 0.146
DM040011 (n=1524)				
≤sena	91.5%	-	98.5%	(-12.66, -1.32)% ⁽¹⁾ ; 0.064
>sena sa ≤sentejn	92.6%	-	94.6%	(-6.76, 2.63)%; 0.413
>sentejn sa ≤5 snin	93.0%	-	94.0%	(-4.41, 2.47)%; 0.590

⁽¹⁾ Dan is-CI hu asintomatiku għax is-CI preċiż tiegħu ma setgħax jiġi kkalkulat

Fir-Registru Ewropew dwar is-Sigurtà, 25 pazjent li jiżnu ≥ 100 kg (firxa ta' 100 - 121 kg) kienu ttrattati b'4 pilloli ta' 320/40 mg PQP/artenimol għal 3 ijiem. Tnejn u għoxrin minn dawn il-pazjenti ntwerew li ma kellhomx parassiti fl-aħħar analiżi mikroskopika li saret fuq kampjun tad-demm; tliet pazjenti ma lestewx l-analiżi tad-demm parasitoloġika. Il-pazjenti kollha ġew imfejqa klinikament.

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Il-profilu farmakokinetiku ta' artenimol u piperazine ġew investigati f' mudelli ta' annimali u f' popolazzjonijiet differenti ta' bnedmin (voluntiera b'saħħithom, pazjenti adulti u pazjenti pedjatriċi).

Assorbiment

Artenimol jiġi assorbit malajr ħafna. It- T_{max} hu ta' madwar minn siegħa sa sagħtejn wara doża waħda jew multipla. Fil-pazjenti, il-medja tas- C_{max} (CV%) u tal- AUC_{INF} ta' artenimol (osservati wara l-ewwel doża ta' Eurartesim) kienu 752 (47%) ng/ml u 2,002 (45%) ng/ml*h, rispettivament.

Il-bijodisponibilità ta' artenimol tidher li hi oġġla f' pazjenti bil-malarja milli f' voluntiera b'saħħithom, possibbilment minħabba li l-malarja *per se* għandha effett fuq id-dispożizzjoni ta' artenimol. Dan jista' jirrifletti indeboliment tal-funzjoni tal-fwied assoċjat mal-malarja, li jikkawża zieda fil-bijodisponibilità ta' artenimol (tnaqqis tal-ewwel effett epatiku) mingħajr ma jaffettwa l-half-life apparenti tal-eliminazzjoni tiegħu, li hi limitata mir-rata ta' assorbiment. F' voluntiera rġiel b'saħħithom f' kundizzjonijiet ta' stat sajjem, il-medja tas- C_{max} u tal- AUC_{INF} ta' artenimol varjat bejn 180-252 ng/ml u 516-684 ng/ml*h, rispettivament.

L-espożizzjoni sistemika għal artenimol kienet ftit aktar baxxa wara l-aħħar doża ta' Eurartesim (iktar baxxa b'sa 15% minn dik wara l-ewwel doża). Instab li l-parametri farmakokinetiċi ta' artenimol kienu simili f' voluntiera b'saħħithom ta' orġini Asjatika u Kawkasa. L-espożizzjoni sistemika għal artenimol fl-aħħar jum tal-kura kienet oġġla fin-nisa minn fl-irġiel, bid-differenza li kienet fil-medda ta' 30%.

F' voluntiera b'saħħithom, l-espożizzjoni għal artenimol żdiedet bi 43% meta ngħata ma' ikla b'ammont għoli ta' xaħam/ammont għoli ta' kaloriji.

Piperazine, kompost lipofiliku ħafna, jiġi assorbit bil-mod. Fil-bnedmin, piperazine għandu T_{max} ta' madwar 5 sigħat wara l-ghoti ta' doži waħidhom u ripetuti. Fil-pazjenti, il-medja (CV%) tas- C_{max} u l- AUC_{0-24} (osservata wara l-ewwel doża ta' Eurartesim) kienu 179 (62%) ng/ml u 1,679 (47%) ng/ml*h, rispettivament. Minħabba l-eliminazzjoni tiegħu bil-mod, piperazine jakkumula fil-plażma wara doži multipli b'fattur ta' akkumulazzjoni ta' madwar 3. Instab li l-parametri farmakokinetiċi ta' piperazine kienu simili f' voluntiera b'saħħithom ta' orġini Asjatika u Kawkasa. Mill-banda l-oħra, fl-aħħar jum tal-kura b' Eurartesim, il-konċentrazzjoni massima ta' piperazine fil-plażma kienet oġġla f' voluntiera b'saħħithom nisa milli f' voluntiera b'saħħithom irġiel, bid-differenza li kienet ta' bejn 30 sa 50%.

F' voluntiera b'saħħithom, l-espożizzjoni għal piperazine żdiedet b' madwar 3 darbiet meta ngħata ma' ikla b'ammont għoli ta' xaħam/ammont għoli ta' kaloriji. Dan l-effett farmakokinetiku hu akkompanjat minn zieda fl-effett fuq it-titwil tal-intervall tal-QT. Għaldaqstant, Eurartesim għandu jingħata flimkien mal-ilma mhux inqas minn 3 sigħat wara l-aħħar ikla, u l-ebda ikel m'għandu jittiehed sa 3 sigħat wara kull doża (ara sezzjoni 4.2).

Distribuzzjoni

Kemm piperazine kif ukoll artenimol jeħlu ħafna mal-proteini tal-plażma tal-bniedem: it-twaħħil mal-proteini osservat fi studji *in vitro* kien ta' 44-93% għal artenimol u >99% għal piperazine. Flimkien ma' dan, minn dejta *in vitro* u *in vivo* fl-annimali, piperazine kif ukoll artenimol għandhom tendenza li jakkumulaw fiċ-ċelluli ħomor tad-demm.

Artenimol kien osservat li għandu volum żgħir ta' distribuzzjoni fil-bnedmin (0.8 l/kg; CV 35.5%). Il-parametri farmakokinetiċi osservati għal piperazine fil-bnedmin jindikaw li din is-sustanza attiva għandha volum kbir ta' distribuzzjoni (730 l/kg; CV 37.5%).

Bijotrasformazzjoni

Artenimol jiġi prinċipalment mibdul għal α -artenimol- β -glucuronide (α -artenimol-G). Studji li saru f' mikrosomi tal-fwied tal-bniedem urew li artenimol ġie mmetabolizzat mill-UDP-

glucuronosyltransferase (UGT1A9 u UGT2B7) għal α -artenimol-G mingħajr l-ebda metabolizmu medjat minn citokrom P450. Studji formali *in vitro* dwar l-interazzjonijiet ta' mediċina fuq oħra żvelaw li artenimol hu inibitur ta' CYP1A2, u għalhekk hemm il-potenzjal għal artenimol li jżid il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' substrati ta' CYP1A2 (ara sezzjoni 4.5).

Studji *in-vitro* dwar il-metabolizmu wrew li piperazine hu mmetabolizzat minn epatoċiti tal-bniedem (kien baqa' madwar 85% ta' piperazine wara sagħtejn ta' inkubazzjoni f'temperatura ta' 37°C). Piperazine kien prinċipalment immetabolizzat minn CYP3A4 u fi grad anqas minn CYP2C9 u CYP2C19. Instab li piperazine kien inibitur ta' CYP3A4 (b'mod li kien jiddependi fuq il-hin ukoll) u fi grad anqas ta' CYP2C19, filwaqt li stimula l-attività ta' CYP2E1.

Ma kien osservat l-ebda effett fuq il-profil tal-metaboliti ta' piperazine f'epatoċiti tal-bniedem meta piperazine kien inkubat flimkien ma' artenimol. Il-metaboliti maġġuri ta' piperazine kienu prodott magħmul minn carboxyl acid u prodott mono-N-oxidated. Fi studji fuq il-bnedmin, instab li piperazine kien inibitur ħafif tal-enzima ta' CYP3A4 filwaqt li inibituri qawwija tal-attività ta' CYP3A4 ikkawżaw inibizzjoni ħafifa tal-metabolizmu ta' piperazine (ara sezzjoni 4.5).

Eliminazzjoni

Il-half-life tal-eliminazzjoni ta' artenimol hi ta' madwar siegħa. Il-medja tat-tnehhija orali għal pazjenti adulti bil-malarja kienet ta' 1.34 l/siegħa/kg. Il-medja tat-tnehhija orali kienet ftit oġġla għal pazjenti pedjatriċi, madankollu d-differenzi kienu żgħar fil-grad tal-qawwa tagħhom (<20%). Artenimol jiġi eliminat permezz tal-metabolizmu (prinċipalment minn glukurokonjugazzjoni). Instab li t-tnehhija tiegħu kienet ftit iktar baxxa f'voluntiera b'saħħithom nisa milli f'dawk irġiel. Dejta dwar it-tnehhija ta' artenimol fil-bnedmin hi skarsa. Madankollu, hemm rapporti fil-letteratura li t-tnehhija tas-sustanza attiva mhux mibdula fl-awrina tal-bniedem u fl-ippurgar hi negligibbli għal derivati ta' artemisinin.

Il-half-life tal-eliminazzjoni ta' piperazine hi ta' madwar 22 jum għal pazjenti adulti u madwar 20 jum għal pazjenti pedjatriċi. Il-medja tat-tnehhija orali għal pazjenti adulti bil-malarja kienet ta' 2.09 l/siegħa/kg, filwaqt li f'pazjenti pedjatriċi kienet ta' 2.43 l/siegħa/kg. Minhabba l-half-life twila tal-eliminazzjoni tiegħu, piperazine jakkumula wara dożaġġ multiplu.

Studji fuq l-annimali wrew li piperazine radjutikkettat jitneħħa mir-rotta biljari, filwaqt li t-tnehhija mill-awrina hi negligibbli.

Farmakokinetika f'popolazzjonijiet speċjali ta' pazjenti

Ma saru l-ebda studji farmakokinetiċi speċifiċi f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-fwied jew tal-kliwi, jew f'persuni anzjani.

Fi studju farmakokinetiku pedjatriku u bbażat fuq ammont limitat ħafna ta' kampjuni, kienu osservati differenzi żgħar għal farmakokinetika ta' artenimol bejn il-popolazzjonijiet pedjatriċi u adulti. Il-medja tat-tnehhija (1.45 l/siegħa/kg) kienet ftit iktar mgħaġla fil-pazjenti pedjatriċi milli fil-pazjenti adulti (1.34 l/siegħa/kg), filwaqt li l-medja tal-volum tad-distribuzzjoni fil-pazjenti pedjatriċi (0.705 l/kg) kienet iktar baxxa milli f'pazjenti adulti (0.801 l/kg).

L-istess paragun wera li l-kostant tar-rata ta' assorbiment u l-half-life terminali ta' piperazine fit-tfal kienu fil-biċċa l-kbira tagħhom simili għal dawk li kienu osservati f'persuni adulti. Madankollu, it-tnehhija apparenti kienet iktar mgħaġla (1.30 kontra 1.14 l/siegħa/kg) u volum totali apparenti tad-distribuzzjoni kien iktar baxx fil-popolazzjoni pedjatrika (623 kontra 730 l/kg).

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tossiċità Ġenerali

Dejta mil-letteratura dwar it-tossiċità kronika ta' piperazine fil-klieb u fix-xadini tindika xi epatotossiċità u tnaqqis ħafif reversibbli tal-għadd totali ta' ċelluli bojod u newtrofili.

L-iktar riżultat importanti dwar is-sigurtà mhux klinika wara dożaġġ ripetut kienet l-infiltrazzjoni ta' makrofaġi b' materjal granulari basofiliku intraċitoplazmiku li hu konsistenti ma' fosfolipidosi u leżjonijiet degenerattivi f' organi u tessuti numerużi. Dawn l-effetti mhux mixtieqa dehru f' annimali f' livelli ta' esponiment simili għal-livelli ta' esponiment kliniku u b' rilevanza possibbli għall-użu kliniku. Mhuwiex magħruf jekk dawn l-effetti tossiċi humiex reversibbli.

Artenimol u piperazine ma kinux ġenotossiċi / klastoġeniċi bbażat fuq ittestjar *in vitro* u *in vivo*

Ma sarux studji dwar il-karċinogeneċità.

Artenimol ikkawża embrijoletalità u teratoġeniċità fil-firien u fil-fniek.

Piperazine ma kkawżax malformazzjoni fil-firien u fil-fniek. Fi studju dwar l-iżvilupp ta' qabel u wara t-twelid (segment III) f' firien nisa kkurati b' 80 mg/kg, xi wħud minnhom kellhom dewmien fil-ħlas, u dan ikkaġuna l-mortalità tal-frieħ. Fil-firien nisa li kellhom ħlas normali, l-iżvilupp, l-imġiba u t-tkabbir tal-frieħ li għexu kienu normali wara l-espożizzjoni *in utero* jew permezz tal-ħalib.

Ma saru l-ebda studji dwar it-tossiċità fir-riproduzzjoni bil-kombinazzjoni ta' artenimol u piperazine.

Tossiċità tas-sistema nervuża ċentrali (CNS)

Hemm potenzjal għal newrotossiċità ta' derivati ta' artemisinin fil-bniedem u fl-annimali, li hi relatata bil-qawwa mad-doża, ir-rotta u l-formulazzjonijiet tal-pro-mediċini differenti ta' artenimol. Fil-bniedem, in-newrotossiċità potenzjali ta' artenimol mogħti mill-ħalq tista' tiġi kkunsidrata li hi diffiċli ħafna li sseħħ, minħabba t-tneħħija mġaġla ta' artenimol u l-espożizzjoni qasira tiegħu (3 ijiem ta' kura għal pazjenti bil-malarja). Ma kien hemm l-ebda evidenza ta' leżjonijiet ikkaġunati minn artenimol fin-nuklei speċifiċi fil-firien jew fil-klieb, anki f' doża letali.

Tossiċità Kardjovaskulari

L-effetti fuq il-pressjoni tad-dem, u fuq it-tul ta' żmien ta' PR u QRS kienu osservati f' dozi għoljin ta' piperazine. L-iktar effett kardjaku potenzjali importanti kien marbut mal-konduzzjoni kardjaka.

Fit-test hERG, l-IC₅₀ kien ta' 0.15 µmol għal piperazine u 7.7 µmol għal artenimol. L-assoċjazzjoni ta' artenimol u piperazine ma tipproduċix inibizzjoni hERG akbar minn dik tal-komposti waħidhom.

Fototossiċità

M'hemm l-ebda tħassib dwar il-fototossiċità b' artenimol, għax ma jassorbix fil-medda ta' 290-700 nm.

Piperazine għandu massimu ta' assorbiment f' 352 nm. Billi piperazine jinsab fil-ġilda (madwar 9% f' firien mhux ippigmentati u 3% f' firien ippigmentati), reazzjonijiet fototossiċi żgħar (nefha u eritema) kienu osservati 24 siegħa wara l-kura orali fi grieden esposti għal radjazzjoni UV.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-Pillola

Pre-gelatinised starch,
Dextrin,
Hypromellose (E464),
Croscarmellose sodium,
Magnesium stearate (E572).

Kisja tar-rita

Hypromellose (E464)

Titanium dioxide (E171)

Macrogol 400

6.2 Inkompattibiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl u mill-umdità.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Il-pilloli Eurartesim huma ppakkjati f'folji tal-PVC/PVDC/aluminju li fihom 3 pilloli.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

L-ebda ħtiġijiet speċjali

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Alfasigma S.p.A

Via Ragazzi del '99, n. 5

40133 Bologna

L-Italja

Tel: +39 051 6489602

Fax: +39 051 388689

Email: regulatorycorporate@alfasigma.com

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/11/716/005

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 27 ta' Ottubru 2011

Data tal-aħħar tiġdid: 09 ta' settembru, 2016

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu/>

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Eurartesim 320 mg/40 mg pilloli miksija b'rita.

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 320 mg ta' piperaquine tetraphosphate (bħala t-tetrahydrate; PQP) u 40 mg ta' artenimol.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola).

Pillola miksija b'rita, bajda, oblunga (daqs ta' 16x8mm/ħxuna 5.5mm) u mżaqqa fiż-żewġ naħat u mmarkata fuq naħa waħda b'żewġ ittri "σ".

Il-pillola tista' tinqasam f' doži ndaqs.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Eurartesim hu indikat għall-kura ta' malarja mhux ikkumplikata minħabba *Plasmodium falciparum* f'persuni adulti, fl-adolessenti, fit-tfal u trabi ta' 6 xhur u aktar u li jiżnu 5 kg jew iżjed.

Għandha tingħata konsiderazzjoni għall-gwida uffċjali dwar l-użu kif suppost ta' prodotti mediċinali kontra l-malarja, inkluż informazzjoni dwar il-prevalenza ta' reżistenza għal artenimol/piperaquine fir-reġjun ġeografiku fejn ittiehdet l-infezzjoni (ara sezzjoni 4.4).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

Eurartesim għandu jingħata fuq perjodu ta' tlett ijiem konsekuttivi għal total ta' tliet doži li jittieħdu fl-istess ħin kuljum.

Id-dożaġġ għandu jiġi bbażat fuq il-piż tal-ġisem kif muri fit-tabella hawn taht:

Piż tal-ġisem (kg)	Doża ta' kuljum (mg)		Qawwa tal-pillola u numru ta' pilloli f'kull doża
	PQP	Artenimol	
5 sa <7	80	10	½ x 160 mg/20 mg pillola
7 sa <13	160	20	1 x 160 mg / 20 mg pillola
13 sa <24	320	40	1 x 320 mg / 40 mg pillola
24 sa <36	640	80	2 x 320 mg / 40 mg pilloli
36 sa <75	960	120	3 x 320 mg / 40 mg pilloli
> 75*	1,280	160	4 x 320 mg / 40 mg pilloli

* ara sezzjoni 5.1

Jekk pazjent jirremetti fi żmien 30 minuta minn x'hin ikun ha Eurartesim, id-doża kollha għandha terġa' tingħata; jekk pazjent jirremetti fi żmien 30-60 minuta, nofs id-doża għandha terġa' tingħata. M'għandux isir aktar minn tentattiv wiehed ta' dożaġġ mill-ġdid b'Eurartesim. Jekk il-pazjent jirremetti t-tieni doża, terapija alternattiva kontra l-malarja għandha tinbeda.

Jekk wiehed jinsa jiehu doża, din għandha tittiehed hekk kif wiehed jirrealizza li nesa jehodha, u mbagħad il-kors rakkomandat għandu jitkompla sakemm il-kors shiħ tal-kura jkun tlesta.

M'hemm l-ebda dejta dwar it-tieni kors ta' kura.

Ma jistgħux jingħataw iktar minn żewġ korsijiet ta' Eurartesim f'perjodu ta' 12-il xahar (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.3).

It-tieni kors ta' kura b'Eurartesim m'għandux jingħata fi żmien xahrejn wara l-ewwel kors minhabba l-half-life tal-eliminazzjoni twila ta' piperazine (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Popolazzjoni speċjali

Anzjani

Studji kliniċi dwar il-pilloli Eurartesim ma kienux jinkludu pazjenti li kellhom 65 sena u iżjed, u għalhekk ma tista' ssir l-ebda rakkomandazzjoni dwar id-dożaġġ. Meta tiġi kkunsidrata l-possibbiltà ta' tnaqqis tal-funzjoni tal-fwied jew tal-kliwi assoċjat mal-età, kif ukoll potenzjal għal disturbi tal-qalb (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4), għandu jkun hemm kawtela meta tagħti l-prodott lil persuni anzjani.

Indeboliment tal-Fwied u tal-Kliwi

Eurartesim ma ġiex evalwat f'persuni b'insuffiċjenza moderata jew severa tal-kliwi jew tal-fwied. Għalhekk, il-kawtela hi rakkomandata meta wiehed jagħti Eurartesim lil dawn il-pazjenti (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u effikaċja ta' Eurartesim fit-trabi minn età ta' inqas minn 6 xhur u fi tfal li jiżnu inqas minn 5 kg ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda data disponibbli f'dawn is-subsets pedjatriċi.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Eurartesim għandu jittiehed oralment bl-ilma u mingħajr l-ikel.
Kull doża għandha tittiehed mhux inqas minn 3 sigħat wara l-aħħar ikla.
L-ebda ikel m'għandu jittiehed sa 3 sigħat wara kull doża.

Għal pazjenti li ma jkunux kapaċi jibilgħu l-pilloli, bħal trabi u tfal żgħar, Eurartesim jista' jitfarrak u jithallat mal-ilma. It-tahlita għandha tintuża immedjatament wara l-preparazzjoni.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanzi attivi jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.
- Malarja severa skont id-definizzjoni tal-WHO.
- Storja medika fil-familja ta' mewt għal għarrieda jew ta' titwil kongenitali tal-intervall QTc.
- Titwil kongenitali magħruf tal-intervall tal-QTc jew kwalunkwe kundizzjoni klinika magħrufa li ttawwal l-intervall QTc.
- Storja medika ta' aritmiji kardijaċi sintomatiċi jew bi bradikardija klinikament rilevanti.
- Kwalunkwe kundizzjonijiet kardijaċi li jippreddisponu għal aritmija bħal pressjoni għolja severa, ipertrofija ventrikulari tax-xellug (li tinkludi kardjomijopatiya ipertrofika) jew insuffiċjenza kardjaka kongestiva akkompanjata minn tnaqqis fil-porzjon ta' tfigh 'il barra mill-ventrikulu tax-xellug.
- Disturbi fl-elettroliti, partikularment ipokalemija, ipokalcemija jew ipomanjesemija.
- It-tehid ta' prodotti mediċinali li hu magħruf li jtawlu l-intervall QTc. Dawn jinkludu (izda mhumiex limitati għal):
 - Antiarrimiċi (eż. amiodarone, disopyramide, dofetilide, ibutilide, procainamide, quinidine, hydroquinidine, sotalol).
 - Newroleptiċi (eż. phenothiazines, sertindole, sultopride, chlorpromazine, haloperidol, mesoridazine, pimozide, jew thioridazine), prodotti mediċinali antidipressivi.
 - Ċerti prodotti mediċinali kontra l-mikrobi li jinkludu xi prodotti mediċinali tal-klassijiet li ġejjin:
 - macrolides (eż. erythromycin, clarithromycin),
 - fluoroquinolones (eż. moxifloxacin, sparfloxacin),
 - imidazole u triazole t-tnejn huma prodotti mediċinali antifungali
 - u wkoll pentamidine u saquinavir.
 - Ċerti antistamini mhux sedattivi (eż. terfenadine, astemizole, mizolastine).
 - Cisapride, droperidol, domperidone, bepridil, diphemanil, probucol, levomethadyl, methadone, vinca alkaloids, arsenic trioxide.
- Kura riċenti bi prodotti mediċinali li huma magħrufa li jtawlu l-intervall tal-QTc li jistgħu jkunu għadhom jiċċirkolaw fil-hin li jinbada Eurartesim (eż. mefloquine, halofantrine, lumefantrine, chloroquine, quinine u prodotti mediċinali oħra kontra l-malarja), u billi wiehed jikkunsidra l-half-life tal-eliminazzjoni tagħhom.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Eurartesim m'għandux jintuża għall-kura ta' malarja severa minhabba falciparum (ara sezzjoni 4.3) u, minhabba dejta insuffiċjenti, m'għandux jintuża għall-kura ta' malarja minhabba *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae* jew *Plasmodium ovale*.

Wiehed għandu jżomm f'moħħu l-half-life twila ta' piperazine (madwar 22 jum) f'każ li tinbeda medikina oħra kontra l-malarja mhux ikkumplikata minhabba li l-kura ma tkunx ħadmet jew minhabba infezzjoni għida bil-malarja (ara hawn taħt u sezzjonijiet 4.3 u 4.5).

Piperazine hu inibitur ħafif ta' CYP3A4. Il-kawtela hi rakkomandata meta Eurartesim jingħata flimkien ma' prodotti medikinali li juru ritmi varjabbli ta' inibizzjoni, induzzjoni jew kompetizzjoni għal CYP3A4, għax l-effetti terapewtiċi u/jew tossiċi ta' xi wħud mill-prodotti medikinali mogħtija flimkien jistgħu jinbidlu.

Piperazine hu wkoll sottostrat ta' CYP3A4. Żieda moderata fil-konċentrazzjonijiet ta' piperazine fil-plażma (< darbtejn) giet osservata meta ngħata ma' inibituri qawwija ta' CYP3A4, li rriżultat f'aggravament potenzjali tal-effett fuq it-titwil tal-QTc (ara sezzjoni 4.5).

L-esponiment għal piperazine jista' jiżdied ukoll meta jingħata ma' inibituri ħfief sa moderati ta' CYP3A4 (eż. kontraċettivi orali). Għalhekk, għandu jkun hemm kawtela meta Eurartesim jingħata flimkien ma' kwalunkwe inibitur ta' CYP3A4, u għandu jiġi kkunsidrat monitoraġġ permezz ta' ECG.

Minhabba n-nuqqas ta' dejta PK dwar dożi multipli għal piperazine, l-għoti ta' kwalunkwe inibituri qawwija ta' CYP3A4 għandu jiġi skoragħġit wara li jibda jingħata (i.e. l-ewwel doża) Eurartesim (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.2).

Eurartesim m'għandux jintuża waqt l-ewwel trimestru tat-tqala f'sitwazzjonijiet fejn medikini oħrajn adattati u effettivi kontra l-malarja jkunu disponibbli (ara sezzjoni 4.6).

Fl-assenza ta' dejta minn studji dwar il-karċinogeneċità, u minhabba n-nuqqas ta' esperjenza klinika b'korsijiet ripetuti ta' kura fil-bnedmin, m'għandhomx jingħataw iktar minn żewġ korsijiet ta' Eurartesim f'perjodu ta' 12-il xahar (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.3).

Effetti fuq ir-ripolarizzazzjoni kardijaka

Fil-provi kliniċi b'Eurartesim, inkisbu ECGs limitati matul il-kura. Dawn urew li titwil tal-QTc seħħ b'mod aktar frekwenti u fi grad akbar b'rabta mat-terapija b'Eurartesim milli mal-komparaturi (ara sezzjoni 5.1 għad-dettalji tal-komparaturi). Analizi ta' każijiet kardijaċi avversi fil-provi kliniċi wriet li dawn kienu rrappurtati aktar b'mod frekwenti f'pazjenti kkurati b'Eurartesim milli f'dawk ikkurati b'komparaturi kontra l-malarja (ara sezzjoni 4.8). Qabel it-tielet doża ta' Eurartesim, f'wiehed miż-żewġ studji ta' Fażi III, ġie rrappurtat li 3/767 pazjent (0.4%) kellhom valur ta' QTcF ta' > 500 ms kontra xejn fil-grupp komparatur.

Il-potenzjal għal Eurartesim li jtawwal l-intervall QTc ġie mistharreġ fi gruppi paralleli ta' voluntiera b'saħħithom li ħadu kull doża ma' ikel b'ammont għoli (~1000 Kcal) jew baxx (~400 Kcal) ta' xaham/kaloriji jew f'kundizzjonijiet ta' stat sajjem. Meta mqabbel mal-placebo, iż-żidiet medji massimi fil-QTcF f'Jum 3 tad-dożaġġ b'Eurartesim kienu 45.2, 35.5 u 21.0 msek, taħt kundizzjonijiet tad-dożaġġ rispettivi. It-titwil fil-QTcF osservat f'kundizzjonijiet ta' stat sajjem dam bejn 4 u 11-il siegħa wara li l-aħħar doża ngħatat f'Jum 3. Il-medja tat-titwil fil-QTcF meta mqabbla mal-placebo naqset għal 11.8 msek wara 24 siegħa u għal 7.5 msek wara 48 siegħa. L-ebda individwu b'saħħtu li ngħata d-dożaġġ f'kundizzjonijiet ta' stat sajjem ma wera QTcF ta' aktar minn 480 msek, jew zieda fuq il-linja bażi ta' aktar minn 60 msek. In-numru ta' individwi bi QTcF ta' iktar minn 480 msek wara dożaġġ ma' ikel b'ammont baxx ta' xaham kien ta' 3/64, filwaqt li 10/64 kellhom valuri tal-QTcF fuq dan il-limitu wara d-dożaġġ ma' ikel b'ammont għoli ta' xaham. L-ebda individwu ma kellu valur ta' QTcF akbar minn 500 msek fi kwalunkwe minn dawn il-kundizzjonijiet ta' dożaġġ.

Għandu jinkiseb ECG kemm jista' jkun malajr matul il-kura b'Eurartesim u monitoraġġ b'ECG għandu jiġi applikat f'pazjenti li jista' jkollhom riskju oġġla li jiżviluppaw aritmija b'rabta ma' titwil tal-QTc (ara hawn taħt).

Meta jkun klinikament adattat, wiehed għandu jikkunsidra li jikseb ECG mill-pazjenti kollha qabel tittiehed l-aħħar mit-tliet dożi ta' kuljum u madwar 4-6 sigħat wara l-aħħar doża, għax ir-riskju ta'

titwil tal-intervall tal-QTc jista' jkun l-akbar matul dan il-perjodu (ara sezzjoni 5.2). Intervalli tal-QTc ta' iktar minn 500 ms huma assoċjati ma' riskju notevoli għal takiarritmiji ventrikulari li potenzjalment jistgħu jkunu ta' periklu għall-ħajja. Għalhekk, monitoraġġ bl-ECG matul l-24-48 siegħa ta' wara għandu jiġi applikat għal pazjenti li jinstab li għandhom titwil sa dan il-grad. Dawn il-pazjenti m'għandhomx jirċievu doża oħra ta' Eurartesim u għandha tinbeda terapija alternattiva kontra l-malarja.

Meta mqabbla ma' rġiel adulti, pazjenti nisa u pazjenti anzjani għandhom intervalli tal-QTc itwal. Għalhekk, jistgħu jkunu iktar sensittivi għall-effetti ta' mediċini li jtawlu l-QTc bħal Eurartesim, u għalhekk kawtela speċjali hi meħtieġa.

Anemija Emolitika Ttardjata

Anemija emolitika ttardjata giet osservata sa xahar wara l-użu ta' artesunate ġol-vini u trattament ikkombinat ibbażat fuq artemisinin mill-ħalq (ACT, artemisinin-based combination treatment) inkluż Eurartesim, xi kultant severa biżżejjed li tkun teħtieġ trasfużjoni. Il-fatturi tar-riskju jistgħu jinkludu età żgħira (tfal b'età ta' inqas minn 5 snin) u trattament preċedenti b'artesunate ġol-vini.

Il-pazjenti u dawk li jiehdu ħsiebhom għandhom jiġu avżati jkun vigili għal sinjali u sintomi ta' emolisi bħal sfurija, suffeġra, awrina b'kulur skur, deni, għeja, qtugħ ta' nifs, sturdament u konfużjoni.

Barra minn hekk, peress li subset ta' pazjenti b'anemija emolitika ttardjata wara l-għoti ta' Eurartesim juri evidenza ta' anemija emolitika awtoimmuni, għandu jiġi kkunsidrat test dirett ta' kontra l-globulina sabiex jiġi ddeterminat jekk it-terapija, eż. bil-kortikosteroidi, hijiex neċessarja.

Popolazzjoni pedjatrika

Hi rakkomandata kawtela speċjali fi tfal żgħar meta jirremettu, għax x'aktarx li se jiżviluppaw disturbi fl-elettroliti. Dawn jistgħu jżidu l-effett ta' Eurartesim li jtawwal il-QTc (ara sezzjoni 4.3).

Indeboliment tal-fwied u tal-kliwi

Eurartesim ma ġiex evalwat f'pazjenti b'insuffiċjenza moderata jew severa tal-kliwi jew tal-fwied (ara sezzjoni 4.2). Minhabba l-potenzjal li jseħħu konċentrazzjonijiet oġġla ta' piperazine fil-plażma, il-kawtela hi rakkomandata jekk Eurartesim jingħata lil pazjenti bis-suffeġra u/jew b'insuffiċjenza moderata jew severa tal-kliwi jew tal-fwied, u hu rakkomandat li jsir monitoraġġ bl-ECG u tal-livell tal-potassium fid-demm.

Reżistenza ġeografika għall-mediċina

Il-mudelli tar-reżistenza għall-mediċina ta' *P. falciparum* jistgħu jvarjaw ġeografikament. Giet irrapportata reżistenza miżjuda f'*P. falciparum* kontra artemisinini u/jew piperazine, l-iżjed fix-Xlokk tal-Asja. F'każ ta' infezzjonijiet ikkonfermati jew issuspettati ta' malarja li jerġgħu lura wara trattament b'artanimol/piperazine, il-pazjenti għandhom jingħataw trattament b'mediċina antimalarjali differenti.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Eurartesim hu kontraindikata f'pazjenti li jkunu diġà qed jieħdu prodotti mediċinali oħrajn li huma magħrufa li jtawlu l-intervall tal-QTc minhabba r-riskju ta' interazzjoni farmakodinamika li twassal għal effett addittiv fuq l-intervall tal-QTc (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

Twettagħ numru limitat ta' studji dwar l-interazzjoni farmaċewtika ta' Eurartesim f'individwi adulti b'saħħithom. Għalhekk, l-evalwazzjoni tal-potenzjal li jseħħu interazzjonijiet ta' mediċina fuq oħra hi bbażata fuq studji jew *in vivo* jew *in vitro*.

L-effett ta' Eurartesim fuq prodotti mediċinali li jingħataw fl-istess hin

Piperazine jiġi mmetabolizzat minn, u hu wkoll inibitur ta' CYP3A4. L-għoti fl-istess hin ta' Eurartesim orali ma' 7.5 mg midazolam orali, test b'sottostrat ta' CYP3A4, wassal għal żieda modesta ($\leq$ darbtejn) fl-esponiment għal midazolam u l-metaboliti tiegħu f'individwi adulti b'saħħithom. Dan

L-effett inibitorju ma kienx għadu evidenti ġimġha wara l-aħħar għoti ta' Eurartesim. Għalhekk, għandha tingħata attenzjoni partikulari meta prodotti mediċinali li għandhom indiċi terapewtiku dejjaq (eż. prodotti mediċinali antiretrovirali u cyclosporine) jingħataw flimkien ma' Eurartesim.

Minn dejta *in vitro*, piperazine jgħaddi minn livell baxx ta' metabolizmu minn CYP2C19 u hu wkoll inibitur ta' din l-enzima. Hemm il-potenzjal li tnaqqas ir-rata ta' metabolizmu ta' substrati oħrajn ta' din l-enzima, bħal omeprazole, b'zieda konsegwenti tal-konċentrazzjoni fil-plażma tagħhom, u għalhekk tat-tossiċità tagħhom.

Piperazine għandu l-potenzjal li jżid ir-rata ta' metabolizmu għal substrati ta' CYP2E1 li tirriżulta fi tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' substrati bħal paracetamol jew theophylline, u l-gassijiet anestetici enflurane, halothane u isoflurane. Il-konsegwenza ewlenija ta' din l-interazzjoni tista' tkun tnaqqis tal-effikaċja tal-prodotti mediċinali li jingħataw flimkien.

L-għoti ta' artenimol jista' jirriżulta fi tnaqqis żgħir fl-attività ta' CYP1A2. Għalhekk, il-kawtela hi rakkomandata meta Eurartesim jingħata fl-istess hin ma' prodotti mediċinali li jiġu mmetabolizzati minn din l-enzima u li għandhom indiċi terapewtiku dejjaq, bħal theophylline. Kwalunkwe effetti mhumiex mistennija li jippersistu għal aktar minn 24 siegħa wara l-aħħar tehid ta' artenimol.

Effetti ta' prodotti mediċinali mogħtija fl-istess hin fuq Eurartesim

Piperazine jiġi mmetabolizzat minn CYP3A4 *in vitro*. L-għoti fl-istess hin ta' doża orali waħda ta' clarithromycin orali, (test b'impeditur qawwi ta' CYP3A4), b'doża orali waħda ta' Eurartesim wassal għal zieda modesta ($\leq$ darbtejn) fl-esponiment ta' piperazine f'individwi adulti b'saħħithom. Din iż-żieda fl-esponiment għall-kombinazzjoni antimalarjali tista' tirriżulta f'aggravament tal-effett fuq il-QTc (ara sezzjoni 4.4). Għalhekk, kawtela partikulari hi meħtieġa jekk Eurartesim jingħata lil pazjenti li jkunu qed jieħdu inibituri potenti ta' CYP3A4 (eż. xi inibituri tal-HIV-protease [atazanavir, darunavir, indinavir, lopinavir, ritonavir], jew verapamil), u monitoraġġ tal-ECG għandu jiġi kkunsidrat minhabba r-riskju ta' konċentrazzjonijiet oġhla ta' piperazine fil-plażma (ara sezzjoni 4.4).

Prodotti mediċinali li jinduċu l-enzimi bħal rifampicin, carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, St John's Wort (*Hypericum perforatum*), x'aktarx li se jwasslu għal tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet ta' piperazine fil-plażma. Il-konċentrazzjoni ta' artenimol tista' wkoll tnaqqas.

Meta mogħti flimkien ma' efavirenz, il-konċentrazzjoni fil-plażma ta' piperazine tnaqqset bi 43%. Konċentrazzjonijiet imnaqqsin fil-plażma ta' piperazine u/jew artenimol jistgħu jwasslu għal insuffiċjenza terapewtika. Għalhekk, il-kura fl-istess hin bi prodotti mediċinali bħal dawn mhijiex rakkommandata.

Popolazzjoni pedjatrika

Studji dwar l-interazzjonijiet bejn mediċina u oħra saru biss fl-adulti. Il-grad ta' interazzjonijiet fil-popolazzjoni pedjatrika mhuwiex magħruf. L-interazzjonijiet imsemmija hawn fuq għall-adulti u t-twissijiet f' sezzjoni 4.4 għandhom jiġu kkunsidrati għall-popolazzjoni pedjatrika.

Kontraċettivi orali

Meta ngħata lil nisa b'saħħithom, Eurartesim eżerċita biss effett minimu fuq kura b'kombinazzjoni ta' kontraċettivi orali ta' estrogen/progesterinika, li ziedet ir-rata ta' assorbiment ta' ethynilestradiol (espressa permezz tal-medja ġeometrika tas- C_{max}) b'madwar 28%, iżda ma bidilx b'mod sinifikanti l-esponiment għal ethynilestradiol u levonorgestrel, u ma influwenzax l-attività ta' kontraċezzjoni kif muri mill-konċentrazzjonijiet simili fil-plażma tal-ormon li jstimula l-follikuli (FSH), l-ormon luteinizant (LH) u progesterone, osservati wara l-kura b'kontraċettivi orali bi jew mingħajr l-għoti fl-istess hin ta' Eurartesim.

Interazzjoni mal-ikel

L-assorbiment ta' piperazine jizdied fil-preżenza ta' ikel li jkun fih ix-xaħam (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2), li jista' jżid l-effett tiegħu fuq l-intervall QTc. Għalhekk, Eurartesim għandu jittiehed mal-ilma biss kif deskritt f'sezzjoni 4.2. Eurartesim m'għandux jittiehed mal-meraq tal-grejpfrut għax dan x'aktarx li jwassal għal żieda fil-koncentrazzjonijiet ta' piperazine fil-plażma.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Hemm biss ammont limitat (n=3) ta' dejta dwar l-użu ta' artenimol/piperazine matul l-ewwel trimestru tat-tqala.

Ibbażat fuq dejta miksuba mill-annimali, Eurartesim hu ssuspettat li jikkawża difetti serji tat-twelid meta jingħata matul l-ewwel trimestru tat-tqala (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.3). Studji dwar ir-riproduzzjoni b'derivattivi ta' artemisinin urew potenzjal teratoġeniku b'żieda fir-riskju fil-perjodu bikri tat-tqala (ara sezzjoni 5.3). Piperazine ma kienx teratoġeniku fil-firien jew fil-fniek.

Għalhekk, Eurartesim m'għandux jintuża matul l-ewwel trimestru tat-tqala f'sitwazzjonijiet fejn medicini oħrajn adattati u effettivi kontra l-malarja jkunu disponibbli (ara sezzjoni 4.4).

Ammont kbir ta' dejta (riżultati minn aktar minn 3000 tqala esposta) dwar l-użu ta' artenimol/piperazine waqt it-tieni u t-tielet trimestru juri li m'hemm l-ebda effetti tossiċi fil-fetu. Fi studji ta' qabel u wara t-twelid fil-firien, piperazine kien assoċjat ma' kumplikazzjonijiet waqt il-ħlas. Madankollu, ma kien hemm l-ebda dewmien fl-iżvilupp tal-frieh wara l-espożizzjoni in utero jew permezz tal-ħalib (ara sezzjoni 5.3).

B'konsegwenza, jekk Eurartesim ikun aktar adattat għal mara tqila minn terapiji ta' kombinazzjoni oħra bbażati fuq artemisinin li għalihom hemm aktar esperjenza mill-użu (jew sulfadoxine–pyrimethamine), Eurartesim jista' jintuża fit-tieni u fit-tielet trimestru.

Treddigh

Dejta mill-annimali tissuggerixxi l-eliminazzjoni ta' piperazine fil-ħalib tas-sider tal-bniedem iżda l-ebda dejta mhi disponibbli fil-bnedmin. Nisa li jkunu qed jieħdu Eurartesim m'għandhomx iredgħu waqt il-kura tagħhom.

Fertilità

M'hemm l-ebda dejta speċifika relatata mal-effetti ta' piperazine fuq il-fertilità, madankollu, l-ebda effetti avversi ma kienu rrapportati matul użu kliniku. Flimkien ma' dan, dejta miksuba fi studji fuq l-annimali turi evidenza li l-fertilità mhijiex affettwata minn artenimol kemm fin-nisa kif ukoll fl-irġiel.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Dejta dwar avvenimenti avversi miġbura fi provi kliniċi tissuggerixxi li Eurartesim m'għandu l-ebda effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni għaladarba l-pazjent ikun rkupra mill-infezzjoni akuta.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Is-sigurtà ta' Eurartesim għet evalwata f'żewġ studji open-label ta' fażi III li kienu jinvolvu 1,239 pazjent pedjatriku li kellhom sa 18-il sena u 566 pazjent adult li kellhom >18 sena kkurati b'Eurartesim.

Fi prova li fiha l-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali, li fihom 767 persuna adulta u tfal li kellhom malarja mhux ikkumplikata minhabba *P. falciparum*, kienu esposti għal Eurartesim, 25% tal-individwi kienu ġġudikati li kellhom reazzjoni avversa tal-medicina (ADR). L-ebda tip wiehed ta' ADR ma seħhet f'incidenza ta' $\geq 5\%$. Ir-reazzjonijiet avversi l-iktar frekwenti li kienu osservati f'incidenza ta' $\geq 1.0\%$ kienu: Uġiġh ta' Ras (3.9%), Titwil fil-QTc fl-elettrokardjogramm (3.4%), Infezzjoni b'*P. falciparum* (3.0%), Anemija (2.8%), Esinofilja (1.7%), Tnaqqis fl-emoglobina (1.7%), Takikardija tas-sinus (1.7%), Astenja (1.6%), [tnaqqis] fl-ematokrit (1.6%), Deni (1.5%), Tnaqqis

fl-Għadd taċ-Ċelluli tad-Demm Ħomor (1.4%). Total ta' 6 (0.8%) tal-individwi kellhom reazzjonijiet avversi serji fl-istudju.

Fit-tieni prova, li fiha l-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali, 1,038 tifel u tifla li kellhom bejn 6 xhur u 5 snin kienu esposti għal Eurartesim u 71% kienu ġġudikati li kellhom ADR. L-ADRs li ġejjin kienu osservati f'incidenza ta' $\geq 5.0\%$: Sogħla (32%), Deni (22.4%), Influenza (16.0%), infezzjoni b'*P. falciparum* (14.1%), Dijarea (9.4%), Rimettar (5.5%) u Anoreksja (5.2%). Total ta' 15 (1.5%) tal-individwi kellhom ADRs serji fl-istudju.

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Fit-tabelli t'hawn taht, ir-reazzjonijiet avversi tal-medicina huma elenkati taht il-klassi tal-organi tas-sistema (SOC) u kklassifikati skont intestaturi ta' frekwenza. F'kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma pprezentati f'sekwenza ta' serjeta' dejjem tonqos, bl-użu tal-konvenzjoni li ġejja: Komuni hafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$), rari hafna ($< 1/10,000$), mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli). It-tabella f'din is-sezzjoni hi għal pazjenti adulti biss. Tabella li tikkorrispondi għal pazjenti pedjatriċi tinsab fis-sezzjoni speċifika hawn taht.

Frekwenza ta' ADRs f'pazjenti adulti li pparteċipaw fi studji kliniċi b'Eurartesim u *data* ta' wara t-tqegħid fis-suq:

SOC (System Organ Class – Sistema tal-Klassifika tal-Organi)	Komuni Hafna	Komuni	Mhux komuni	Mhux magħruf
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet		Infezzjoni b' <i>P. falciparum</i>	Infezzjoni tal-apparat respiratorju Influenza	
Disturbi tad-demmi u tas-sistema limfatika		Anemija		Anemija emolitika awtoimmuni Anemija emolitika ttardjata
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni			Anoreksja	
Disturbi fis-sistema nervuża		Ugħiġ ta' ras	Konvulżjoni Sturdament	
Disturbi fil-qalb		QTc imtawwal Takikardija	Disturbi fil-konduzzjoni tal-qalb Arritmiji tas-sinus Bradikardija	
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali			Sogħla	
Disturbi gastro-intestinali			Rimettar Dijarea Nawseja Ugħiġ addominali	
Disturbi fil-fwied u fil-marrara			Epatite Korrimment epatoċellulari Epatomegalija Testijiet tal-funzjoni tal-fwied b'riżultati mhux normali	
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda			Hakk	

SOC (System Organ Class – Sistema tal-Klassifika tal-Organi)	Komuni Hafna	Komuni	Mhux komuni	Mhux maghruf
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi			Artralġja Mijaġġja	
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata		Astenja Deni		

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Ir-reazzjonijiet avversi tal-medicina osservati għal Euratesim kienu ġeneralment ħfief fis-severità tagħhom, u l-maġġoranza ma kinux serji. Reazzjonijiet bħal sogħla, deni, uġigh ta' ras, infezzjoni b'*P. falciparum*, anemija, astenja, anoreksja u t-tidbil osservat fil-parametri taċ-ċelluli tad-demm huma konsistenti ma' dak mistenni f'pazjenti b'malarja akuta. L-effett fuq it-titwil tal-intervall tal-QTc kien osservat f'Jum 2 u kien fieg sa Jum 7 (fil-punt ta' żmien li jkun imiss li fih kienu saru l-ECGs).

Popolazzjoni pedjatrika

Deskrizzjoni tabulari fil-qosor tal-frekwenza tar-reazzjonijiet avversi tal-medicina f'pazjenti pedjatriċi qed tingħata hawn taht. Il-maġġoranza tal-esperjenza pedjatrika nkisbet minn tfa' Afrikani li kellhom bejn 6 xhur u 5 snin.

Frekwenza ta' reazzjonijiet avversi tal-medicina f'pazjenti pedjatriċi li kienu qed jipparteċipaw fi studji kliniċi b'Euratesim u *data* ta' wara t-tqegħid fis-suq:

SOC (System Organ Class – Sistema tal-Klassifika tal-Organi)	Komuni Hafna	Komuni	Mhux komuni	Mhux maghruf
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Influwenza Infezzjoni b' <i>P. falciparum</i>	Infezzjoni tal-apparat respiratorju Infezzjoni fil-widnejn		
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika		Tromboċitopenija Lewkopenija/ newtopenija Lewkoċitożi mhux ikklassifikata x'imkien ieħor Anemija	Tromboċitemija Splenomegalija Limfadenopatija Ipokromasija	Anemija emolitika awtoimmuni Anemija emolitika ttardjata
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni		Anoreksja		
Disturbi fis-sistema nervuża			Konvulżjoni Uġigh ta' ras	
Disturbi fl-għajnejn		Konguntivite		
Disturbi fil-qalb		Titwil fil-QT/QTc Rata irregolari ta' taħbit tal-qalb	Disturbi fil-konduzzjoni kardijaka Thaxwix kardijaku	
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Sogħla		Ħruġ ta' likwidu mill-imnieher Tinfaraġ	

SOC (System Organ Class – Sistema tal-Klassifika tal-Organi)	Komuni Hafna	Komuni	Mhux komuni	Mhux maghruf
Disturbi gastro-intestinali		Rimettar Dijarea Uġiġh addominali	Stomatite Nawseja	
Disturbi fil-fwied u fil-marrara			Epatite Epatomegalija Testijiet tal-funzjoni tal-fwied b'riżultati mhux normali Suffeġra	
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda		Dermatite Raxx	Akantozi Ħakk	
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi			Artralġja	
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn ta' mnejn jingħata	Deni	Astenja		

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' Appendiċi V.

4.9 Doża eċċessiva

Fil-provi kliniċi, disa' pazjenti rċievu id-doppju tad-doża kumulattiva ta' Eurartesim. Il-profil tas-sigurtà ta' dawn il-pazjenti ma kienx differenti minn dak ta' pazjenti li jirċievu d-doża rakkomandata bl-ebda pazjent li rrapporta SAEs (Każijiet Avversi Severi).

F'każijiet ta' doża eċċessiva ssuspettata, terapija sintomatika u ta' support għandha tingħata skont il-bżonn, li tinkludi monitoraġġ bl-ECG minhabba l-possibbiltà tat-titwil tal-intervall tal-QTc (ara sezzjoni 4.4).

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Antiprotozoali, mediċini kontra l-malarja, artemisinin u derivati, kombinazzjonijiet, Kodiċi ATC: P01BF05

Effetti farmakodinamiċi

Artenimol hu kapaċi jilhaq konċentrazzjonijiet għoljin fl-eritrociti bil-parassiti. Hu maħsub li l-pont ta' endoperoxide tiegħu hu essenzjali għall-attività tiegħu kontra l-malarja, u jikkawża ħsara lil free-radicals lis-sistemi tal-membrani tal-parassiti li jinkludu:

- Inibizzjoni ta' *falciparum* reticulum calcium ATPase sarkoplażmiku-endoplażmiku.
- Interferenza fit-trasport tal-elettroni mitokondrijali.
- Interferenza fil-proteini tat-trasport tal-parassiti.
- Interruzzjoni tal-funzjoni mitokondrijali tal-parassiti.

Il-mekkaniżmu eżatt tal-azzjoni ta' piperazine mhuwiex magħruf, iżda x'aktarx li hu l-istess bħal dak ta' chloroquine, analugu bi struttura simili. Chloroquine jehel ma' eme tossiku (miskub mill-emoglobina tal-pazjent) fil-parassita tal-malarja, u jimpedixxi d-ditossifikazzjoni tiegħu permezz ta' pass ta' polimerizzazzjoni.

Piperazine hu bisquinoline u din il-klassi wriet attività tajba kontra l-malarja kontra razez ta' *Plasmodium in vitro* rezistenti għal chloroquine. L-istruttura goffa ta' bisquinoline tista' tkun importanti għall-attività kontra razez rezistenti għal chloroquine u tista' tagħxi permezz tal mekkaniżmi li ġejjin:

- Inibizzjoni tat-trasportaturi li jagħmlu l-effluss ta' chloroquine mill-vacuole tal-ikel tal-parassiti
- Inibizzjoni tal-passaġġ tad-diġestjoni tal-eme fil-vacuole tal-ikel tal-parassiti.

Ġiet irrappurtata rezistenza għal piperazine (meta jingħata waħdu).

L-effikaċja u s-sigurtà ta' Eurartesim ġew evalwati f'żewġ provi kliniċi kbar open-label li fihom il-parteciġanti ntgħażlu b'mod każwali:

Studju DM040010 twettaq fuq pazjenti adulti u pedjatriċi Asjatiċi b'malarja mhux ikkumplikata minhabba *P. falciparum*. Il-kura b'Eurartesim tqabblet ma' Artesunate + Mefloquine (AS + MQ). Il-punt aħħari primarju kien ir-rata ta' kura kkoreġuta għal PCR f'Jum 63.

Studju DM040011 twettaq fuq pazjenti pedjatriċi Afrikani b'malarja mhux ikkumplikata minhabba *P. falciparum*. Il-kura b'Eurartesim tqabblet ma' Artemeter + Lumefantrine (A + L). Il-punt aħħari primarju kien rata ta' kura kkoreġuta għal PCR f'Jum 28.

Ir-rizultati għall-punt aħħari primarju fil-popolazzjonijiet modified intent to treat (m-ITT) (definiti bħala l-pazjenti kollha li ntgħażlu b'mod każwali li rċievu mill-inqas doża waħda tal-kura tal-istudju, bl-esklużjoni ta' daww il-pazjenti li ntilfu fil-follow-up għal raġunijiet mhux magħrufa) kienu kif ġej:

Studju	Rata ta' kura kkoreġuta għal PCR (m-ITT)			
	Eurartesim	AS + MQ	A + L	95% two-sided CI fuq id-differenza tal-kura (Eurartesim - Komparatur); valur p
DM040010 (n=1087)	97.0%	95.3%	-	(-0.84, 4.19)%; p=0.161
DM040011 (n=1524)	92.7%	-	94.8%	(-4.59, 0.45)%; p=0.128

F'kull każ, ir-rizultati kkonfermaw li Eurartesim ma kienx inferjuri għall-prodott mediċinali komparatur. Fiż-żewġ studji, ir-rata reali ta' falliment tal-kura kienet taħt il-limitu ta' 5% tal-effikaċja stabbilita mill-WHO.

Rati ta' kura kkoreġuti għal PCR speċifiċi għall-età fil-popolazzjonijiet m-ITT huma tabulati hawn taħt għall-istudji Asjatiċi u Afrikani, rispettivament:

Studju	Rata ta' kura kkoreġuta għal PCR (m-ITT)			
	Eurartesim	AS + MQ	A + L	95% two-sided CI fuq id-differenza tal-kura (Eurartesim - Komparatur); valur p
DM040010 (n=1087)				
≤5 snin	100.0%	100.0%	-	-
>5 sa ≤12-il sena	98.2%	96.5%	-	(-3.67, 7.09)%; 0.605
>12 sa ≤18-il sena	97.3%	100.0%	-	(-6.40, 0.99)%; 1.000
>18 sa ≤64 sena	96.6%	94.4%	-	(-0.98, 5.30)%; 0.146

Studju	Rata ta' kura kkoreġuta għal PCR (m-ITT)			
	Eurartesim	AS + MQ	A + L	95% two-sided CI fuq id-differenza tal-kura (Eurartesim - Komparatur); valur p
DM040011 (n=1524)				
≤sena	91.5%	-	98.5%	(-12.66, -1.32)% ⁽¹⁾ ; 0.064
>sena sa ≤sentejn	92.6%	-	94.6%	(-6.76, 2.63)%; 0.413
>sentejn sa ≤5 snin	93.0%	-	94.0%	(-4.41, 2.47)%; 0.590

⁽¹⁾ Dan is-CI hu asintomatiku għax is-CI preċiż tiegħu ma setgħax jiġi kkalkulat

Fir-Registru Ewropew dwar is-Sigurtà, 25 pazjent li jiżnu ≥ 100 kg (firxa ta' 100 - 121 kg) kienu ttrattati b'4 pilloli ta' 320/40 mg PQP/artenimol għal 3 ijiem. Tnejn u għoxrin minn dawn il-pazjenti ntwerew li ma kellhomx parassiti fl-aħħar analiżi mikroskopika li saret fuq kampjun tad-demem; tliet pazjenti ma lestewx l-analiżi tad-demem parasitoloġika. Il-pazjenti kollha ġew imfejqqa klinikament.

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Il-profilu farmakokinetiċi ta' artenimol u piperazine ġew investigati f'mudelli ta' annimali u f'popolazzjonijiet differenti ta' bnedmin (voluntiera b'saħħithom, pazjenti adulti u pazjenti pedjatriċi).

Assorbiment

Artenimol jiġi assorbit malajr hafna. It- T_{max} hu ta' madwar minn siegħa sa sagħtejn wara doża waħda jew multipla. Fil-pazjenti, il-medja tas- C_{max} (CV%) u tal-AUC_{INF} ta' artenimol (osservati wara l-ewwel doża ta' Eurartesim) kienu 752 (47%) ng/ml u 2,002 (45%) ng/ml*h, rispettivament.

Il-bijodisponibilità ta' artenimol tidher li hi oġġla f'pazjenti bil-malarja milli f'voluntiera b'saħħithom, possibbilment minhabba li l-malarja *per se* għandha effett fuq id-dispożizzjoni ta' artenimol. Dan jista' jirrifletti indeboliment tal-funzjoni tal-fwied assoċjat mal-malarja, li jikkawża zieda fil-bijodisponibilità ta' artenimol (tnaqqis tal-ewwel effett epatiku) mingħajr ma jaffettwa l-half-life apparenti tal-eliminazzjoni tiegħu, li hi limitata mir-rata ta' assorbiment. F'voluntiera rġiel b'saħħithom f'kundizzjonijiet ta' stat sajjem, il-medja tas- C_{max} u tal-AUC_{INF} ta' artenimol varjat bejn 180-252 ng/ml u 516-684 ng/ml*h, rispettivament.

L-espożizzjoni sistemika għal artenimol kienet ftit aktar baxxa wara l-aħħar doża ta' Eurartesim (iktar baxxa b'sa 15% minn dik wara l-ewwel doża). Instab li l-parametri farmakokinetiċi ta' artenimol kienu simili f'voluntiera b'saħħithom ta' oriġini Asjatika u Kawkasa. L-espożizzjoni sistemika għal artenimol fl-aħħar jum tal-kura kienet oġġla fin-nisa minn fl-irġiel, bid-differenza li kienet fil-medda ta' 30%.

F'voluntiera b'saħħithom, l-espożizzjoni għal artenimol żdiedet bi 43% meta ngħata ma' ikla b'ammont għoli ta' xaħam/ammont għoli ta' kaloriji.

Piperazine, kompost lipofiliku hafna, jiġi assorbit bil-mod. Fil-bnedmin, piperazine għandu T_{max} ta' madwar 5 sigħat wara l-ghoti ta' doži waħidhom u ripetuti. Fil-pazjenti, il-medja (CV%) tas- C_{max} u l-AUC₀₋₂₄ (osservata wara l-ewwel doża ta' Eurartesim) kienu 179 (62%) ng/ml u 1,679 (47%) ng/ml*h, rispettivament. Minhabba l-eliminazzjoni tiegħu bil-mod, piperazine jakkumula fil-plażma wara doži multipli b'fattur ta' akkumulazzjoni ta' madwar 3. Instab li l-parametri farmakokinetiċi ta' piperazine kienu simili f'voluntiera b'saħħithom ta' oriġini Asjatika u Kawkasa. Mill-banda l-oħra, fl-aħħar jum tal-kura b'Eurartesim, il-koncentrazzjoni massima ta' piperazine fil-plażma kienet oġġla f'voluntiera b'saħħithom nisa milli f'voluntiera b'saħħithom irġiel, bid-differenza li kienet ta' bejn 30 sa 50%.

F'voluntiera b'saħħithom, l-espożizzjoni għal piperazine żdiedet b'madwar 3 darbiet meta ngħata ma' ikla b'ammont għoli ta' xaħam/ammont għoli ta' kaloriji. Dan l-effett farmakokinetiku hu

akkompanjat minn żieda fl-effett fuq it-titwil tal-intervall tal-QT. Għaldaqstant, Eurartesim għandu jinghata flimkien mal-ilma mhux inqas minn 3 sigħat wara l-aħħar ikla, u l-ebda ikel m'għandu jittiehed sa 3 sigħat wara kull doża (ara sezzjoni 4.2).

Distribuzzjoni

Kemm piperazine kif ukoll artenimol jehlu hafna mal-proteini tal-plażma tal-bniedem: it-twaħħil mal-proteini osservat fi studji *in vitro* kien ta' 44-93% għal artenimol u >99% għal piperazine. Flimkien ma' dan, minn dejta *in vitro* u *in vivo* fl-annimali, piperazine kif ukoll artenimol għandhom tendenza li jakkumulaw fiċ-ċelluli homor tad-demem.

Artenimol kien osservat li għandu volum żgħir ta' distribuzzjoni fil-bnedmin (0.8 l/kg; CV 35.5%). Il-parametri farmakokinetiċi osservati għal piperazine fil-bnedmin jindikaw li din is-sustanza attiva għandha volum kbir ta' distribuzzjoni (730 l/kg; CV 37.5%).

Bijotrasformazzjoni

Artenimol jiġi prinċipalment mibdul għal α -artenimol- β -glucuronide (α -artenimol-G). Studji li saru f'mikrosomi tal-fwied tal-bniedem urew li artenimol ġie mmetabolizzat mill-UDP-glucuronosyltransferase (UGT1A9 u UGT2B7) għal α -artenimol-G mingħajr l-ebda metabolizmu medjat minn ċitokrom P450. Studji formali *in vitro* dwar l-interazzjonijiet ta' mediċina fuq oħra żvelaw li artenimol hu inibitur ta' CYP1A2, u għalhekk hemm il-potenzjal għal artenimol li jżid il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' substrati ta' CYP1A2 (ara sezzjoni 4.5).

Studji *in-vitro* dwar il-metabolizmu wrew li piperazine hu mmetabolizzat minn epatoċiti tal-bniedem (kien baqa' madwar 85% ta' piperazine wara sagħtejn ta' inkubazzjoni f'temperatura ta' 37°C). Piperazine kien prinċipalment immetabolizzat minn CYP3A4 u fi grad anqas minn CYP2C9 u CYP2C19. Instab li piperazine kien inibitur ta' CYP3A4 (b'mod li kien jiddependi fuq il-hin ukoll) u fi grad anqas ta' CYP2C19, filwaqt li stimula l-attività ta' CYP2E1.

Ma kien osservat l-ebda effett fuq il-profil tal-metaboliti ta' piperazine f'epatoċiti tal-bniedem meta piperazine kien inkubat flimkien ma' artenimol. Il-metaboliti maġġuri ta' piperazine kienu prodott magħmul minn carboxyl acid u prodott mono-N-oxidated.

Fi studji fuq il-bnedmin, instab li piperazine kien inibitur hafif tal-enzima ta' CYP3A4 filwaqt li inibituri qawwija tal-attività ta' CYP3A4 ikkawżaw inibizzjoni hafifa tal-metabolizmu ta' piperazine (ara sezzjoni 4.5).

Eliminazzjoni

Il-half-life tal-eliminazzjoni ta' artenimol hi ta' madwar siegħa. Il-medja tat-tnehhija orali għal pazjenti adulti bil-malarja kienet ta' 1.34 l/siegħa/kg. Il-medja tat-tnehhija orali kienet ftit oġhla għal pazjenti pedjatriċi, madankollu d-differenzi kienu żgħar fil-grad tal-qawwa tagħhom (<20%). Artenimol jiġi eliminat permezz tal-metabolizmu (prinċipalment minn glukurokonjugazzjoni). Instab li t-tnehhija tiegħu kienet ftit iktar baxxa f'voluntiera b'saħħithom nisa milli f'dawk irġiel. Dejta dwar it-tnehhija ta' artenimol fil-bnedmin hi skarsa. Madankollu, hemm rapporti fil-letteratura li t-tnehhija tas-sustanza attiva mhux mibdula fl-awrina tal-bniedem u fl-ippurgar hi negligibbli għal derivati ta' artemisinin.

Il-half-life tal-eliminazzjoni ta' piperazine hi ta' madwar 22 jum għal pazjenti adulti u madwar 20 jum għal pazjenti pedjatriċi. Il-medja tat-tnehhija orali għal pazjenti adulti bil-malarja kienet ta' 2.09 l/siegħa/kg, filwaqt li f'pazjenti pedjatriċi kienet ta' 2.43 l/siegħa/kg. Minhabba l-half-life twila tal-eliminazzjoni tiegħu, piperazine jakkumula wara dożaġġ multiplu.

Studji fuq l-annimali wrew li piperazine radjutikkettat jitneħħa mir-rotta biljari, filwaqt li t-tnehhija mill-awrina hi negligibbli.

Farmakokinetika f'popolazzjonijiet speċjali ta' pazjenti

Ma saru l-ebda studji farmakokinetiċi speċifiċi f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-fwied jew tal-kliwi, jew f'persuni anzjani.

Fi studju farmakokinetiku pedjatriku u bbażat fuq ammont limitat ħafna ta' kampjuni, kienu osservati differenzi żgħir għal farmakokinetika ta' artenimol bejn il-popolazzjonijiet pedjatriċi u adulti. Il-medja tat-tneħħija (1.45 l/siegha/kg) kienet ftit iktar mgħaġla fil-pazjenti pedjatriċi milli fil-pazjenti adulti (1.34 l/siegha/kg), filwaqt li l-medja tal-volum tad-distribuzzjoni fil-pazjenti pedjatriċi (0.705 l/kg) kienet iktar baxxa milli f'pazjenti adulti (0.801 l/kg).

L-istess paragun wera li l-kostant tar-rata ta' assorbiment u l-half-life terminali ta' piperazine fit-tfal kienu fil-biċċa l-kbira tagħhom simili għal dawk li kienu osservati f'persuni adulti. Madankollu, it-tneħħija apparenti kienet iktar mgħaġla (1.30 kontra 1.14 l/siegha/kg) u volum totali apparenti tad-distribuzzjoni kien iktar baxx fil-popolazzjoni pedjatrika (623 kontra 730 l/kg).

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tossicità Generali

Dejta mil-letteratura dwar it-tossicità kronika ta' piperazine fil-klieb u fix-xadini tindika xi epatotossicità u tnaqqis ħafif reversibbli tal-għadd totali ta' ċelluli bojod u newtrofili.

L-iktar riżultat importanti dwar is-sigurtà mhux klinika wara dożaġġ ripetut kienet l-infiltrazzjoni ta' makrofaġi b'materjal granulari basofiliku intraċitoplazmiku li hu konsistenti ma' fosfolipidosi u leżjonijiet degenerattivi f'organi u tessuti numerużi. Dawn l-effetti mhux mixtieqa deheru f'annimali f'livelli ta' esponiment simili għal-livelli ta' esponiment kliniku u b'rilevanza possibbli għall-użu kliniku. Mhuwix magħruf jekk dawn l-effetti tossiċi humiex reversibbli.

Artenimol u piperazine ma kinux ġenotossici / klastoġeniċi bbażat fuq ittestjar *in vitro* u *in vivo*

Ma sarux studji dwar il-karċinogeneċità.

Artenimol ikkawża embrijoletalità u teratoġeniċità fil-firien u fil-fniek.

Piperazine ma kkawżax malformazzjoni fil-firien u fil-fniek. Fi studju dwar l-iżvilupp ta' qabel u wara t-twelid (segment III) f'firien nisa kkurati b'80 mg/kg, xi wħud minnhom kellhom dewmien fil-ħlas, u dan ikkaġuna l-mortalità tal-frieħ. Fil-firien nisa li kellhom ħlas normali, l-iżvilupp, l-imġiba u t-tkabbir tal-frieħ li għexu kienu normali wara l-espożizzjoni *in utero* jew permezz tal-ħalib.

Ma saru l-ebda studji dwar it-tossicità fir-riproduzzjoni bil-kombinazzjoni ta' artenimol u piperazine.

Tossicità tas-sistema nervuża ċentrali (CNS)

Hemm potenzjal għal newrotossicità ta' derivati ta' artemisinin fil-bniedem u fl-annimali, li hi relatata bil-qawwa mad-doża, ir-rotta u l-formulazzjonijiet tal-pro-medicini differenti ta' artenimol. Fil-bnedmin, in-newrotossicità potenzjali ta' artenimol mogħti mill-ħalq tista' tiġi kkunsidrata li hi diffiċli ħafna li sseħħ, minħabba t-tneħħija mgħaġla ta' artenimol u l-espożizzjoni qasira tiegħu (3 ijiem ta' kura għal pazjenti bil-malarja). Ma kien hemm l-ebda evidenza ta' leżjonijiet ikkaġunati minn artenimol fin-nuklei speċifiċi fil-firien jew fil-klieb, anki f'doża letali.

Tossicità Kardjovaskulari

L-effetti fuq il-pressjoni tad-demem, u fuq it-tul ta' żmien ta' PR u QRS kienu osservati f'dozi għoljin ta' piperazine. L-iktar effett kardjaku potenzjali importanti kien marbut mal-konduzzjoni kardijaka.

Fit-test hERG, l-IC₅₀ kien ta' 0.15 µmol għal piperazine u 7.7 µmol għal artenimol. L-assoċjazzjoni ta' artenimol u piperazine ma tipproduċix inibizzjoni hERG akbar minn dik tal-komposti waħidhom.

Fototossicità

M'hemm l-ebda tħassib dwar il-fototossicità b'artenimol, għax ma jassorbix fil-medda ta' 290-700 nm.

Piperaquine għandu massimu ta' assorbiment f'352 nm. Billi piperaquine jinsab fil-ġilda (madwar 9% f'firien mhux ippigmentati u 3% f'firien ippigmentati), reazzjonijiet fototossiċi żgħar (nefha u eritema) kienu osservati 24 siegħa wara l-kura orali fi ġrieden esposti għal radjazzjoni UV.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-Pillola

Pre-gelatinised starch,
Dextrin,
Hypromellose (E464),
Croscarmellose sodium,
Magnesium stearate (E572).

Kisja tar-rita

Hypromellose (E464)
Titanium dioxide (E171)
Macrogol 400

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.
Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl u mill-umdità.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Il-pilloli Eurartesim huma ppakkjati f'folji tal-PVC/PVDC/aluminju li fihom 3, 6, 9, 12, 270 jew 300 il-pillola.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

L-ebda htigijiet speċjali

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Alfasigma S.p.A
Via Ragazzi del '99, n. 5
40133 Bologna
L-Italja

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

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/11/716/001
EU/1/11/716/002
EU/1/11/716/003
EU/1/11/716/004
EU/1/11/716/006
EU/1/11/716/007

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 27 ta' Ottubru 2011
Data tal-aħħar tiġdid: 09 ta' settembru, 2016

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu/>

ANNESS II

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT
MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

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

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-Ġestjoni tar-Riskju (RMP)

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minħabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minħabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

Jekk il-prezentazzjoni ta' PSUR u l-aġġornament ta' RMP jikkoinċidu, dawn jistgħu jiġu pprezentati fl-istess hin.

• Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji

Id-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq għandu jiżgura li t-tobba kollha li huma mistennija li jaġhtu riċetta jew jużaw Eurartesim, jiġu pprovduti b'pakkett edukattiv għal persuni professjonali fil-qasam tal-kura tas-saħħa li jkun fih dan li ġej:

- Is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott
- Il-Fuljett ta' Tagħrif għall-Pazjent
- Il-Fuljett ta' Tagħrif lit-Tabib li jinkludi l-Kundizzjonijiet Kontraindikati tal-Użu u l-Lista ta' Mediċini li Jingħataw fl-Istess Hin Kontraindikati

Il-Fuljett ta' Tagħrif lit-Tabib għandu jinkludi dawn il-messaġġi ewlenin li ġejjin:

- Li Eurartesim għandu l-potenzjal li jtaqqas l-intervall tal-QTc u li dan jista' jwassal għal aritmiji potenzjalment letali.
- Li l-assorbiment ta' piperazine jidher fil-preżenza tal-ikel u għalhekk, biex jitnaqqas dan ir-riskju ta' titwil tal-intervall tal-QTc, il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex jieħdu l-pilloli mal-ilma, fuq stonku vojta, mhux inqas minn tliet sigħat wara li tkun ittiegħet l-aħħar ikla. L-ebda ikel m'għandu jittiehed sa 3 sigħat wara kull doża.
- Li Eurartesim hu kontraindikata f'pazjenti b'malarja severa skont id-definizzjoni tal-WHO u f'pazjenti bi storja medika ta' kundizzjonijiet kliniċi li jistgħu jwasslu għal titwil tal-intervall tal-QTc, u f'pazjenti li jkunu qed jieħdu mediċini li huma magħrufa li jtaqqas l-intervall QTc.
- Ir-rakkomandazzjonijiet dwar il-monitoraġġ permezz ta' ECG.
- L-għan u l-użu tal-Kundizzjonijiet Kontraindikati tal-Użu u l-Lista ta' Mediċini li Jingħataw fl-Istess Hin Kontraindikati
- Li hemm ir-riskju potenzjali ta' teratoġenicità u għalhekk Eurartesim m'għandux jintuza waqt l-ewwel trimestru tat-tqala f'sitwazzjonijiet fejn mediċini oħrajn adattati u effettivi kontra l-malarja jkunu disponibbli.
- Il-ħtieġa li l-pazjenti jingħataw parir dwar riskji importanti assoċjati mat-terapija b'Eurartesim u l-prekawzjonijiet adattati meta tintuza l-mediċina.
- Li l-pazjenti għandhom jingħataw parir biex jikkuntattjaw lit-tabib tagħhom dwar avvenimenti avversi u li t-tobba/spiżjara għandhom jirrapportaw reazzjonijiet avversi ssuspettati għal Eurartesim, u b'mod partikolari, dawk assoċjati ma' titwil tal-QT.

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA TA' BARRA****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Eurartesim 160 mg / 20 mg Pilloli miksija b'rita
piperaquine tetraphosphate/artenimol

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 160 mg ta' piperaquine tetraphosphate (b'hala t-tetrahydrate) u 20 mg ta' artenimol.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pillola miksija b'rita
3 pilloli

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Hudu mill-inqas 3 sigħat qabel jew wara l-ikel.

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.
Aħżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl u mill-umdità.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Alfasigma S.p.A.
Via Ragazzi del '99, n. 5
40133 Bologna
L-Italja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/11/716/005 3 pilloli miksija b'rita.

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Eurartesim

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC: {numru} [kowl tal-prodott]
SN: {numru} [numru tas-serje]
NN: {numru} [numru tar-rimborż nazzjonali jew numru nazzjonali tal-identifikazzjoni ieħor għall-prodott mediċinali]

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Eurartesim 160 mg / 20 mg Pilloli
piperazine tetraphosphate/artenimol

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Alfasigma S.p.A

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA
KARTUNA TA' BARRA**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Eurartesim 320 mg / 40 mg Pilloli miksija b'rita.
piperazine tetraphosphate/artenimol

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 320 mg ta' piperazine tetraphosphate (bħala t-tetrahydrate) u 40 mg ta' artenimol.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pilloli miksija b'rita. 3 pilloli
Pilloli miksija b'rita. 6 pilloli
Pilloli miksija b'rita. 9 pilloli
Pilloli miksija b'rita. 12-il pillola
Pilloli miksija b'rita. 270 pilloli
Pilloli miksija b'rita. 300-il pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.
Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA
JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Ħudu mill-inqas 3 sigħat qabel jew wara l-ikel.

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.
Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl u mill-umdità.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Alfasigma S.p.A.
Via Ragazzi del '99, n. 5
40133 Bologna
L-Italja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/11/716/001 3 pilloli miksija b'rita
EU/1/11/716/002 6 pilloli miksija b'rita
EU/1/11/716/003 9 pilloli miksija b'rita
EU/1/11/716/004 12 pilloli miksija b'rita
EU/1/11/716/006 270 pilloli miksija b'rita
EU/1/11/716/007 300 pilloli miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Eurartesim

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC: {numru} [kowl tal-prodott]
SN: {numru} [numru tas-serje]
NN: {numru} [numru tar-rimborż nazzjonali jew numru nazzjonali tal-identifikazzjoni ieħor għall-prodott mediċinali]

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Eurartesim 320 mg / 40 mg Pilloli
piperazine tetraphosphate/artenimol

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Alfasigma S.p.A.

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Eurartesim 160 mg/20 mg pilloli miksija b'rita

Piperaquine tetraphosphate/artenimol

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhum Eurartesim u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma int jew it-tifel/tifla tiegħek tiehdu Eurartesim
3. Kif għandek tiehu Eurartesim
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Eurartesim
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Eurartesim u għalxiex jintuża

Eurartesim fih is-sustanzi attivi piperaquine tetraphosphate u artenimol. Jintuża għall-kura tal-malarja mhux ikkumplikata meta l-użu ta' medicini mogħtija mill-ħalq ikun xieraq.

Il-malarja hi kkawżata minn infezzjoni b'parassita li tissejjaħ *Plasmodium*, li tinfirex minn ġidma ta' nemusa infettata. Hemm żewġ tipi differenti tal-parassita *Plasmodium*. Eurartesim joqtol il-parassita *Plasmodium falciparum*.

Il-medicina tista' tittieħed mill-adulti, adolexxenti, tfal u trabi li għandhom iktar minn 6 xhur u li jiżnu 5 kilogrammi jew iżjed.

2. X'għandek tkun taf qabel ma int jew it-tifel/tifla tiegħek tiehdu Eurartesim

Tidhux Eurartesim jekk inti jew it-tifel/tifla tiegħek:

- intom allergiċi għas-sustanzi attivi, piperaquine tetraphosphate jew artenimol, jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imniżżla fis-sezzjoni 6);
- għandkom tip sever ta' infezzjoni bil-malarja li tkun affettwat partijiet tal-ġisem bħal moħħ, pulmuni jew kliewi;
- għandkom kundizzjoni tal-qalb, bħal tibdil fir-ritmu jew fir-rata ta' taħbit tal-qalb, jew mard tal-qalb;
- tafu li kwalunkwe membru tal-familja tagħkom (ġenituri, nanniet jew aħwa subien jew bniet) miet għal għarrieda minhabba problema tal-qalb jew twieldu bi problemi tal-qalb;
- tbatu minn tibdil fil-livelli ta' mluha f'ġisimkom (żbilanċi fl-elettroliti);
- qegħdin tiehdu medicini oħrajn li jista' jkollhom effetti fuq ir-ritmu tal-qalb bħal:
 - quinidine, disopyramide, procainamide, amiodarone, dofetilide, ibutilide, hydroquinidine jew sotalol;
 - medicini li jintużaw biex jikkuraw id-dipressjoni bħal amitriptyline, fluoxetine jew sertraline;

- mediċini li jintużaw biex jikkuraw problemi ta' saħħa mentali bħal phenothiazines, sertindole, sultopride, chlorpromazine, haloperidol, mesoridazine, pimozide jew thioridazine;
- mediċini li jintużaw biex jikkuraw l-infezzjonijiet. Dawn jinkludu xi tipi ta' mediċini li jintużaw għal kura ta' infezzjonijiet batterjali (macrolides [bħal erythromycin jew clarithromycin] u fluoroquinolones [bħal moxifloxacin u sparfloxacin]), jew infezzjonijiet fungali (li jinkludu fluconazole u imidazole) kif ukoll bħal pentamidine (li jintuża għal kura ta' tip speċifiku ta' pnemonja) u saquinavir (għal kura ta' HIV);
- antistamini li jintużaw għal kura ta' allergiji jew infjammazzjoni bħal terfenadine, astemizole jew mizolastine;
- ċerti mediċini li jintużaw biex jikkuraw problemi fl-istonku, bħal cisapride, domperidone jew droperidol;
- mediċini oħrajn bħal vinca alkaloids u arsenic trioxide (jintużaw għal kura ta' ċertu kanċers), bepridil (jintuża għal kura tal-aŋġina), diphemanil (jintuża għal kura ta' disturbi fl-istonku), levomethadyl u methadone (jintużaw għal kura ta' dipendenza fuq id-droga), u probucol (jintuża għal kura ta' livelli għolja ta' kolesterol fid-demm).
- dan l-aħħar (pereżempju fl-aħħar xahar bejn wieħed u ieħor) ġejtu kkurati għal malarja b'ċerti mediċini jew haċtu ċerti mediċini biex tevitaw il-malarja. Dawn il-mediċini jinkludu: mefloquine, halofantrine, lumefantrine, chloroquine jew quinine.

Jekk xi wieħed minn dawn is-sintomi t'hawn fuq japplika għalik jew għat-tifel/tifla tiegħek jew jekk m'intix ċert/a, għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek qabel ma tagħti Eurartesim.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew l-ispiżjar tiegħek qabel tieħu din il-mediċina jekk inti jew it-tifel/tifla tiegħek:

- għandkom problemi tal-fwied jew tal-kliewi;
- għandkom infezzjoni bil-malarja kkawżata minn parassita, li mhix *Plasmodium falciparum*;
- qed tieħdu jew haċtu kwalunkwe mediċini oħrajn għall-kura tal-malarja (minbarra dawk imsemmija hawn fuq);
- tkunu waqt l-ewwel trimestru tat-tqala jew qed treddgħu (ara hawn taħt);
- intom nisa, anzjani (iżjed minn 65 sena) jew qed tirremettu;
- qed tieħdu ċerti mediċini oħrajn li jistgħu jikkawżaw interazzjonijiet metabolici possibbli. Eżempji huma elenkati fis-sezzjoni "Mediċini oħra u Eurartesim";
- jekk wara t-trattament b'Eurartesim terġa' ssehh ripetutament infezzjoni tal-malarja jew ma tigix ikkurata, it-tabib tiegħek jista' jagħtik mediċina oħra.

Jekk m'intix ċert dwar xi haġa minn dawn t'hawn fuq, jekk jogħġbok staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek.

Kellem lit-tabib tiegħek jekk wara t-trattament isehhu sintomi speċifici tal-effetti sekondarji severi: ġilda pallida, dgħufija ġenerali, uġigh ta' ras, qtugħ ta' nifs u taħbit tal-qalb mgħaġġel; b'mod partikolari bl-eżerċizzju, konfużjoni, sturdament, jew awrina ta' kulur skur (għad-dettalji ara sezzjoni 4).

Tfal

Trabi li għadhom m'għalqux is-6 xhur jew li jiżnu inqas minn 5 kg m'għandhomx jingħataw din il-mediċina.

Mediċini oħra u Eurartesim

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk inti jew it-tifel/tifla tiegħek qed tieħdu, haċtu dan l-aħħar jew tistgħu tieħdu xi mediċina oħra. Xi mediċini jistgħu jaffettwaw il-mod li bih jaħdem Eurartesim u t-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li Eurartesim mhuwiex adattat jew li ċċekkjar addizzjonali hu meħtieġ waqt li inti jew it-tifel/tifla tiegħek tkun qed tieħdu mediċini li jistgħu jikkawżaw interazzjonijiet metabolici possibbli. Eżempji huma elenkati hawn taħt (iżda hemm diversi oħrajn):

- xi mediċini li jintużaw għal kura ta' kolesterol għoli fid-demm (bħal atorvastatin, cerivastatin, lovastatin, simvastatin);

- mediċini li jintużaw għal kura ta' pressjoni għolja u problemi tal-qalb (bħal diltiazem, nifedipine, nitrendipine, verapamil, felodipine, amlodipine);
- xi mediċini li jintużaw għal kura ta' HIV (mediċini antiretrovirali): inibituri tal-HIV-protease (bħal atazanavir, darunavir, indinavir, lopinavir, ritonavir), inibituri non-nucleoside reverse transcriptase (bħal efavirenz, nevirapine);
- xi mediċini li jintużaw għal kura ta' infezzjonijiet mikrobjali (bħal telithromycin, rifampicin, dapsone);
- mediċini li jintużaw biex jgħinuk torqod: benzodiazepines (bħal midazolam, triazolam, diazepam, alprazolam), zaleplon, zolpidem;
- mediċini li jintużaw biex jipprevjenu/jikkuraw puplesiji epilettici: barbiturates (bħal phenobarbital), carbamazepine jew phenytoin;
- mediċini li jintużaw wara trapjant ta' organu u f'mard awtoimmuni (bħal cyclosporin, tacrolimus);
- ormoni tas-sess, li jinkludu dawg li jinsabu f'kontraċettivi ormonali (bħal gestodene, progesterone, estradiol), testosterone;
- glukokortikoidi (hydrocortisone, dexamethasone);
- omeprazole (jintuża għal kura ta' mard relatat mal-produzzjoni ta' aċidu gastriku);
- paracetamol (jintuża biex jikkura wġiġ u deni);
- theophylline (jintuża biex itejjeb il-fluss tal-arja fil-bronki);
- nefazodone (jintuża biex jikkura d-dipressjoni);
- aprepitant (jintuża biex jikkura n-nawseja);
- xi gassijiet (bħal enflurane, halothane u isoflurane) li jintużaw għall-ġħoti ta' anestetiku ġenerali.

Eurartesim ma' ikel u xorb

Għandek tiegħu l-pilloli Eurartesim mal-ilma biss.

M'għandekx tiegħu Eurartesim mal-meraq tal-grejpfrut minħabba interazzjonijiet possibbli

Tqala u treddiġh

Għid lit-tabib tiegħek jekk qiegħda fl-ewwel trimestru tat-tqala, taħseb li tista' tkun tqila jew toħroġ tqila, jew jekk qed tredda'. Ibbażat fuq dejta miksuba mill-annimali, Eurartesim huwa ssuspettat li jagħmel ħsara lit-tarbija fil-ġuf jekk jintuża matul l-ewwel tliet xhur tat-tqala. Għalhekk, Eurartesim m'għandux jintuża matul l-ewwel trimestru tat-tqala jekk it-tabib tiegħek jista' jagħtik mediċina alternattiva. Jekk issir taf li inti tqila wara xahar li tkun bdejt tiegħu Eurartesim, jekk jogħġbok informa lit-tabib tiegħek. L-esponiment ta' nisa tqal matul it-tieni u t-tielet trimestru ma kien assoċjat mal-ebda ħsara lit-tarbija fil-ġuf. Jekk Eurartesim ikun aktar adattat għal mara tqila minn terapija ta' kombinazzjoni oħra bbażati fuq artemisinin b'firxa aktar għolja ta' esperjenzi (jew sulfadoxine–pyrimethamine), Eurartesim jista' jintuża fit-tieni u fit-tielet trimestru.

M'għandekx tredda' lit-tarbija tiegħek meta tkun qed tiegħu din il-mediċina għax il-mediċina tista' tgħaddi minn ġol-halib tas-sider għat-tarbija tiegħek.

Jekk qed tiegħu supplimenti tal-folate biex tevita difetti tat-twelid possibbli fit-tubu newrali, tista' tkompli teħodhom fl-istess ħin bħal Eurartesim.

Staqs li tabib jew lill-ispizjar tiegħek għall-parir qabel tiegħu xi mediċina waqt it-tqala jew meta tkun qed tredda'.

Sewqan u thaddim ta' magni

Tista' ssuq jew tuża l-magni wara li tkun ħadt Eurartesim għaladarba tkun irkuprajt mill-marda tiegħek.

3. Kif għandek tiehu Eurartesim

Dejjem għandek tiehu Eurartesim skont il-parir eżatt tat-tabib. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Int jew it-tifel/tifla tiegħek għandkom tiehdu din il-medicina fuq stonku vojta. Int jew it-tifel/tifla tiegħek għandkom tiehdu kull doża mhux inqas minn 3 sigħat wara l-aħħar l-ikla, u m'għandekx tiekol sa wara 3 sigħat wara kull doża ta' Eurartesim. Int jew it-tifel/tifla tiegħek tistgħu tixorbu l-ilma fi kwalunkwe hin.

Jekk ikun diffiċli li tibla' l-pilloli, tista' tfarrakom u thallathom mal-ilma; ixrob it-tahlita immedjatament.

Kors ta' Eurartesim idum tliet ijiem konsekuttivi. Hu doża waħda kuljum. Għandek ukoll tipprova tiehu d-doża bejn wiehded u iehor fl-istess hin f'kull waħda mit-tliet ijiem.

Id-doża ta' kuljum tiddependi fuq il-**piż tal-ġisem** tal-pazjent. It-tabib tiegħek suppost li kiteb riċetta għal doża li hi adattata għall-piż tiegħek jew tat-tifel/tifla tiegħek kif ġej:

Piż tal-ġisem (kg)	Doża ta' kuljum (mg)	Numru totali ta' pilloli għall-kura
5 sa inqas minn 7	Nofs pillola ta' 160 mg/20 mg kuljum	1.5 pillola
7 sa inqas minn 13	Pillola waħda ta' 160 mg/20 mg kuljum	3 pilloli
13 sa inqas minn 24	Pillola waħda ta' 320 mg/40 mg kuljum	3 pilloli
24 sa inqas minn 36	Żewġ pilloli ta' 320 mg/40 mg kuljum	6 pilloli
36 sa inqas minn 75	Tliet pilloli ta' 320 mg/40 mg kuljum	9 pilloli
>75	Erba' pilloli ta' 320 mg/40 mg kuljum	12-il pillola

Rimettar meta tkun qed tiehu din il-medicina

Jekk dan jiġri fi żmien:

- 30 minuta minn meta tkun haadt Eurartesim, id-doża kollha trid tittiehed mill-ġdid.
- 31-60 minuta, nofs id-doża trid tittiehed mill-ġdid.

Jekk inti jew it-tifel/tifla tiegħek tirremettu t-tieni doża wkoll, m'għandekx tiehu jew tagħti lit-tifel/tifla tiegħek doża oħra. Ikkuntattja lit-tabib tiegħek immedjatament biex tikseb kura alternattiva għall-malarja.

Kif tiehu din il-medicina, jekk terġa' ssehh infezzjoni bil-malarja

- Jekk inti jew it-tifel/tifla tiegħek ikollkom attakk iehor tal-malarja, tistgħu tiehdu t-tieni kors ta' Eurartesim fi żmien sena jekk it-tabib tiegħek jaħseb li din hi kura adattata. Inti jew it-tifel/tifla tiegħek m'għandkomx tiehdu iktar minn żewġ korsijiet fi żmien sena. Jekk dan jiġri, kellem lit-tabib tiegħek. Inti jew it-tifel/tifla tiegħek m'għandkomx tiehdu t-tieni kors ta' Eurartesim fi żmien xahrejn mill-ewwel kors.
- Jekk inti jew it-tifel/tifla tiegħek tiġu infettati iktar minn darbtejn f'sena, it-tabib tiegħek ser jagħtikom riċetta għal kura alternattiva.

Jekk inti jew it-tifel/tifla tiegħek tiehdu pilloli ta' Eurartesim aktar milli suppost

Jekk inti jew it-tifel/tifla tiegħek tiehdu iktar mid-doża rakkomandata, għid lit-tabib tiegħek. It-tabib tiegħek jista' jissuġġerixxi monitoraġġ speċjali għalik jew għat-tifel/tifla tiegħek għax dozi oghla minn daww rakkomandati jista' jkollhom effett mhux mixtieq u sever fuq il-qalb (ara wkoll sezzjoni 4).

Jekk inti jew it-tifel/tifla tiegħek tinsew tiehdu Eurartesim

Jekk inti jew it-tifel/tifla tiegħek tinsew tiehdu t-tieni doża ta' Eurartesim fil-hin li suppost, ħuduha hekk kif tiftakru. Imbagħad ħudu t-tielet (l-aħħar) doża madwar 24 siegħa wara t-tieni doża. Jekk inti jew it-tifel/tifla tiegħek tinsew tiehdu t-tielet (l-aħħar) doża ta' Eurartesim fil-hin li suppost, ħuduha hekk kif tiftakru. Qatt m'għandkom tiehdu iktar minn doża waħda fl-istess jum biex tpattu għad-doża li tkun intesiet.

Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Jekk inti jew it-tifel/tifla tiegħek tieqfu tiehdu Eurartesim

Biex il-medicina taħdem b'mod effettiv, inti jew it-tifel/tifla tiegħek għandkom tiehdu l-pilloli skont kif ingħataju u għandkom tlestu l-kors ta' kura ta' 3 ijiem. Jekk inti jew it-tifel/tifla tiegħek ma tkunux kapaci tagħmlu dan, kellu lit-tabib jew lill-ispizjar tagħkom.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd. Il-biċċa l-kbira tal-effetti sekondarji mhumiex severi u normalment jgħibu fi żmien ftit jiem jew ġimgħat wara l-kura.

Problemi tal-qalb

Problema tal-qalb, imsejja titwil fil-QT tista' ssejja waqt li tkun qed tiehu Eurartesim u għal xi jiem wara li tiehu l-aħħar doża. Din tista' tikkawża anormalità ta' periklu għall-hajja tar-ritmu ta' taħbit tal-qalb. Ġew osservati disturbi oħra marbuta mar-ritmu tat-taħbit tal-qalb b'sintomi bħal taħbit tal-qalb mgħaġġel (takikardija) u taħbit tal-qalb qawwi li jista' jkun mgħaġġel jew irregolari (palpitazzjonijiet) fl-adulti u fit-tfal. Il-frekwenza ta' dawn l-effetti sekondarji hija komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10).

Barra minn hekk, taħbit tal-qalb irregolari (aritmiji tas-sinus) jew bil-mod (bradikardija) ġie osservat fl-adulti. Il-frekwenza ta' dawn l-effetti sekondarji mhijiex komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100).

Jekk tinnota xi haġa differenti fir-ritmu tat-taħbit tal-qalb tiegħek jew tat-tifel/tifla tiegħek jew jekk ikollok xi sintomi (bħal palpitazzjonijiet jew taħbit irregolari tal-qalb), għandek tikkuntattja lit-tabib tiegħek kemm jista' jkun malajr u qabel ma jkun imisskom tiehdu d-doża li jmiss.

It-tabib tiegħek jista' jiehu recordings elettrici tal-qalb (elettrokardjogram ECG) waqt li inti jew it-tifel/tifla tiegħek tkunu qed tiġu kkurati u wara li tingħata l-aħħar doża. It-tabib tiegħek ser jagħtik parir meta se jsiru dawn ir-recordings.

Problemi biċ-ċelluli tad-demm ħomor

Kultant problema biċ-ċelluli tad-demm ħomor tiegħek, li tissejjaħ anemija emolitika, tista' ssejja wara li tirċievi trattament għall-malarja. Din il-kundizzjoni tista' tittardja, u tista' ssejja sa xahar wara l-użu ta' Eurartesim (anemija emolitika ttardjata). F'hafna każijiet, l-anemija tfieq mingħajr trattament speċifiku, iżda xi kultant, f'każijiet severi, trasfużjoni tad-demm tista' tkun meħtieġa. It-tabib tiegħek se jagħmel testijiet tad-demm b'mod regolari. Jekk in-nuqqas ta' ċelluli tad-demm ħomor ikun issuspettat li qed jiġi kkawżat mis-sistema immunitarja tiegħek (anemija emolitika awtoimmuni), dawn it-testijiet jistgħu jinkludu test dirett ta' kontra l-globulina, biex jiġi ddeterminat jekk it-trattament, eż. bil-kortikosteroidi, huwiex meħtieġ. Il-frekwenza ta' dawn l-effetti sekondarji mhijiex magħrufa (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli). Ikkuntattja lit-tabib tiegħek immedjatament jekk inti jew it-tifel/tifla tiegħek tiżviluppaw wiehed jew iktar mis-sintomi li ġejjin wara t-trattament b'Eurartesim: ġilda pallida, dgħufija ġenerali, ugiġh ta' ras, qtugħ ta' nifs u taħbit tal-qalb mgħaġġel; b'mod partikolari bl-eżerċizzju, konfużjoni, sturdament, jew awrina ta' kulur skur.

Effetti sekundarji ohra fl-adulti

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)

Anemija, uġiġħ ta' ras, deni, dġħufija ġenerali.

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100)

Influwenza, infezzjoni respiratorja, aptit batut jew telf ta' aptit, sturdament, konvulżjonijiet (puplesiji), sogħla, rimettar, uġiġħ ta' żaqq, dijarea, nawsja, infjammazzjoni jew tkabbir tal-fwied, ħsara liċ-ċelluli tal-fwied, testijiet tal-funzjoni tal-fwied b'riżultati mhux normali, ħakk, uġiġħ fil-muskoli jew ġogi.

Effetti sekundarji ohra fit-tfal

Komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw iktar minn persuna 1 minn kull 10)

Influwenza, sogħla, deni.

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)

Infezzjoni respiratorja, infezzjoni fil-widnejn, anemija, anormalitajiet f'diversi tipi ta' ċelluli tad-dem (ċelluli tad-dem bojod u plejtlits), aptit batut jew telf ta' aptit, infezzjoni fl-ġħajnejn, uġiġħ ta' żaqq, rimettar, dijarea, infjammazzjoni tal-ġilda, raxx, dġħufija ġenerali.

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100)

Anormalitajiet fiċ-ċelluli ħomor tad-dem, numru eċċessiv ta' plejtlits, tkabbir ta' xi organi (bħal fwied jew il-milsa), glandoli tal-limfa minfuhin, konvulżjonijiet (puplesiji), uġiġħ ta' ras, ħsejjes mhux normali tal-qalb (li jinstemgħu mit-tabib tiegħek bi stetoskopju), ħruġ ta' demm mill-imnieher, imnieher inixxi, nawseja, infjammazzjoni tal-ħalq, infjammazzjoni jew tkabbir tal-fwied, suffejra, testijiet tad-dem tal-funzjoni tal-fwied b'riżultat mhux normali, ħakk u infjammazzjoni tal-ġilda, uġiġħ fil-ġogi.

Rappurtar tal-effetti sekundarji

Jekk ikollok xi effett sekundarju, kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekundarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekundarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizżla f'**Appendiċi V**. Billi tirrapporta l-effetti sekundarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Eurartesim

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tihux din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-pakkett wara 'EXP'. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl u mill-umdità.

Tużax din il-medicina jekk tinnota li l-folja tkun miftuħa.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Eurartesim

Is-sustanzi attivi huma piperazine tetraphosphate u artenimol.

Kull pillola miksija b'rita fiha 160 mg ta' piperazine tetraphosphate (b'hala t-tetrahydrate) u 20 mg ta' arteminol.

Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma:

Il-qalba tal-pillola: pre-gelatinised starch, dextrin, hypromellose (E464), croscarmellose sodium, magnesium stearate (E572).

Kisja tar-rita: hypromellose, titanium dioxide (E171), macrogol 400.

Kif jidher Eurartesim u l-kontenut tal-pakkett

Eurartesim huma pilloli bojod miksija b'rita, imnaqqxa, u b'ferq fin-nofs.

Il-pilloli ta' 160 mg/20 mg għandhom l-ittri 'S' u 'T' fuq naħa waħda u jiġu fornuti f'folji li jkun fihom 3 pilloli.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Alfasigma S.p.A.
Via Ragazzi del '99, n. 5
40133 Bologna
L-Italja

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

Manifattur

Alfasigma S.p.A.
Via Pontina km. 30,400
00071 Pomezia (Ruma)
L-Italja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

Luxembourg/Luxemburg

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

Nederland

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

Deutschland

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

España

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

Portugal

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

France

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

Ελλάδα

A VIPharma International A.E.

Τηλ: +30 210-6194170

info@avipharma.gr

Italy

Alfasigma S.p.A.

Tel: +39 051 6489602

regulatorycorporate@alfasigma.com

Κύπρος

ISANGEN PHARMA CYPRUS LTD

Τηλ: +357 24-638833,

info@isangenpharma.com.cy

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

Alfasigma S.p.A.

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

Тел/Tel/Tlf/ Sími/Puh: +39 051 6489602

regulatorycorporate@alfasigma.com

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'xahar SSSS

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu/>.

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Eurartesim 320 mg/40 mg pilloli miksija b'rita Piperaquine tetraphosphate/artenimol

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhu Eurartesim u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma int jew it-tifel/tifla tiegħek tiehdu Eurartesim
3. Kif għandek tiehu Eurartesim
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Eurartesim
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Eurartesim u għalxiex jintuża

Eurartesim fih is-sustanzi attivi piperaquine tetraphosphate u artenimol. Jintuża għall-kura tal-malarja mhux ikkumplikata meta l-użu ta' medicini mogħtija mill-ħalq ikun xieraq.

Il-malarja hi kkawżata minn infezzjoni b'parassita li tissejjaħ *Plasmodium*, li tinfirex minn ġidma ta' nemusa infettata. Hemm żewġ tipi differenti tal-parassita *Plasmodium*. Eurartesim joqtol il-parassita *Plasmodium falciparum*.

Il-medicina tista' tittieħed mill-adulti, adolexxenti, tfal u trabi li għandhom iktar minn 6 xhur u li jiżnu 5 kilogrammi jew iżjed.

2. X'għandek tkun taf qabel ma int jew it-tifel/tifla tiegħek tiehdu Eurartesim

Tiddux Eurartesim jekk inti jew it-tifel/tifla tiegħek:

- intom allergiċi għas-sustanzi attivi, piperaquine tetraphosphate jew artenimol, jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imniżżla fis-sezzjoni 6);
- għandkom tip sever ta' infezzjoni bil-malarja li tkun affettwat partijiet tal-ġisem bħal moħħ, pulmuni jew kliewi;
- għandkom kundizzjoni tal-qalb, bħal tibdil fir-ritmu jew fir-rata ta' taħbit tal-qalb, jew mard tal-qalb;
- tafu li kwalunkwe membru tal-familja tagħkom (ġenituri, nanniet jew aħwa subien jew bniet) miet għal għarrieda minhabba problema tal-qalb jew twieldu bi problemi tal-qalb;
- tbatu minn tibdil fil-livelli ta' mluha f'ġisimkom (żbilanċi fl-elettroliti);
- qegħdin tiehdu medicini oħrajn li jista' jkollhom effetti fuq ir-ritmu tal-qalb bħal:
 - quinidine, disopyramide, procainamide, amiodarone, dofetilide, ibutilide, hydroquinidine jew sotalol;
 - medicini li jintużaw biex jikkuraw id-dipressjoni bħal amitriptyline, fluoxetine jew sertraline;
 - medicini li jintużaw biex jikkuraw problemi ta' saħħa mentali bħal phenothiazines, sertindole, sultopride, chlorpromazine, haloperidol, mesoridazine, pimozide jew thioridazine;

- mediċini li jintużaw biex jikkuraw l-infezzjonijiet. Dawn jinkludu xi tipi ta' mediċini li jintużaw għal kura ta' infezzjonijiet batterjali (macrolides [bħal erythromycin jew clarithromycin] u fluoroquinolones [bħal moxifloxacin u sparfloxacin]), jew infezzjonijiet fungali (li jinkludu fluconazole u imidazole) kif ukoll bħal pentamidine (li jintuża għal kura ta' tip speċifiku ta' pnemonja) u saquinavir (għal kura ta' HIV);
- antistamini li jintużaw għal kura ta' allergiji jew infjammazzjoni bħal terfenadine, astemizole jew mizolastine;
- ċerti mediċini li jintużaw biex jikkuraw problemi fl-istonku, bħal cisapride, domperidone jew droperidol;
- mediċini oħrajn bħal vinca alkaloids u arsenic trioxide (jintużaw għal kura ta' ċertu kancers), bepridil (jintuża għal kura tal-angina), diphemanil (jintuża għal kura ta' disturbi fl-istonku), levomethadyl u methadone (jintużaw għal kura ta' dipendenza fuq id-droga), u probucol (jintuża għal kura ta' livelli għolja ta' kolesterol fid-demm).
- dan l-aħħar (pereżempju fl-aħħar xahar bejn wieħed u ieħor) ġejtu kkurati għal malarja b'ċerti mediċini jew haċtu ċerti mediċini biex tevitaw il-malarja. Dawn il-mediċini jinkludu: mefloquine, halofantrine, lumefantrine, chloroquine jew quinine.

Jekk xi wieħed minn dawn is-sintomi t'hawn fuq japplika għalik jew għat-tifel/tifla tiegħek jew jekk m'intix ċert/a, għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel ma tagħti Eurartesim.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew l-ispizjar tiegħek qabel tiehu din il-mediċina jekk inti jew it-tifel/tifla tiegħek:

- għandkom problemi tal-fwied jew tal-kliwi;
- għandkom infezzjoni bil-malarja kkawżata minn parassita, li mhix *Plasmodium falciparum*;
- qed tiehdu jew haċtu kwalunkwe mediċini oħrajn għall-kura tal-malarja (minbarra dawk imsemmija hawn fuq);
- tkunu waqt l-ewwel trimestru tat-tqala jew qed treddgħu (ara hawn taħt);
- intom nisa, anzjani (iżjed minn 65 sena) jew qed tirremettu;
- qed tiehdu ċerti mediċini oħrajn li jistgħu jikkawżaw interazzjonijiet metabolici possibbli. Eżempji huma elenkati fis-sezzjoni "Mediċini oħra u Eurartesim";
- jekk wara t-trattament b'Eurartesim terġa' ssehh ripetutament infezzjoni tal-malarja jew ma tiġix ikkurata, it-tabib tiegħek jista' jagħtik mediċina oħra.

Jekk m'intix ċert dwar xi haġa minn dawn t'hawn fuq, jekk jogħgbok staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

Kellem lit-tabib tiegħek jekk wara t-trattament isehhu sintomi speċifiċi tal-effetti sekondarji severi: ġilda pallida, dgħufija ġenerali, uġiġh ta' ras, qtugħ ta' nifs u taħbit tal-qalb mgħaġġel; b'mod partikolari bl-eżerċizzju, konfużjoni, sturdament, jew awrina ta' kulur skur (għad-dettalji ara sezzjoni 4).

Tfal

Trabi li għadhom m'għalqux is-6 xhur jew li jiżnu inqas minn 5 kg m'għandhomx jingħataw din il-mediċina.

Mediċini oħra u Eurartesim

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk inti jew it-tifel/tifla tiegħek qed tiehdu, haċtu dan l-aħħar jew tistgħu tiehdu xi mediċina oħra. Xi mediċini jistgħu jaffettwaw il-mod li bih jaħdem Eurartesim u t-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li Eurartesim mhuwiex adattat jew li ċċekkjar addizzjonali hu meħtieġ waqt li inti jew it-tifel/tifla tiegħek tkun qed tiehdu mediċini li jistgħu jikkawżaw interazzjonijiet metabolici possibbli. Eżempji huma elenkati hawn taħt (iżda hemm diversi oħrajn):

- xi mediċini li jintużaw għal kura ta' kolesterol għoli fid-demm (bħal atorvastatin, cerivastatin, lovastatin, simvastatin);
- mediċini li jintużaw għal kura ta' pressjoni għolja u problemi tal-qalb (bħal diltiazem, nifedipine, nitrendipine, verapamil, felodipine, amlodipine);

- xi mediċini li jintużaw għal kura ta' HIV (mediċini antiretrovirali): inibituri tal-HIV-protease (bħal atazanavir, darunavir, indinavir, lopinavir, ritonavir), inibituri non-nucleoside reverse transcriptase (bħal efavirenz, nevirapine);
- xi mediċini li jintużaw għal kura ta' infezzjonijiet mikrobjali (bħal telithromycin, rifampicin, dapsone);
- mediċini li jintużaw biex jgħinuk torqod: benzodiazepines (bħal midazolam, triazolam, diazepam, alprazolam), zaleplon, zolpidem;
- mediċini li jintużaw biex jipprevjenu/jikkuraw puplesiji epilettici: barbiturates (bħal phenobarbital), carbamazepine jew phenytoin;
- mediċini li jintużaw wara trapjant ta' organu u f' mard awtoimmuni (bħal cyclosporin, tacrolimus);
- ormoni tas-sess, li jinkludu dawg li jinsabu f' kontraċettivi ormonali (bħal gestodene, progesterone, estradiol), testosterone;
- glukokortikoidi (hydrocortisone, dexamethasone);
- omeprazole (jintuża għal kura ta' mard relatat mal-produzzjoni ta' aċidu gastriku);
- paracetamol (jintuża biex jikkura wġiġh u deni);
- theophylline (jintuża biex itejjeb il-fluss tal-arja fil-bronki);
- nefazodone (jintuża biex jikkura d-dipressjoni);
- aprepitant (jintuża biex jikkura n-nawseja);
- xi gassijiet (bħal enflurane, halothane u isoflurane) li jintużaw għall-ġhoti ta' anestetiku ġenerali.

Eurartesim ma' ikel u xorb

Għandek tiegħu l-pilloli Eurartesim mal-ilma biss.

M'għandekx tiegħu Eurartesim mal-meraq tal-grejpfrut minħabba interazzjonijiet possibbli

Tqala u treddigh

Għid lit-tabib tiegħek jekk qiegħda fl-ewwel trimestru tat-tqala, taħseb li tista' tkun tqila jew toħroġ tqila, jew jekk qed tredda'. Ibbażat fuq dejta miksuba mill-annimali, Eurartesim huwa ssuspettat li jagħmel ħsara lit-tarbija fil-ġuf jekk jintuża matul l-ewwel tliet xhur tat-tqala. Għalhekk, Eurartesim m'għandux jintuża matul l-ewwel trimestru tat-tqala jekk it-tabib tiegħek jista' jagħtik mediċina alternattiva. Jekk issir taf li inti tqila wara xahar li tkun bdejt tiegħu Eurartesim, jekk jogħġbok informa lit-tabib tiegħek. L-esponiment ta' nisa tqal matul it-tieni u t-tielet trimestru ma kien assoċjat mal-ebda ħsara lit-tarbija fil-ġuf. Jekk Eurartesim ikun aktar adattat għal mara tqila minn terapija ta' kombinazzjoni oħra bbażati fuq artemisinin b'firxa aktar għolja ta' esperjenzi (jew sulfadoxine–pyrimethamine), Eurartesim jista' jintuża fit-tieni u fit-tielet trimestru.

M'għandekx tredda' lit-tarbija tiegħek meta tkun qed tiegħu din il-mediċina għax il-mediċina tista' tghaddi minn ġol-halib tas-sider għat-tarbija tiegħek.

Jekk qed tiegħu supplimenti tal-folate biex tevita difetti tat-twelid possibbli fit-tubu newrali, tista' tkompli teħodhom fl-istess hin bħal Eurartesim.

Staqsijet lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek għall-parir qabel tiegħu xi mediċina waqt it-tqala jew meta tkun qed tredda'.

Sewqan u thaddim ta' magni

Tista' ssuq jew tuża l-magni wara li tkun ħadt Eurartesim għaladarba tkun irkuprajt mill-marda tiegħek.

3. Kif għandek tiegħu Eurartesim

Dejjem għandek tiegħu Eurartesim skont il-parir eżatt tat-tabib. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Int jew it-tifel/tifla tiegħek għandkom tiehdu din il-medicina fuq stonku vojta. Int jew it-tifel/tifla tiegħek għandkom tiehdu kull doża mhux inqas minn 3 sigħat wara l-aħħar l-ikla, u m'għandekx tiekol sa wara 3 sigħat wara kull doża ta' Eurartesim. Int jew it-tifel/tifla tiegħek tistgħu tixorbu l-ilma fi kwalunkwe hin.

Jekk ikun diffiċli li tibla' l-pilloli, tista' tfarrakom u tħallathom mal-ilma; ixrob it-taħlita immedjatament.

Kors ta' Eurartesim idum tliet ijiem konsekuttivi. Hu doża waħda kuljum. Għandek ukoll tipprova tiehu d-doża bejn wiehded u iehor fl-istess hin f'kull waħda mit-tliet ijiem.

Id-doża ta' kuljum tiddependi fuq il-**piż tal-ġisem** tal-pazjent. It-tabib tiegħek suppost li kiteb riċetta għal doża li hi adattata għall-piż tiegħek jew tat-tifel/tifla tiegħek kif ġej:

Piż tal-ġisem (kg)	Doża ta' kuljum (mg)	Numru totali ta' pilloli għall-kura
5 sa inqas minn 7	Nofs pillola ta' 160 mg/20 mg kuljum	1.5 pillola
7 sa inqas minn 13	Pillola waħda ta' 160 mg/20 mg kuljum	3 pilloli
13 sa inqas minn 24	Pillola waħda ta' 320 mg/40 mg kuljum	3 pilloli
24 sa inqas minn 36	Żewġ pilloli ta' 320 mg/40 mg kuljum	6 pilloli
36 sa inqas minn 75	Tliet pilloli ta' 320 mg/40 mg kuljum	9 pilloli
>75	Erba' pilloli ta' 320 mg/40 mg kuljum	12-il pillola

Rimettar meta tkun qed tiehu din il-medicina

Jekk dan jiġri fi żmien:

- 30 minuta minn meta tkun haadt Eurartesim, id-doża kollha trid tittiehed mill-ġdid.
- 31-60 minuta, nofs id-doża trid tittiehed mill-ġdid.

Jekk inti jew it-tifel/tifla tiegħek tirremettu t-tieni doża wkoll, m'għandekx tiehu jew tagħti lit-tifel/tifla tiegħek doża oħra. Ikkuntattja lit-tabib tiegħek immedjatament biex tikseb kura alternattiva għall-malarja.

Kif tiehu din il-medicina, jekk terġa' ssehh infezzjoni bil-malarja

- Jekk inti jew it-tifel/tifla tiegħek ikollkom attakk iehor tal-malarja, tistgħu tiehdu t-tieni kors ta' Eurartesim fi żmien sena jekk it-tabib tiegħek jaħseb li din hi kura adattata. Inti jew it-tifel/tifla tiegħek m'għandkomx tiehdu iktar minn żewġ korsijiet fi żmien sena. Jekk dan jiġri, kellem lit-tabib tiegħek. Inti jew it-tifel/tifla tiegħek m'għandkomx tiehdu t-tieni kors ta' Eurartesim fi żmien xahrejn mill-ewwel kors.
- Jekk inti jew it-tifel/tifla tiegħek tiġu infettati iktar minn darbtejn f'sena, it-tabib tiegħek ser jagħtikom riċetta għal kura alternattiva.

Jekk inti jew it-tifel/tifla tiegħek tiehdu pilloli ta' Eurartesim aktar milli suppost

Jekk inti jew it-tifel/tifla tiegħek tiehdu iktar mid-doża rakkomandata, għid lit-tabib tiegħek. It-tabib tiegħek jista' jissuġġerixxi monitoraġġ speċjali għalik jew għat-tifel/tifla tiegħek għax doži oghla minn dawk rakkomandati jista' jkollhom effett mhux mixtieq u sever fuq il-qalb (ara wkoll sezzjoni 4).

Jekk inti jew it-tifel/tifla tiegħek tinsew tiehdu Eurartesim

Jekk inti jew it-tifel/tifla tiegħek tinsew tiehdu t-tieni doża ta' Eurartesim fil-hin li suppost, huduha hekk kif tiġtakru. Imbagħad huđu t-tielet (l-aħħar) doża madwar 24 siegħa wara t-tieni doża. Jekk inti jew it-tifel/tifla tiegħek tinsew tiehdu t-tielet (l-aħħar) doża ta' Eurartesim fil-hin li suppost, huduha hekk kif tiġtakru. Qatt m'għandkom tiehdu iktar minn doża waħda fl-istess jum biex tpattu għad-doża li tkun intesiet.

Iccekka mat-tabib jew mal-ispiżjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Jekk inti jew it-tifel/tifla tiegħek tiegħu tiehdu Eurartesim

Biex il-medicina taħdem b'mod effettiv, inti jew it-tifel/tifla tiegħek għandkom tiehdu l-pilloli skont kif ingħatajt u għandkom tlestu l-kors ta' kura ta' 3 ijiem. Jekk inti jew it-tifel/tifla tiegħek ma tkunux kapaċi tagħmlu dan, kellu lit-tabib jew lill-ispizjar tagħkom.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd. Il-biċċa l-kbira tal-effetti sekondarji mhumiex severi u normalment jgħibu fi żmien ftit jiem jew ġimghat wara l-kura.

Problemi tal-qalb

Problema tal-qalb, imsejha titwil fil-QT tista' ssejha waqt li tkun qed tiehu Eurartesim u għal xi jiem wara li tiehu l-aħħar doża. Din tista' tikkawża anormalità ta' periklu għall-hajja tar-ritmu ta' taħbit tal-qalb. Ġew osservati disturbi oħra marbuta mar-ritmu tat-taħbit tal-qalb b'sintomi bħal taħbit tal-qalb mgħaġġel (takikardija) u taħbit tal-qalb qawwi li jista' jkun mgħaġġel jew irregolari (palpitazzjonijiet) fl-adulti u fit-tfal. Il-frekwenza ta' dawn l-effetti sekondarji hija komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10).

Barra minn hekk, taħbit tal-qalb irregolari (aritmiji tas-sinus) jew bil-mod (bradikardija) ġie osservat fl-adulti. Il-frekwenza ta' dawn l-effetti sekondarji mhijiex komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100).

Jekk tinnota xi haġa differenti fir-ritmu tat-taħbit tal-qalb tiegħek jew tat-tifel/tifla tiegħek jew jekk ikollok xi sintomi (bħal palpitazzjonijiet jew taħbit irregolari tal-qalb), għandek tikkuntattja lit-tabib tiegħek kemm jista' jkun malajr u qabel ma jkun imisskom tiehdu d-doża li jmiss.

It-tabib tiegħek jista' jiehu recordings elettrici tal-qalb (elettrokardjogram ECG) waqt li inti jew it-tifel/tifla tiegħek tkunu qed tiġu kkurati u wara li tingħata l-aħħar doża. It-tabib tiegħek ser jagħtik parir meta se jsiru dawn ir-recordings.

Problemi biċ-ċelluli tad-demm ħomor

Kultant problema biċ-ċelluli tad-demm ħomor tiegħek, li tissejjaħ anemija emolitika, tista' ssejha wara li tirċievi trattament għall-malarja. Din il-kundizzjoni tista' tittardja, u tista' ssejha sa xahar wara l-użu ta' Eurartesim (anemija emolitika ttardjata). F'hafna każijiet, l-anemija tfieg mingħajr trattament speċifiku, iżda xi kultant, f'każijiet severi, trasfużjoni tad-demm tista' tkun meħtieġa. It-tabib tiegħek se jagħmel testijiet tad-demm b'mod regolari. Jekk in-nuqqas ta' ċelluli tad-demm ħomor ikun issuspettat li qed jiġi kkawżat mis-sistema immunitarja tiegħek (anemija emolitika awtoimmuni), dawn it-testijiet jistgħu jinkludu test dirett ta' kontra l-globulina, biex jiġi ddeterminat jekk it-trattament, eż. bil-kortikosteroidi, huwiex meħtieġ. Il-frekwenza ta' dawn l-effetti sekondarji mhijiex magħrufa (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli). Ikkuntattja lit-tabib tiegħek immedjatament jekk inti jew it-tifel/tifla tiegħek tiżviluppaw wiehed jew iktar mis-sintomi li ġejjin wara t-trattament b'Eurartesim: ġilda pallida, dghufija ġenerali, uġiġh ta' ras, qtugħ ta' nifs u taħbit tal-qalb mgħaġġel; b'mod partikolari bl-eżerċizzju, konfużjoni, sturdament, jew awrina ta' kulur skur.

Effetti sekondarji oħra fl-adulti

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)

Anemija, uġiġh ta' ras, deni, dghufija ġenerali.

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100)

Influwenza, infezzjoni respiratorja, aptit batut jew telf ta' aptit, sturdament, konvulżjonijiet (puplesiji), sogħla, rimettar, uġiġħ ta' żaqq, dijarea, nawsja, infjammazzjoni jew tkabbir tal-fwied, ħsara liċ-ċelluli tal-fwied, testijiet tal-funzjoni tal-fwied b'riżultati mhux normali, ħakk, uġiġħ fil-muskoli jew ġogi.

Effetti sekondarji ohra fit-tfal

Komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw iktar minn persuna 1 minn kull 10)

Influwenza, sogħla, deni.

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)

Infezzjoni respiratorja, infezzjoni fil-widnejn, anemija, anormalitajiet f'diversi tipi ta' ċelluli tad-demem (ċelluli tad-demem bojod u plejtlits), aptit batut jew telf ta' aptit, infezzjoni fl-ġhajnejn, uġiġħ ta' żaqq, rimettar, dijarea, infjammazzjoni tal-ġilda, raxx, dgħufija ġenerali.

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100)

Anormalitajiet fiċ-ċelluli ħomor tad-demem, numru eċċessiv ta' plejtlits, tkabbir ta' xi organi (bħal fwied jew il-milsa), glandoli tal-limfa minfuħin, konvulżjonijiet (puplesiji), uġiġħ ta' ras, ħsejjes mhux normali tal-qalb (li jinstemgħu mit-tabib tiegħek bi stetoskopju), ħruġ ta' demem mill-imnieher, imnieher inixxi, nawseja, infjammazzjoni tal-ħalq, infjammazzjoni jew tkabbir tal-fwied, suffejra, testijiet tad-demem tal-funzjoni tal-fwied b'riżultat mhux normali, ħakk u infjammazzjoni tal-ġilda, uġiġħ fil-ġogi.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizżla f'Appendiċi V. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Eurartesim

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tihux din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-pakkett wara 'EXP'. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.

Aħzen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl u mill-umdità.

Tużax din il-medicina jekk tinnota li l-folja tkun miftuħa.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagg jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Eurartesim

Is-sustanzi attivi huma piperazine tetraphosphate u artenimol.

Kull pillola miksija b'rita fiha 320 mg ta' piperazine tetraphosphate (bħala t-tetrahydrate) u 40 mg ta' artenimol.

Is-sustanzi mhux attivi l-ohra huma:

Il-qalba tal-pillola: pre-gelatinised starch, dextrin, hypromellose (E464), croscarmellose sodium, magnesium stearate (E572).

Kisja tar-rita: hypromellose, titanium dioxide (E171), macrogol 400.

Kif jidher Eurartesim u l-kontenut tal-pakkett

Eurartesim huma pilloli bojod miksija b'rita, imnaqqxa, u b'ferq fin-nofs.

Il-pilloli ta' 320 mg/40 mg fihom żewġ ittri 'σ' fuq naħa waħda u jiġu fornuti f'folji li jkun fihom 3, 6, 9, 12, 270 jew 300-il pillola.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Alfasigma S.p.A.
Via Ragazzi del '99, n. 5
40133 Bologna
L-Italja

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

Manifattur

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

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

Luxembourg/Luxemburg

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

Nederland

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

Deutschland

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

España

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

Portugal

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

France

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

Ελλάδα

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

Italy

Alfasigma S.p.A.

Tel: +39 051 6489602

regulatorycorporate@alfasigma.com

Κύπρος

ISANGEN PHARMA CYPRUS LTD

Τηλ: +357 24-638833,

info@isangenpharma.com.cy

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

Alfasigma S.p.A.

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

Тел/Tel/Tlf/ Sími/Puh:

+39 051 6489602

regulatorycorporate@alfasigma.com

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'xahar SSSS

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu/>.

ANNESS IV

**KONKLUŻJONIJIET XJENTIFIČI U RAĠUNIJIET GHALL-VARJAZZJONI GHAT-TERMINI
TAL-AWTORIZZAZZJONI(JIET) GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Konklużjonijiet xjentifiċi

Meta jiġi kkunsidrat ir-Rapport ta' Valutazzjoni tal-PRAC dwar il-PSUR(s) għal artenimol/piperaquine tetraphosphate, il-konklużjonijiet xjentifiċi tas-CHMP huma kif ġej:

Fid-dawl tad-*data* disponibbli dwar korrimment epatoċellulari minn rapporti spontanji f'adulti inkluża f'xi każijiet relazzjoni temporali mill-qrib, de-challenge pożittiv, il-PRAC jikkunsidra li relazzjoni kawżali bejn artenimol / piperaquine tetraphosphate u korrimment epatoċellulari hija minn tal-inqas possibbiltà raġonevoli. Il-PRAC ikkonkluda li l-informazzjoni dwar il-prodott ta' prodotti li fihom artenimol / piperaquine tetraphosphate għandha tiġi emendata kif xieraq.

Is-CHMP jaqbel mal-konklużjonijiet xjentifiċi magħmula mill-PRAC.

Raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqeghid fis-Suq

Abbażi tal-konklużjonijiet xjentifiċi għal artenimol/piperaquine tetraphosphate s-CHMP huwa tal-fehma li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodott(i) mediċinali li fih/fihom artenimol/piperaquine tetraphosphate mhuwiex mibdul sugġett għall-bidliet proposti għall-informazzjoni tal-prodott.

Is-CHMP jirrakkomanda li t-termini għall-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqeghid fis-Suq għandhom ikunu varjati.