ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Eurartesim 160 mg/20 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 160 mg de tetrafosfato de piperaquina (sob a forma do tetra-hidrato; PQP) e 20 mg de artenimol.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido).

Comprimido revestido por película, biconvexo, oblongo, branco (11,5 x 5,5 mm de dimensão / 4,4 mm de espessura) com uma ranhura e marcado num dos lados com as letras “S” e “T”.

O comprimido pode ser dividido em doses iguais.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Eurartesim é indicado para o tratamento da malária não complicada causada por *Plasmodium falciparum* em adultos, adolescentes, crianças e lactentes com idade igual ou superior a 6 meses e peso igual ou superior a 5 kg.

Devem ser tidas em conta as diretrizes oficiais relativamente à utilização adequada de medicamentos antimaláricos, incluindo a informação sobre a prevalência de resistência ao artenimol/piperaquina na área geográfica onde foi adquirida a infeção (ver secção 4.4).

4.2 Posologia e modo de administração

<u>Posologia</u>

Eurartesim deve ser administrado durante três dias consecutivos de forma a perfazer um total de três doses, administradas todos os dias à mesma hora.

A dose deve basear-se no peso corporal como se indica na tabela abaixo:

Peso corporal (kg)	Dose diária (mg)		Dosagem do comprimido e número de comprimidos por dose
	PQP	Artenimol	
5 a <7	80	10	½ comprimido de 160 mg / 20 mg
7 a <13	160	20	1 comprimido de 160 mg / 20 mg
13 a <24	320	40	1 comprimido de 320 mg / 40 mg
24 a <36	640	80	2 comprimidos de 320 mg / 40 mg
36 a <75	960	120	3 comprimidos de 320 mg / 40 mg
>75*	1.280	160	4 comprimidos de 320 mg / 40 mg

* Ver secção 5.1.

Se um doente vomitar durante o período de 30 minutos após tomar Eurartesim, deve administrar-se novamente a dose inteira; se um doente vomitar durante o período de 30-60 minutos após tomar Eurartesim, deve readministrar-se metade da dose. A repetição da administração de Eurartesim não deve ser tentada mais do que uma vez. Caso o doente vomite a segunda dose deve optar-se por uma terapêutica antimalárica alternativa.

No caso de esquecimento de uma dose, esta deve ser administrada logo que seja detetada a omissão e, depois, deve continuar-se o regime recomendado até terminar o ciclo completo de tratamento.

Não existe informação relativa a um segundo ciclo de tratamento.
Não podem ser administrados mais de dois ciclos de tratamento com Eurartesim por cada período de 12 meses (ver secções 4.4 e 5.3).
Tendo em conta a longa semivida de eliminação da piperaquina, não deve ser administrado um segundo ciclo de Eurartesim menos de 2 meses após a administração do primeiro ciclo (ver secções 4.4 e 5.2).

Populações especiais

Idosos
Estudos clínicos de Eurartesim não incluíram doentes com idade igual ou superior a 65 anos. Desta forma, não é possível fazer recomendações posológicas. Considerando a possibilidade de uma diminuição da função hepática e renal relacionada com a idade, bem como um potencial para afeções cardíacas (ver secções 4.3 e 4.4), deve ser tida precaução na administração do medicamento a idosos.

Afeção hepática e renal
Eurartesim não foi avaliado em indivíduos com insuficiência renal ou hepática moderada ou grave. Por conseguinte, aconselha-se precaução quando se administra Eurartesim a estes doentes (ver secção 4.4).

População pediátrica
A segurança e eficácia de Eurartesim em lactentes com menos de 6 meses de idade e em crianças com um peso inferior a 5 kg não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis relativos a estas subpopulações pediátricas.

Modo de administração

Eurartesim deve ser tomado por via oral, com água e sem alimentos.
Cada dose deve ser administrada pelo menos 3 horas após a última ingestão de alimentos.
Não devem ser ingeridos alimentos no prazo de 3 horas após cada dose.

No caso de doentes que não são capazes de engolir os comprimidos, tais como lactentes e crianças pequenas, Eurartesim pode ser esmagado e misturado com água. A mistura deve ser utilizada imediatamente após a preparação.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

- Malária grave de acordo com a definição da OMS.

- Antecedentes familiares de morte súbita ou de prolongamento congénito do intervalo QTc.

- Prolongamento congénito do intervalo QTc ou qualquer patologia clínica conhecida por prolongar o intervalo QTc.

- Antecedentes de arritmias cardíacas sintomáticas, com bradicardia clinicamente relevante.

- Doenças cardíacas que predisponham para arritmia tais como hipertensão grave, hipertrofia ventricular esquerda (incluindo cardiomiopatia hipertrófica) ou insuficiência cardíaca congestiva associada a uma diminuição da fração de ejeção ventricular esquerda.

- Perturbações eletrolíticas, particularmente hipocaliemia, hipocalcemia ou hipomagnesemia.

- A tomar medicamentos que se sabe prolongarem o intervalo QTc. Estes medicamentos incluem (mas não estão limitados a):

    - Antiarrítmicos (por ex., amiodarona, disopiramida, dofetilida, ibutilida, procainamida, quinidina, hidroquinidina, sotalol).

    - Medicamentos neuroléticos (por ex., fenotiazinas, sertindol, sultoprida, cloropromazina, haloperidol, mesoridazina, pimozida ou tioridazina), antidepressivos.

    - Certos medicamentos antimicrobianos incluindo medicamentos das seguintes classes:
        - macrólidos (por ex., eritromicina, claritromicina),
        - fluoroquinolonas (por ex., moxifloxacina, esparfloxacina),
        - medicamentos antifúngicos imidazol e triazol
        - e também pentamidina e saquinavir.

    - Certos anti-histamínicos não sedativos (por ex., terfenadina, astemizol, mizolastina).

    - Cisaprida, droperidol, domperidona, bepridilo, difemanil, probucol, levometadil, metadona, alcaloides da vinca, trióxido de arsénio.

- Recentemente tratados com medicamentos que se sabe prolongarem o intervalo QTc e que possam ainda estar a circular no início do tratamento com Eurartesim (por ex., mefloquina, halofantrina, lumefantrina, cloroquina, quinina e outros medicamentos antimaláricos) tendo em conta a sua semivida de eliminação.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Eurartesim não deve ser utilizado para tratar casos graves de malária por *Plasmodium falciparum* (ver secção 4.3) e, devido a dados insuficientes, não deve ser utilizado no tratamento de malária causada por *Plasmodium vivax, Plasmodium malariae* ou *Plasmodium ovale.*

Deve ter-se em consideração a semivida prolongada da piperaquina (cerca de 22 dias) no caso de ser iniciado outro antimalárico devido a insucesso do tratamento ou a uma nova infeção de malária (ver abaixo e secções 4.3 e 4.5).

A piperaquina é um inibidor fraco da CYP3A4. Recomenda-se precaução na conjugação de Eurartesim com medicamentos que apresentem padrões variáveis de inibição, indução ou competição pela CYP3A4 uma vez que os efeitos terapêuticos e/ou tóxicos de alguns medicamentos podem estar alterados.

A piperaquina é também um substrato da CYP3A4. Observou-se um aumento moderado das concentrações plasmáticas da piperaquina (< 2 vezes) quando é coadministrada com inibidores potentes da CYP3A4, resultando numa exacerbação potencial do efeito sobre o prolongamento do intervalo QTc (ver secção 4.5).

A exposição à piperaquina também pode aumentar quando é coadministrada com inibidores fracos ou moderados da CYP3A4 (p.ex., contracetivos orais). Por conseguinte, devem tomar-se precauções ao coadministrar Eurartesim com qualquer inibidor da CYP3A4, devendo ser considerada a monitorização eletrocardiográfica (ECG).

Devido à falta de dados farmacocinéticos com doses múltiplas com a piperaquina, a administração de quaisquer inibidores potentes da CYP3A4 deve ser desencorajada após o início (isto é, a primeira dose) de Eurartesim (ver secções 4.5 e 5.2).

Eurartesim não deve ser administrado durante o 1º trimestre de gravidez nos casos em que estiverem disponíveis outros antimaláricos adequados e eficazes (ver secção 4.6).

Na ausência de dados de estudos de carcinogenicidade e devido à falta de experiência clínica com ciclos de tratamento repetidos no ser humano, não se devem administrar mais do que dois ciclos de Eurartesim num período de 12 meses (ver secções 4.2 e 5.3).

Efeitos sobre a repolarização cardíaca
Em ensaios clínicos com Eurartesim, foi obtido um número limitado de ECGs durante o tratamento. Estes demonstraram que o prolongamento do intervalo QTc ocorreu com maior frequência e extensão em associação com a terapêutica com Eurartesim em relação aos comparadores (ver secção 5.1 para detalhes relativamente aos comparadores). A análise dos acontecimentos adversos cardíacos em ensaios clínicos revelou que estes foram notificados mais frequentemente em doentes tratados com Eurartesim do que nos tratados com antimaláricos de comparação (ver secção 4.8). Num dos dois estudos de Fase III, foi comunicado que 3 doentes em 767 (0,4%) apresentaram um valor de QTcF superior a 500 ms, antes da terceira dose de Eurartesim, não tendo havido qualquer ocorrência no grupo de comparação.

O potencial de Eurartesim para prolongar o intervalo QTc foi investigado em grupos paralelos de voluntários saudáveis que tomaram cada dose com refeições com alto (~1000 Kcal) ou baixo (~400 Kcal) teor em gorduras/calorias ou administrado em condições de jejum. Em comparação com o placebo, os aumentos médios máximos do QTcF ao 3º dia de dosagem com Eurartesim foram de 45,2, 35,5 e 21,0 mseg nas respetivas condições de dosagem. O prolongamento de QTcF observado em condições de jejum persistiu durante 4 a 11 horas após ter sido administrada a última dose ao 3º dia. O prolongamento médio de QTcF em comparação com placebo diminuiu para 11,8 mseg ao fim de 24 horas e para 7,5 mseg às 48 horas. Nenhum voluntário saudável medicado em condições de jejum apresentou um QTcF superior a 480 mseg ou um aumento acima do valor inicial superior a 60 mseg. O número de indivíduos com QTcF superior a 480 mseg após dosagem com refeições de baixo teor em gorduras foi de 3/64, tendo 10/64 valores de QTcF acima deste valor após dosagem com refeições de elevado teor em gorduras. Nenhum indivíduo apresentava valores de QTcF superiores a 500 mseg em qualquer das condições de dosagem.

Deve ser obtido um ECG logo que possível durante o tratamento com Eurartesim e o ECG deve ser monitorizado em doentes com risco elevado de desenvolver arritmias associadas ao prolongamento QTc (ver abaixo).

Quando clinicamente apropriado, deve considerar-se a obtenção de um ECG de todos os doentes antes da administração da última das três doses diárias e aproximadamente 4-6 horas após a última dose, uma vez que o risco de prolongamento do intervalo QTc pode ser maior durante este período (ver secção 5.2). Intervalos QTc com mais de 500 ms estão associados a um risco marcado de taquiarritmias ventriculares com potencial risco de vida. Desta forma, os doentes que apresentem um prolongamento QTc desta extensão, devem ser monitorizados por ECG nas 24-48 horas seguintes. Estes doentes não devem receber mais doses de Eurartesim e deve ser instituída uma terapêutica antimalárica alternativa.

Em comparação com doentes adultos do sexo masculino, doentes do sexo feminino e idosos podem ter intervalos QTc mais prolongados. Desta forma, podem ser mais sensíveis aos efeitos dos medicamentos que prolongam o QTc tais como o Eurartesim sendo, desta forma, necessária uma precaução especial.

Anemia hemolítica retardada
Foi observada anemia hemolítica retardada até um máximo de um mês após a utilização de artesunato IV e tratamento de associação à base de artemisinina (do inglês, *artemisinin-based combination treatment* - ACT) oral, incluindo Eurartesim, por vezes suficientemente grave para exigir uma transfusão. Os fatores de risco poderão incluir idades jovens (crianças com menos de 5 anos de idade) e tratamento anterior com artesunato IV.

Os doentes e prestadores de cuidados devem ser aconselhados a estar vigilantes para identificar sinais e sintomas de hemólise pós-tratamento como palidez, icterícia, urina de cor escura, febre, fadiga, falta de ar, tonturas e confusão.

Além disso, dado que um subconjunto de doentes com anemia hemolítica retardada apresenta evidência de anemia hemolítica autoimune após a administração de Eurartesim, deve considerar-se a realização de um teste de antiglobulina direto para determinar se é necessária terapêutica, p. ex., com corticosteroides.

População pediátrica
Aconselha-se precaução especial em crianças pequenas que vomitem uma vez que estes podem vir a desenvolver perturbações eletrolíticas. Estas podem aumentar o efeito de prolongamento do QTc do Eurartesim (ver secção 4.3).

Compromisso hepático e renal
Eurartesim não foi avaliado em doentes com insuficiência renal ou hepática moderada ou grave (ver secção 4.2). Devido ao potencial para a ocorrência de concentrações plasmáticas mais elevadas de piperaquina, recomenda-se precaução caso o Eurartesim seja administrado a doentes com icterícia e/ou insuficiência renal ou hepática moderada ou grave e a monitorização eletrocardiográfica e do potássio sanguíneo.

Resistência aos medicamentos no contexto geográfico
Os padrões de resistência aos medicamentos do *P. falciparum* podem variar geograficamente. Foi notificado um aumento da resistência no *P. falciparum* contra as artemisininas e/ou a piperaquina, predominantemente no Sudeste asiático. Na eventualidade de uma recrudescência comprovada ou suspeita de infeções de malária após o tratamento com artenimol/piperaquina, os doentes deverão ser tratados com um antimalárico diferente.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Eurartesim é contraindicado em doentes a tomar outros medicamentos que se sabe prolongarem o intervalo QTc devido ao risco de uma interação farmacodinâmica que leve a um efeito aditivo sobre o intervalo QTc (ver secções 4.3 e 4.4).

Realizou-se um número limitado de estudos farmacocinéticos de interação medicamentosa com Eurartesim em indivíduos adultos saudáveis. Por conseguinte, a avaliação do potencial de ocorrência de interações medicamentosas baseia-se em estudos *in vivo* ou *in vitro*.

Efeitos de Eurartesim sobre medicamentos administrados concomitantemente
A piperaquina é metabolizada pela CYP3A4 e também é um inibidor desta enzima. A administração concomitante de Eurartesim oral com 7,5 mg de midazolam oral, um substrato sonda da CYP3A4, produziu um aumento modesto (≤ 2 vezes) das exposições ao midazolam e aos seus metabolitos em indivíduos adultos saudáveis. Este efeito inibitório deixou de ser evidente uma semana depois da última administração de Eurartesim. Por conseguinte, deve prestar-se uma atenção especial quando medicamentos com um índice terapêutico estreito (p. ex., antirretrovirais e ciclosporina) são administrados concomitantemente com Eurartesim.

Com base em dados *in vitro*, a piperaquina é metabolizada, em pequena extensão, pela CYP2C19 e também é um inibidor desta enzima. Existe o potencial de diminuir a velocidade do metabolismo de outros substratos desta enzima, como o omeprazol, com o aumento consequente da sua concentração plasmática e, portanto, da sua toxicidade.

A piperaquina tem o potencial de aumentar a velocidade do metabolismo de substratos da CYP2E1 produzindo uma diminuição das concentrações plasmáticas de substratos como o paracetamol ou a teofilina e os gases anestésicos enflurano, halotano e isoflurano. A principal consequência desta interação poderá consistir numa diminuição da eficácia dos medicamentos administrados concomitantemente.

A administração de artenimol pode resultar numa ligeira diminuição da atividade da CYP1A2. Consequentemente, aconselha-se precaução quando Eurartesim é administrado concomitantemente com medicamentos metabolizados por esta enzima que têm um índice terapêutico estreito, como a teofilina. É pouco provável que os efeitos persistam para além de 24 horas após a última toma de artenimol.

Efeitos de medicamentos administrados concomitantemente sobre Eurartesim
A piperaquina é metabolizada *in vitro* pela CYP3A4. A administração concomitante de uma dose única de claritromicina oral (um inibidor sonda potente da CYP3A4) com uma dose única de Eurartesim oral produziu um aumento modesto (≤ 2 vezes) da exposição à piperaquina em indivíduos adultos saudáveis. Este aumento da exposição à associação antimalárica pode resultar numa exacerbação do efeito sobre o QTc (ver secção 4.4). Desta forma, é necessária uma precaução especial quando Eurartesim é administrado a doentes que tomam inibidores potentes da CYP3A4 (por ex., alguns inibidores da protease do VIH [atazanavir, darunavir, indinavir, lopinavir, ritonavir] ou verapamilo) devendo considerar-se a monitorização do ECG devido ao risco de concentrações plasmáticas mais elevadas de piperaquina (ver secção 4.4).

Medicamentos indutores das enzimas tais como rifampicina, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital e hipericão (*Hypericum perforatum*) têm o potencial de reduzir as concentrações plasmáticas de piperaquina. A concentração de artenimol pode também ser reduzida.

A concentração plasmática da piperaquina diminuiu em 43% quando coadministrada com o efavirenz. A diminuição das concentrações plasmáticas da piperaquina e/ou do artenimol pode levar a um insucesso da terapêutica. Por conseguinte, não é recomendado o tratamento concomitante com estes medicamentos.

População pediátrica
Os estudos de interação medicamentosa só foram realizados em adultos. A extensão das interações na população pediátrica é desconhecida. As interações em adultos e as advertências na secção 4.4 acima mencionadas, devem ser tidas em consideração na população pediátrica.

Contracetivos orais
Quando foi coadministrado a mulheres saudáveis, Eurartesim exerceu apenas um efeito mínimo no tratamento contracetivo oral com uma associação de estrogénio/progestagénio, aumentando a velocidade de absorção do etinilestradiol (expressa pela média geométrica da C_{max}) em cerca de 28% mas não alterando significativamente a exposição ao etinilestradiol e ao levonorgestrel nem influenciando a atividade contracetiva, como é demonstrado pelas concentrações plasmáticas semelhantes da hormona folículo-estimulante (FSH), hormona luteinizante (LH) e progesterona observadas após o tratamento contracetivo oral com ou sem administração concomitante de Eurartesim.

Interação com alimentos
A absorção da piperaquina aumenta na presença de alimentos gordos (ver secções 4.4 e 5.2) o que pode aumentar o seu efeito no intervalo QTc. Por conseguinte, Eurartesim deve ser tomado com água e apenas segundo as instruções da secção 4.2. Eurartesim não deve ser tomado com sumo de toranja uma vez que esta tem a probabilidade de aumentar as concentrações plasmáticas de piperaquina.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez
A quantidade de dados sobre a utilização de artenimol/piperaquina durante o 1º trimestre de gravidez é apenas limitada (n=3).
Com base em dados em animais, suspeita-se que Eurartesim causa defeitos congénitos graves quando administrado durante o primeiro trimestre de gravidez (ver secções 4.4 e 5.3). Estudos da reprodução com derivados da artemisinina demonstraram haver um potencial teratogénico com um risco acrescido no início da gestação (ver secção 5.3). A piperaquina não foi teratogénica no rato ou no coelho.
Por conseguinte, Eurartesim não deve ser utilizado durante o 1º trimestre de gravidez em situações nas quais estão disponíveis outros antimaláricos adequados e eficazes (ver secção 4.4).
Uma quantidade elevada de dados (mais de 3000 gravidezes expostas) sobre a utilização de artenimol/piperaquina durante o 2º e 3º trimestre indicam não haver toxicidade fetal. Em estudos peri e pós-natais no rato, a piperaquina foi associada a complicações durante o parto. Contudo, não houve qualquer atraso no desenvolvimento neonatal após a exposição *in utero* ou através do leite (ver secção 5.3).
Consequentemente, se Eurartesim for mais adequado para uma mulher grávida do que outras terapêuticas de associação à base de artemisinina, com um nível de experiência mais elevado (ou com sulfadoxina–pirimetamina), Eurartesim pode ser utilizado no 2º e 3º trimestre.

Amamentação
Os dados em animais sugerem excreção de piperaquina no leite materno mas não existem dados disponíveis em relação ao ser humano. As mulheres que tomam Eurartesim não devem amamentar durante o seu tratamento.

Fertilidade
Não existem dados específicos relacionados com os efeitos da piperaquina sobre a fertilidade, no entanto, não foram notificados efeitos adversos durante o uso clínico. Adicionalmente, dados obtidos em estudos animais evidenciam que a fertilidade não é afetada pelo artenimol tanto nas fêmeas como nos machos.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os dados sobre acontecimentos adversos recolhidos em ensaios clínicos sugerem que os efeitos de Eurartesim sobre a capacidade de conduzir e de utilizar máquinas são nulos, logo que o doente tenha recuperado da infeção aguda.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança
A segurança de Eurartesim foi avaliada em dois estudos abertos de fase III envolvendo 1.239 doentes pediátricos até aos 18 anos e 566 doentes adultos com mais de 18 anos tratados com Eurartesim.

Num ensaio aleatorizado no qual 767 adultos e crianças com malária não complicada por *P. falciparum* foram expostos a Eurartesim, 25% dos indivíduos foram considerados como tendo experimentado uma reação adversa medicamentosa (RAM). Não ocorreu qualquer tipo de RAM com uma incidência ≥5%. As RAMs mais frequentes observadas com uma incidência ≥1,0% foram: cefaleias (3,9%), QTc prolongado no eletrocardiograma (3,4%), infeção por *P. falciparum* (3,0%), anemia (2,8%), eosinofilia (1,7%), diminuição da hemoglobina (1,7%), taquicardia sinusal (1,7%), astenia (1,6%), [diminuição do] hematócrito (1,6%), pirexia (1,5%), diminuição da contagem de eritrócitos (1,4%). No estudo, um total de 6 (0,8%) indivíduos teve RAMs graves.

Num segundo ensaio aleatorizado, 1.038 crianças, com idades entre os 6 meses e 5 anos, foram expostos a Eurartesim e considerou-se que 71% tiveram uma RAM. As seguintes RAMs foram observadas com uma incidência ≥5,0%: tosse (32%), pirexia (22,4%), gripe (16,0%), infeção por *P. falciparum* (14,1%), diarreia (9,4%), vómitos (5,5%) e anorexia (5,2%). No estudo, um total de 15 (1,5%) indivíduos teve RAMs graves.

Lista tabelada das reações adversas
Nas tabelas seguintes, as RAMs são classificadas por classes de sistemas de órgãos e agrupadas por categorias de frequência. Em cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas em ordem decrescente de gravidade, utilizando a seguinte convenção: muito frequentes (≥1/10), frequentes (≥1/100, <1/10), pouco frequentes (≥1/1.000, <1/100), raras (≥1/10.000, <1/1.000), muito raras (<1/10.000), desconhecido (não puderam ser calculadas a partir dos dados disponíveis). A tabela nesta secção é apenas para doentes adultos. A tabela correspondente para doentes pediátricos é apresentada na secção específica abaixo.

Frequência das RAMs em doentes adultos que participaram em estudos clínicos com Eurartesim e a partir dos dados após a comercialização:

Classes de Sistemas de Órgãos	**Muito frequentes**	**Frequentes**	**Pouco frequentes**	**Desconhecido**
Infeções e infestações		Infeção por *P. falciparum*	Infeção das vias respiratórias Gripe	
Doenças do sangue e do sistema linfático		Anemia		Anemia hemolítica autoimune Anemia hemolítica retardada
Doenças do metabolismo e da nutrição			Anorexia	
Doenças do sistema nervoso		Cefaleias	Convulsão Tonturas	

Classes de Sistemas de Órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Desconhecido
Cardiopatias		QTc prolongado Taquicardia	Perturbações da condução cardíaca Arritmia sinusal Bradicardia	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino			Tosse	
Doenças gastrointestinais			Vómitos Diarreia Náuseas Dor abdominal	
Afeções hepatobiliares			Hepatite Lesão hepatocelular Hepatomegalia Provas da função hepática anormais	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos			Prurido	
Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos			Artralgia Mialgia	
Perturbações gerais e alterações no local de administração		Astenia Pirexia		

Descrição de reações adversas selecionadas
As RAMs registadas com Eurartesim foram geralmente de gravidade ligeira e na maioria dos casos não foram graves. Reações como tosse, pirexia, cefaleias, infeção por *P. falciparum*, anemia, astenia, anorexia e as alterações observadas nos parâmetros das células sanguíneas são consistentes com as reações previstas em doentes com malária aguda. O efeito no prolongamento do intervalo QTc foi observado no Dia 2 e resolveu-se por volta do Dia 7 (o ponto seguinte de tempo em que foram realizados ECGs).

População pediátrica
É apresentada a seguir uma exposição sumária em tabela das frequências das RAMs em doentes pediátricos. A maioria da experiência pediátrica foi obtida em crianças africanas entre os 6 meses e 5 anos de idade.

Frequência das RAMs em doentes pediátricos que participaram em estudos clínicos com Eurartesim e dos dados obtidos após a comercialização:

Classes de Sistemas de Órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Desconhecido
Infeções e infestações	Gripe Infeção por *P. falciparum*	Infeção das vias respiratórias Otite		

Classes de Sistemas de Órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Desconhecido
Doenças do sangue e do sistema linfático		Trombocitopenia Leucopenia/neutropenia Leucocitoses *não classificadas* Anemia	Trombocitemia Esplenomegalia Linfadenopatia Hipocromasia	Anemia hemolítica autoimune Anemia hemolítica retardada
Doenças do metabolismo e da nutrição		Anorexia		
Doenças do sistema nervoso			Convulsões Cefaleias	
Afeções oculares		Conjuntivite		
Cardiopatias		QT/QTc prolongado Frequência cardíaca irregular	Perturbações da condução cardíaca Sopro cardíaco	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Tosse		Rinorreia Epistaxe	
Doenças gastrointestinais		Vómitos Diarreia Dor abdominal	Estomatite Náuseas	
Afeções hepatobiliares			Hepatite Hepatomegalia Provas da função hepática anormais Icterícia	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Dermatite Exantema cutâneo	Acantose Prurido	
Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos			Artralgia	
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Pirexia	Astenia		

Notificação de suspeitas de reações adversas
A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Em ensaios clínicos, nove doentes receberam o dobro da dose prevista cumulativa de Eurartesim. O perfil de segurança destes doentes não diferiu do perfil de doentes medicados com a dose recomendada não tendo qualquer doente comunicado acontecimentos adversos graves.

No caso de suspeita de sobredosagem, deve ser administrada terapêutica sintomática e de suporte, conforme apropriado incluindo monitorização do ECG devido à possibilidade de prolongamento do intervalo QTc (ver secção 4.4).

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Medicamentos antiprotozoários, antimaláricos, artemisinina e derivados, combinações.
Código ATC: P01BF05

Efeitos farmacodinâmicos
O artenimol pode atingir concentrações elevadas no interior dos eritrócitos parasitados. Pensa-se que a sua ponte endoperóxida é essencial para a sua atividade antimalárica, causando a lesão por radicais livres nos sistemas membranares do parasita incluindo:

- Inibição da cálcio-adenosina trifosfatases (ATPase) do retículo sarcoplásmico-endoplásmico do *P. falciparum.*
- Interferência a nível do transporte mitocondrial de eletrões.
- Interferência a nível das proteínas de transporte do parasita.
- Disrupção da função mitocondrial do parasita.

O mecanismo de ação exato da piperaquina é desconhecido mas reflete, provavelmente, o da cloroquina, um análogo estrutural próximo. A cloroquina liga-se ao heme tóxico (derivado da hemoglobina do doente) no interior do parasita da malária, impedindo a sua desintoxicação através de uma etapa de polimerização.

A piperaquina é uma bisquinolina e esta classe demonstrou uma boa atividade antimalárica *in vitro* contra as estirpes de *Plasmodium* resistentes à cloroquina A estrutura volumosa da bisquinolona pode ser importante para a atividade contra as estirpes resistentes à cloroquina e poderá atuar através dos seguintes mecanismos:

- Inibição dos transportadores que causam o efluxo de cloroquina do vacúolo alimentar do parasita.
- Inibição da via de digestão do heme no vacúolo alimentar do parasita.

Foi notificada resistência à piperaquina (quando utilizada como monoterapia).

A eficácia e a segurança de Eurartesim foram avaliadas em dois ensaios clínicos amplos, abertos e aleatorizados:

O estudo DM040010 foi realizado em doentes asiáticos adultos e pediátricos com malária não complicada por *P. falciparum*. O tratamento com Eurartesim foi comparado com Artesunato + Mefloquina (AS + MQ). O critério de avaliação primário foi a taxa de cura corrigida por PCR (reação em cadeia da polimerase) no Dia 63.

O estudo DM040011 foi realizado em doentes africanos pediátricos com malária não complicada por *P. falciparum*. O tratamento com Eurartesim foi comparado com Arteméter + Lumefantrina (A + L). O critério de avaliação primário foi a taxa de cura corrigida por PCR no Dia 28.

Os resultados relativos ao critério de avaliação primário nas populações com Intenção de Tratar modificada (m-ITT, *modified Intention-to-Treat*) - definidas como todos os doentes aleatorizados que receberam pelo menos uma dose do tratamento do estudo, com a exclusão dos doentes que não foi possível seguir por razões desconhecidas - foram os seguintes:

Estudo	**Taxa de cura corrigida por PCR (m-ITT)**			
	Eurartesim	**AS + MQ**	**A + L**	**IC 95% bilateral da diferença entre tratamentos (Eurartesim - Comparador); valor 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

Os resultados confirmaram, em cada caso, que Eurartesim não foi inferior ao medicamento de comparação. Nos dois estudos, a taxa de insucesso de tratamento verdadeira foi inferior ao limite da eficácia de 5% definido pela OMS.

As taxas de cura corrigidas por PCR específicas da idade nas populações m-ITT são tabeladas a seguir respetivamente para os estudos asiático e africano:

Estudo	**Taxa de cura corrigida por PCR (m-ITT)**			
	Eurartesim	**AS + MQ**	**A + L**	**IC 95% bilateral da diferença entre tratamentos (Eurartesim - Comparador); valor p**
DM040010 (n=1087)				
≤5 anos	100,0%	100,0%	-	-
>5 a ≤12 anos	98,2%	96,5%	-	(-3,67; 7,09) %; 0,605
>12 a ≤18 anos	97,3%	100,0%	-	(-6,40; 0,99) %; 1,000
>18 to ≤64 anos	96,6%	94,4%	-	(-0,98; 5,30) %; 0,146
DM040011 (n=1524)				
≤1 ano	91,5%	-	98,5%	(-12,66; -1,32) %[(1)]; 0,064
>1 a ≤2 anos	92,6%	-	94,6%	(-6,76; 2,63) %; 0,413
>2 a ≤5 anos	93,0%	-	94,0%	(-4,41; 2,47) %; 0,590

[(1)] Este IC é assimptótico porque o IC exato não pôde ser calculado.

No Registo Europeu de Segurança, foram tratados 25 doentes com um peso ≥ 100 kg (intervalo de 100 – 121 kg) com 4 comprimidos de 320/40 mg PQP/artenimol durante 3 dias. Vinte e dois destes doentes demonstraram estar livres de parasitas na última análise microscópica de amostras de sangue; três doentes não completaram a análise sanguínea parasitológica. Todos os doentes ficaram clinicamente curados.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Os perfis farmacocinéticos do artenimol e da piperaquina foram investigados em modelos animais e em populações humanas diferentes (voluntários saudáveis, doentes adultos e doentes pediátricos).

Absorção
O artenimol é absorvido muito rapidamente, sendo a T_{max} de aproximadamente 1-2 horas após administração de uma dose única e de doses múltiplas. Em doentes, a C_{max} média (coeficiente de variação, CV%) e a AUC_{INF} do artenimol (observadas após a primeira dose de Eurartesim) foram de 752 (47%) ng/ml e 2.002 (45%) ng/ml*h, respetivamente.

A biodisponibilidade do artenimol aparenta ser mais elevada em doentes com malária do que em voluntários saudáveis, possivelmente porque a malária por si própria tem um efeito na eliminação do artenimol. Este facto pode refletir a insuficiência da função hepática associada à malária, causando um aumento da biodisponibilidade do artenimol (diminuição do efeito de primeira passagem hepática) sem afetar a sua semivida de eliminação aparente, que é limitada pela velocidade de absorção. Em voluntários saudáveis do sexo masculino, em condições de jejum, a C_{max} média e a AUC_{INF} do artenimol variaram entre 180-252 ng/ml e 516-684 ng/ml*h, respetivamente.

A exposição sistémica ao artenimol teve a tendência para ser ligeiramente mais baixa após a última dose de Eurartesim (mais baixa do que após a primeira dose em até 15%). Os parâmetros farmacocinéticos do artenimol demonstraram ser similares em voluntários saudáveis de origem asiática e caucasiana. A exposição sistémica ao artenimol no último dia de tratamento foi mais elevada em mulheres do que nos homens, sendo a diferença de 30%.

Em voluntários saudáveis, a exposição ao artenimol encontrava-se aumentada em 43% quando administrada com uma refeição com elevado teor em gorduras/calorias.

A piperaquina, um composto altamente lipofílico, é absorvida lentamente. No ser humano, a piperaquina tem uma T_{max} de aproximadamente 5 horas após uma dose única e doses repetidas. Em doentes, a C_{max} média (CV%) e a AUC_{0-24} (observadas após a primeira dose de Eurartesim) foram de 179 (62%) ng/ml e 1.679 (47%) ng/ml*h, respetivamente. Devido à sua eliminação lenta, a piperaquina acumula-se no plasma após doses múltiplas com um fator de acumulação de aproximadamente 3. Verificou-se que os parâmetros farmacocinéticos da piperaquina foram semelhantes em voluntários saudáveis de origem asiática e caucasiana. Por outro lado, no último dia de tratamento com Eurartesim, a concentração plasmática máxima da piperaquina era mais elevada em voluntários saudáveis do sexo feminino do que nos do sexo masculino, sendo a diferença de 30 a 50%.

Em voluntários saudáveis, a exposição à piperaquina aumentou aproximadamente 3 vezes quando administrada com uma refeição de alto teor em gorduras e calorias. Este efeito farmacocinético é acompanhado por um aumento do efeito no prolongamento do intervalo QT. Consequentemente, Eurartesim deve ser administrado com água pelo menos 3 horas depois da última ingestão de alimentos e não deve ser tomado qualquer alimento nas 3 horas subsequentes à administração da dose (ver secção 4.2).

Distribuição
Tanto a piperaquina como o artenimol têm uma ligação elevada às proteínas plasmáticas humanas: a ligação às proteínas observada em estudos *in vitro* foi de 44-93% para o artenimol e de >99% para a piperaquina. Além disso, com base em dados *in vitro* e *in vivo* em animais, a piperaquina e o artenimol tendem a acumular-se nos eritrócitos.

Observou-se que o artenimol tem um volume de distribuição pequeno no ser humano (0,8 l/kg; CV 35,5%).
Os parâmetros farmacocinéticos observados com a piperaquina no ser humano indicam que esta substância ativa tem um amplo volume de distribuição (730 l/kg; CV 37,5%).

Biotransformação
O artenimol é convertido principalmente em α-artenimol-β-glucurónido (α-artenimol-G). Estudos efetuados em microssomas hepáticos humanos demonstraram que o artenimol foi metabolizado pelas UDP-glucuronosiltransferases (UGT1A9 e UGT2B7) em α-artenimol-G sem metabolismo mediado pelo citocromo P450. Estudos de interação medicamentosa *in vitro* revelaram que o artenimol é um

inibidor da CYP1A2 e, por conseguinte, existe o potencial do artenimol aumentar as concentrações plasmáticas de substratos da CYP1A2 (ver secção 4.5).

Estudos de metabolismo *in vitro* demonstraram que a piperaquina é metabolizada pelos hepatocitos humanos (aproximadamente 85% da piperaquina permaneceu após 2 horas de incubação a 37°C). A piperaquina foi metabolizada principalmente pela CYP3A4 e, num menor grau, pelas CYP2C9 e CYP2C19. Verificou-se que a piperaquina é um inibidor da CYP3A4 (também de maneira dependente do tempo) e, num menor grau, da CYP2C19, enquanto que estimulou a atividade da CYP2E1.

Não foi observado qualquer efeito no perfil de metabolitos da piperaquina em hepatocitos humanos quando a piperaquina foi incubada simultaneamente com o artenimol. Os principais metabolitos da piperaquina consistiram num produto resultante da clivagem do ácido carboxílico e num produto mono-N-oxidado.
Em estudos no ser humano, verificou-se que a piperaquina é um inibidor fraco da enzima CYP3A4 enquanto que os inibidores potentes da atividade da CYP3A4 causaram uma inibição ligeira do metabolismo da piperaquina (ver secção 4.5).

Eliminação
A semivida de eliminação do artenimol é aproximadamente de 1 hora. A depuração oral média em doentes adultos com malária foi de 1,34 l/h/kg. A depuração oral média foi ligeiramente mais elevada em doentes pediátricos, contudo as diferenças foram de menor importância (<20%). O artenimol é eliminado por metabolismo (principalmente glucuroconjugação). Verificou-se que a sua depuração foi ligeiramente menor em voluntários saudáveis do sexo feminino do que nos do sexo masculino.
Os dados respeitantes à excreção do artenimol no ser humano são escassos. Contudo, foi comunicado na literatura que a excreção da substância ativa inalterada na urina e fezes humanas é desprezível no caso de derivados da artemisinina.

A semivida de eliminação da piperaquina é de cerca de 22 dias em doentes adultos e de cerca de 20 dias em doentes pediátricos. A depuração oral média em doentes adultos com malária foi de 2,09 l/h/kg, enquanto que em doentes pediátricos foi de 2,43 l/h/kg. Devido à sua longa semivida de eliminação, a piperaquina acumula-se após administração de doses múltiplas.

Estudos em animais revelaram que a piperaquina marcada radioativamente é excretada pela via biliar, sendo a excreção urinária desprezível.

Farmacocinética em populações especiais de doentes
Não foram realizados estudos específicos de farmacocinética em doentes com insuficiência hepática ou renal, ou em doentes idosos.

Num estudo farmacocinético pediátrico, baseado numa amostragem limitada, observaram-se diferenças mínimas na farmacocinética do artenimol entre as populações pediátrica e adulta.
A depuração média (1,45 l/h/kg) foi ligeiramente mais rápida nos doentes pediátricos do que nos doentes adultos (1,34 l/h/kg), enquanto que o volume de distribuição médio nos doentes pediátricos (0,705 l/kg) foi mais baixo do que nos adultos (0,801 l/kg).

A mesma comparação demonstrou que a constante da taxa de absorção e a semivida terminal de piperaquina nas crianças foram predominantemente semelhantes às observadas em adultos. Contudo, a depuração aparente foi mais rápida (1,30 *versus* 1,14 l/h/kg) e o volume de distribuição total aparente foi mais baixo na população pediátrica (623 *versus* 730 l/kg).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Toxicidade geral
Os dados na literatura relativos à toxicidade crónica da piperaquina em cães e macacos indicam alguma hepatotoxicidade e uma depressão ligeira e reversível da contagem total de glóbulos brancos e da contagem de neutrófilos.

As observações mais importantes de segurança não clínica após doses múltiplas consistiram na infiltração de macrófagos com material granular basófilo intracitoplásmico consistente com fosfolipidose e lesões degenerativas em muitos órgãos e tecidos. Estas reações adversas foram observadas em animais em níveis de exposição análogos aos níveis de exposição clínica e com eventual relevância para a utilização clínica. Não se sabe se estes efeitos tóxicos são reversíveis.

O artenimol e a piperaquina não foram genotóxicas/clastogénicas com base em ensaios *in vitro* e *in vivo*.

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade.

O artenimol causa embrioletalidade e teratogenicidade em ratos e coelhos.

A piperaquina não induziu malformações em ratos e coelhos. Num estudo do desenvolvimento perinatal e pós-natal (segmento III) em ratos fêmea tratados com 80 mg/kg, alguns animais apresentaram um atraso no parto que induziu mortalidade dos recém-nascidos. Em fêmeas com partos normais, o desenvolvimento, comportamento e crescimento da descendência sobrevivente foi normal após exposição *in utero* ou através do leite.

Não foram realizados estudos de toxicidade reprodutiva com a associação de artenimol e piperaquina.

Toxicidade no sistema nervoso central (SNC)
Existe um potencial para neurotoxicidade dos derivados da artemisinina no homem e nos animais, que está fortemente relacionada com a dose, via e formulações dos diferentes pró-fármacos do artenimol. No ser humano, pode considerar-se que a neurotoxicidade potencial do artenimol administrado por via oral é altamente improvável dada a depuração rápida do artenimol e a sua exposição de curta duração (3 dias de tratamento em doentes com malária). Não se observou qualquer evidência de lesões induzidas pelo artenimol nos núcleos específicos em ratos ou cães, mesmo na dose letal.

Toxicidade cardiovascular
Foram observados efeitos sobre a tensão arterial e a duração de PR e QRS com doses elevadas de piperaquina. O efeito cardíaco potencial mais importante estava relacionado com a condução cardíaca.

No ensaio do gene hERG a CI_{50} foi de 0,15 µmol para a piperaquina e de 7,7 µmol para o artenimol. A associação do artenimol e da piperaquina não produz uma inibição do hERG maior do que a dos compostos isolados.

Fototoxicidade
Não existem preocupações de fototoxicidade relacionadas com o artenimol, dado que esta não absorve no intervalo de 290-700 nm.
A piperaquina tem uma absorção máxima a 352 nm. Como a piperaquina está presente na pele (cerca de 9% no rato não pigmentado e apenas 3% no rato pigmentado), observaram-se reações fototóxicas ligeiras (edema e eritema) 24 horas após tratamento oral em ratinhos expostos a radiação UV.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido
Amido pré-gelificado
Dextrina
Hipromelose (E464)
Croscarmelose sódica
Estearato de magnésio (E572)

Revestimento por película
Hipromelose (E464)
Dióxido de titânio (E171)
Macrogol 400

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30°C.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e da humidade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Eurartesim comprimidos é acondicionado em blisters de PVC/PVDC/alumínio contendo 3 comprimidos.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/11/716/005

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 27 de outubro 2011
Data da última renovação: 09 de setembro 2016

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Eurartesim 320 mg/40 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 320 mg de tetrafosfato de piperaquina (sob a forma do tetra-hidrato; PQP) e 40 mg de artenimol.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido).

Comprimido revestido por película, biconvexo, oblongo, branco (16 x 8 mm de dimensão / 5,5 mm de espessura) com uma ranhura e marcado num dos lados duas letras "σ".

O comprimido pode ser dividido em doses iguais.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Eurartesim é indicado para o tratamento da malária não complicada causada por *Plasmodium falciparum* em adultos, adolescentes, crianças e lactentes com idade igual ou superior a 6 meses e peso igual ou superior a 5 kg.

Devem ser tidas em conta as diretrizes oficiais relativamente à utilização adequada de medicamentos antimaláricos, incluindo a informação sobre a prevalência de resistência ao artenimol/piperaquina na área geográfica onde foi adquirida a infeção (ver secção 4.4).

4.2 Posologia e modo de administração

<u>Posologia</u>

Eurartesim deve ser administrado durante três dias consecutivos de forma a perfazer um total de três doses, administradas todos os dias à mesma hora.

A dose deve basear-se no peso corporal como se indica na tabela abaixo:

Peso corporal (kg)	Dose diária (mg)		Dosagem do comprimido e número de comprimidos por dose
	PQP	Artenimol	
5 a <7	80	10	½ comprimido de 160 mg / 20 mg
7 a <13	160	20	1 comprimido de 160 mg / 20 mg
13 a <24	320	40	1 comprimido de 320 mg / 40 mg
24 a <36	640	80	2 comprimidos de 320 mg / 40 mg
36 a <75	960	120	3 comprimidos de 320 mg / 40 mg
>75*	1.280	160	4 comprimidos de 320 mg / 40 mg

* Ver secção 5.1.

Se um doente vomitar durante o período de 30 minutos após tomar Eurartesim, deve administrar-se novamente a dose inteira; se um doente vomitar durante o período de 30-60 minutos após tomar Eurartesim, deve readministrar-se metade da dose. A repetição da administração de Eurartesim não deve ser tentada mais do que uma vez. Caso o doente vomite a segunda dose deve optar-se por uma terapêutica antimalárica alternativa.

No caso de esquecimento de uma dose, esta deve ser administrada logo que seja detetada a omissão e, depois, deve continuar-se o regime recomendado até terminar o ciclo completo de tratamento.

Não existe informação relativa a um segundo ciclo de tratamento.
Não podem ser administrados mais de dois ciclos de tratamento com Eurartesim por cada período de 12 meses (ver secções 4.4 e 5.3).
Tendo em conta a longa semivida de eliminação da piperaquina, não deve ser administrado um segundo ciclo de Eurartesim menos de 2 meses após a administração do primeiro ciclo (ver secções 4.4 e 5.2).

Populações especiais

Idosos
Estudos clínicos de Eurartesim não incluíram doentes com idade igual ou superior a 65 anos. Desta forma, não é possível fazer recomendações posológicas. Considerando a possibilidade de uma diminuição da função hepática e renal relacionada com a idade, bem como um potencial para afeções cardíacas (ver secções 4.3 e 4.4), deve ser tida precaução na administração do medicamento a idosos.

Afeção hepática e renal
Eurartesim não foi avaliado em indivíduos com insuficiência renal ou hepática moderada ou grave. Por conseguinte, aconselha-se precaução quando se administra Eurartesim a estes doentes (ver secção 4.4).

População pediátrica
A segurança e eficácia de Eurartesim em lactentes com menos de 6 meses de idade e em crianças com um peso inferior a 5 kg não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis relativos a estas subpopulações pediátricas.

Modo de administração

Eurartesim deve ser tomado por via oral, com água e sem alimentos.
Cada dose deve ser administrada pelo menos 3 horas após a última ingestão de alimentos.
Não devem ser ingeridos alimentos no prazo de 3 horas após cada dose.

No caso de doentes que não são capazes de engolir os comprimidos, tais como lactentes e crianças pequenas, Eurartesim pode ser esmagado e misturado com água. A mistura deve ser utilizada imediatamente após a preparação.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

- Malária grave de acordo com a definição da OMS.

- Antecedentes familiares de morte súbita ou de prolongamento congénito do intervalo QTc

- Prolongamento congénito do intervalo QTc ou qualquer patologia clínica conhecida por prolongar o intervalo QTc

- Antecedentes de arritmias cardíacas sintomáticas, com bradicardia clinicamente relevante

- Doenças cardíacas que predisponham para arritmia tais como hipertensão grave, hipertrofia ventricular esquerda (incluindo cardiomiopatia hipertrófica) ou insuficiência cardíaca congestiva associada a uma diminuição da fração de ejeção ventricular esquerda

- Perturbações eletrolíticas, particularmente hipocaliemia, hipocalcemia ou hipomagnesemia

- A tomar medicamentos que se sabe prolongarem o intervalo QTc. Estes medicamentos incluem (mas não estão limitados a):

    - Antiarrítmicos (por ex., amiodarona, disopiramida, dofetilida, ibutilida, procainamida, quinidina, hidroquinidina, sotalol).

    - Medicamentos neuroléticos (por ex., fenotiazinas, sertindol, sultoprida, cloropromazina, haloperidol, mesoridazina, pimozida ou tioridazina), antidepressivos.

    - Certos medicamentos antimicrobianos incluindo medicamentos das seguintes classes:
        - macrólidos (por ex., eritromicina, claritromicina),
        - fluoroquinolonas (por ex., moxifloxacina, esparfloxacina),
        - medicamentos antifúngicos imidazol e triazol
        - e também pentamidina e saquinavir.

    - Certos anti-histamínicos não sedativos (por ex., terfenadina, astemizol, mizolastina).

    - Cisaprida, droperidol, domperidona, bepridilo, difemanil, probucol, levometadil, metadona, alcaloides da vinca, trióxido de arsénio.

- Recentemente tratados com medicamentos que se sabe prolongarem o intervalo QTc e que possam ainda estar a circular no início do tratamento com Eurartesim (por ex., mefloquina, halofantrina, lumefantrina, cloroquina, quinina e outros medicamentos antimaláricos) tendo em conta a sua semivida de eliminação.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Eurartesim não deve ser utilizado para tratar casos graves de malária por *Plasmodium falciparum* (ver secção 4.3) e, devido a dados insuficientes, não deve ser utilizado no tratamento de malária causada por *Plasmodium vivax, Plasmodium malariae* ou *Plasmodium ovale.*

Deve ter-se em consideração a semivida prolongada da piperaquina (cerca de 22 dias) no caso de ser iniciado outro antimalárico devido a insucesso do tratamento ou a uma nova infeção de malária (ver abaixo e secções 4.3 e 4.5).

A piperaquina é um inibidor fraco da CYP3A4. Recomenda-se precaução na conjugação de Eurartesim com medicamentos que apresentem padrões variáveis de inibição, indução ou competição pela CYP3A4 uma vez que os efeitos terapêuticos e/ou tóxicos de alguns medicamentos podem estar alterados.

A piperaquina é também um substrato da CYP3A4. Observou-se um aumento moderado das concentrações plasmáticas da piperaquina (< 2 vezes) quando é coadministrada com inibidores potentes da CYP3A4, resultando numa exacerbação potencial do efeito sobre o prolongamento do intervalo QTc (ver secção 4.5).

A exposição à piperaquina também pode aumentar quando é coadministrada com inibidores fracos ou moderados da CYP3A4 (p.ex., contracetivos orais). Por conseguinte, devem tomar-se precauções ao coadministrar Eurartesim com qualquer inibidor da CYP3A4, devendo ser considerada a monitorização eletrocardiográfica (ECG).

Devido à falta de dados farmacocinéticos com doses múltiplas com a piperaquina, a administração de quaisquer inibidores potentes da CYP3A4 deve ser desencorajada após o início (isto é, a primeira dose) de Eurartesim (ver secções 4.5 e 5.2).

Eurartesim não deve ser administrado durante o 1º trimestre de gravidez nos casos em que estiverem disponíveis outros antimaláricos adequados e eficazes (ver secção 4.6).

Na ausência de dados de estudos de carcinogenicidade e devido à falta de experiência clínica com ciclos de tratamento repetidos no ser humano, não se devem administrar mais do que dois ciclos de Eurartesim num período de 12 meses (ver secções 4.2 e 5.3).

Efeitos sobre a repolarização cardíaca
Em ensaios clínicos com Eurartesim, foi obtido um número limitado de ECGs durante o tratamento. Estes demonstraram que o prolongamento do intervalo QTc ocorreu com maior frequência e extensão em associação com a terapêutica com Eurartesim em relação aos comparadores (ver secção 5.1 para detalhes relativamente aos comparadores). A análise dos acontecimentos adversos cardíacos em ensaios clínicos revelou que estes foram notificados mais frequentemente em doentes tratados com Eurartesim do que nos tratados com antimaláricos de comparação (ver secção 4.8). Num dos dois estudos de Fase III, foi comunicado que 3 doentes em 767 (0,4%) apresentaram um valor de QTcF superior a 500 ms, antes da terceira dose de Eurartesim, não tendo havido qualquer ocorrência no grupo de comparação.

O potencial de Eurartesim para prolongar o intervalo QTc foi investigado em grupos paralelos de voluntários saudáveis que tomaram cada dose com refeições com alto (~1000 Kcal) ou baixo (~400 Kcal) teor em gorduras/calorias ou administrado em condições de jejum. Em comparação com o placebo, os aumentos médios máximos do QTcF ao 3º dia de dosagem com Eurartesim foram de 45,2, 35,5 e 21,0 mseg nas respetivas condições de dosagem. O prolongamento de QTcF observado em condições de jejum persistiu durante 4 a 11 horas após ter sido administrada a última dose ao 3º dia. O prolongamento médio de QTcF em comparação com placebo diminuiu para 11,8 mseg ao fim de 24 horas e para 7,5 mseg às 48 horas. Nenhum voluntário saudável medicado em condições de jejum apresentou um QTcF superior a 480 mseg ou um aumento acima do valor inicial superior a 60 mseg. O número de indivíduos com QTcF superior a 480 mseg após dosagem com refeições de baixo teor em gorduras foi de 3/64, tendo 10/64 valores de QTcF acima deste valor após dosagem com refeições de elevado teor em gorduras. Nenhum indivíduo apresentava valores de QTcF superiores a 500 mseg em qualquer das condições de dosagem.

Deve ser obtido um ECG logo que possível durante o tratamento com Eurartesim e o ECG deve ser monitorizado em doentes com risco elevado de desenvolver arritmias associadas ao prolongamento QTc (ver abaixo).

Quando clinicamente apropriado, deve considerar-se a obtenção de um ECG de todos os doentes antes da administração da última das três doses diárias e aproximadamente 4-6 horas após a última dose, uma vez que o risco de prolongamento do intervalo QTc pode ser maior durante este período (ver secção 5.2). Intervalos QTc com mais de 500 ms estão associados a um risco marcado de taquiarritmias ventriculares com potencial risco de vida. Desta forma, os doentes que apresentem um prolongamento QTc desta extensão, devem ser monitorizados por ECG nas 24-48 horas seguintes. Estes doentes não devem receber mais doses de Eurartesim e deve ser instituída uma terapêutica antimalárica alternativa.

Em comparação com doentes adultos do sexo masculino, doentes do sexo feminino e idosos podem ter intervalos QTc mais prolongados. Desta forma, podem ser mais sensíveis aos efeitos dos medicamentos que prolongam o QTc tais como o Eurartesim sendo, desta forma, necessária uma precaução especial.

Anemia hemolítica retardada
Foi observada anemia hemolítica retardada até um máximo de um mês após a utilização de artesunato IV e tratamento de associação à base de artemisinina (do inglês, *artemisinin-based combination treatment* - ACT) oral, incluindo Eurartesim, por vezes suficientemente grave para exigir uma transfusão. Os fatores de risco poderão incluir idades jovens (crianças com menos de 5 anos de idade) e tratamento anterior com artesunato IV.

Os doentes e prestadores de cuidados devem ser aconselhados a estar vigilantes para identificar sinais e sintomas de hemólise pós-tratamento como palidez, icterícia, urina de cor escura, febre, fadiga, falta de ar, tonturas e confusão.

Além disso, dado que um subconjunto de doentes com anemia hemolítica retardada apresenta evidência de anemia hemolítica autoimune após a administração de Eurartesim, deve considerar-se a realização de um teste de antiglobulina direto para determinar se é necessário terapêutica, p. ex., com corticosteroides.

População pediátrica
Aconselha-se precaução especial em crianças pequenas que vomitem uma vez que estes podem vir a desenvolver perturbações eletrolíticas. Estas podem aumentar o efeito de prolongamento do QTc do Eurartesim (ver secção 4.3).

Compromisso hepático e renal
Eurartesim não foi avaliado em doentes com insuficiência renal ou hepática moderada ou grave (ver secção 4.2). Devido ao potencial para a ocorrência de concentrações plasmáticas mais elevadas de piperaquina, recomenda-se precaução caso o Eurartesim seja administrado a doentes com icterícia e/ou insuficiência renal ou hepática moderada ou grave e a monitorização eletrocardiográfica e do potássio sanguíneo.

Resistência aos medicamentos no contexto geográfico
Os padrões de resistência aos medicamentos do *P. falciparum* podem variar geograficamente. Foi notificado um aumento da resistência no *P. falciparum* contra as artemisininas e/ou a piperaquina, predominantemente no Sudeste asiático. Na eventualidade de uma recrudescência comprovada ou suspeita de infeções de malária após o tratamento com artenimol/piperaquina, os doentes deverão ser tratados com um antimalárico diferente.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Eurartesim é contraindicado em doentes a tomar outros medicamentos que se sabe prolongarem o intervalo QTc devido ao risco de uma interação farmacodinâmica que leve a um efeito aditivo sobre o intervalo QTc (ver secções 4.3 e 4.4).

Realizou-se um número limitado de estudos farmacocinéticos de interação medicamentosa com Eurartesim em indivíduos adultos saudáveis. Por conseguinte, a avaliação do potencial de ocorrência de interações medicamentosas baseia-se em estudos *in vivo* ou *in vitro*.

Efeitos de Eurartesim sobre medicamentos administrados concomitantemente
A piperaquina é metabolizada pela CYP3A4 e também é um inibidor desta enzima. A administração concomitante de Eurartesim oral com 7,5 mg de midazolam oral, um substrato sonda da CYP3A4, produziu um aumento modesto (≤ 2 vezes) das exposições ao midazolam e aos seus metabolitos em indivíduos adultos saudáveis. Este efeito inibitório deixou de ser evidente uma semana depois da última administração de Eurartesim. Por conseguinte, deve prestar-se uma atenção especial quando medicamentos com um índice terapêutico estreito (p. ex., antirretrovirais e ciclosporina) são administrados concomitantemente com Eurartesim.

Com base em dados *in vitro*, a piperaquina é metabolizada, em pequena extensão, pela CYP2C19 e também é um inibidor desta enzima. Existe o potencial de diminuir a velocidade do metabolismo de outros substratos desta enzima, como o omeprazol, com o aumento consequente da sua concentração plasmática e, portanto, da sua toxicidade.

A piperaquina tem o potencial de aumentar a velocidade do metabolismo de substratos da CYP2E1 produzindo uma diminuição das concentrações plasmáticas de substratos como o paracetamol ou a teofilina e os gases anestésicos enflurano, halotano e isoflurano. A principal consequência desta interação poderá consistir numa diminuição da eficácia dos medicamentos administrados concomitantemente.

A administração de artenimol pode resultar numa ligeira diminuição da atividade da CYP1A2. Consequentemente, aconselha-se precaução quando Eurartesim é administrado concomitantemente com medicamentos metabolizados por esta enzima que têm um índice terapêutico estreito, como a teofilina. É pouco provável que os efeitos persistam para além de 24 horas após a última toma de artenimol.

Efeitos de medicamentos administrados concomitantemente sobre Eurartesim
A piperaquina é metabolizada *in vitro* pela CYP3A4. A administração concomitante de uma dose única de claritromicina oral (um inibidor sonda potente da CYP3A4) com uma dose única de Eurartesim oral produziu um aumento modesto (≤ 2 vezes) da exposição à piperaquina em indivíduos adultos saudáveis. Este aumento da exposição à associação antimalárica pode resultar numa exacerbação do efeito sobre o QTc (ver secção 4.4). Desta forma, é necessária uma precaução especial quando Eurartesim é administrado a doentes que tomam inibidores potentes da CYP3A4 (por ex., alguns inibidores da protease do VIH [atazanavir, darunavir, indinavir, lopinavir, ritonavir] ou verapamilo) devendo considerar-se a monitorização do ECG devido ao risco de concentrações plasmáticas mais elevadas de piperaquina (ver secção 4.4).

Medicamentos indutores das enzimas tais como rifampicina, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital e hipericão (*Hypericum perforatum*) têm o potencial de reduzir as concentrações plasmáticas de piperaquina. A concentração de artenimol pode também ser reduzida.

A concentração plasmática da piperaquina diminuiu em 43% quando coadministrada com o efavirenz. A diminuição das concentrações plasmáticas da piperaquina e/ou do artenimol pode levar a um insucesso da terapêutica. Por conseguinte, não é recomendado o tratamento concomitante com estes medicamentos.

População pediátrica
Os estudos de interação medicamentosa só foram realizados em adultos. A extensão das interações na população pediátrica é desconhecida. As interações em adultos e as advertências na secção 4.4 acima mencionadas, devem ser tidas em consideração na população pediátrica.

Contracetivos orais
Quando foi coadministrado a mulheres saudáveis, Eurartesim exerceu apenas um efeito mínimo no tratamento contracetivo oral com uma associação de estrogénio/progestagénio, aumentando a velocidade de absorção do etinilestradiol (expressa pela média geométrica da C_{max}) em cerca de 28% mas não alterando significativamente a exposição ao etinilestradiol e ao levonorgestrel nem influenciando a atividade contracetiva, como é demonstrado pelas concentrações plasmáticas semelhantes da hormona folículo-estimulante (FSH), hormona luteinizante (LH) e progesterona observadas após o tratamento contracetivo oral com ou sem administração concomitante de Eurartesim.

Interação com alimentos
A absorção da piperaquina aumenta na presença de alimentos gordos (ver secções 4.4 e 5.2) o que pode aumentar o seu efeito no intervalo QTc. Por conseguinte, Eurartesim deve ser tomado com água e apenas segundo as instruções da secção 4.2. Eurartesim não deve ser tomado com sumo de toranja uma vez que esta tem a probabilidade de aumentar as concentrações plasmáticas de piperaquina.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez
A quantidade de dados sobre a utilização de artenimol/piperaquina durante o 1º trimestre de gravidez é apenas limitada (n=3).
Com base em dados em animais, suspeita-se que Eurartesim causa defeitos congénitos graves quando administrado durante o primeiro trimestre de gravidez (ver secções 4.4 e 5.3). Estudos da reprodução com derivados da artemisinina demonstraram haver um potencial teratogénico com um risco acrescido no início da gestação (ver secção 5.3). A piperaquina não foi teratogénica no rato ou no coelho.
Por conseguinte, Eurartesim não deve ser utilizado durante o 1º trimestre de gravidez em situações nas quais estão disponíveis outros antimaláricos adequados e eficazes (ver secção 4.4).
Uma quantidade elevada de dados (mais de 3000 gravidezes expostas) sobre a utilização de artenimol/piperaquina durante o 2º e 3º trimestre indicam não haver toxicidade fetal. Em estudos peri e pós-natais no rato, a piperaquina foi associada a complicações durante o parto. Contudo, não houve qualquer atraso no desenvolvimento neonatal após a exposição i*n utero* ou através do leite (ver secção 5.3).
Consequentemente, se Eurartesim for mais adequado para uma mulher grávida do que outras terapêuticas de associação à base de artemisinina, com um nível de experiência mais elevado (ou com sulfadoxina–pirimetamina), Eurartesim pode ser utilizado no 2º e 3º trimestre.

Amamentação
Os dados em animais sugerem excreção de piperaquina no leite materno mas não existem dados disponíveis em relação ao ser humano. As mulheres que tomam Eurartesim não devem amamentar durante o seu tratamento.

Fertilidade
Não existem dados específicos relacionados com os efeitos da piperaquina sobre a fertilidade, no entanto, não foram notificados efeitos adversos durante o uso clínico. Adicionalmente, dados obtidos em estudos animais evidenciam que a fertilidade não é afetada pelo artenimol tanto nas fêmeas como nos machos.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os dados sobre acontecimentos adversos recolhidos em ensaios clínicos sugerem que os efeitos de Eurartesim sobre a capacidade de conduzir e de utilizar máquinas são nulos, logo que o doente tenha recuperado da infeção aguda.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança
A segurança de Eurartesim foi avaliada em dois estudos abertos de fase III envolvendo 1.239 doentes pediátricos até aos 18 anos e 566 doentes adultos com mais de 18 anos tratados com Eurartesim.

Num ensaio aleatorizado no qual 767 adultos e crianças com malária não complicada por *P. falciparum* foram expostos a Eurartesim, 25% dos indivíduos foram considerados como tendo experimentado uma reação adversa medicamentosa (RAM). Não ocorreu qualquer tipo de RAM com uma incidência ≥5%. As RAMs mais frequentes observadas com uma incidência ≥1,0% foram: cefaleias (3,9%), QTc prolongado no eletrocardiograma (3,4%), infeção por *P. falciparum* (3,0%), anemia (2,8%), eosinofilia (1,7%), diminuição da hemoglobina (1,7%), taquicardia sinusal (1,7%), astenia (1,6%), [diminuição do] hematócrito (1,6%), pirexia (1,5%), diminuição da contagem de eritrócitos (1,4%). No estudo, um total de 6 (0,8%) indivíduos teve RAMs graves.

Num segundo ensaio aleatorizado, 1.038 crianças, com idades entre os 6 meses e 5 anos, foram expostos a Eurartesim e considerou-se que 71% tiveram uma RAM. As seguintes RAMs foram observadas com uma incidência ≥5,0%: tosse (32%), pirexia (22,4%), gripe (16,0%), infeção por *P. falciparum* (14,1%), diarreia (9,4%), vómitos (5,5%) e anorexia (5,2%). No estudo, um total de 15 (1,5%) indivíduos teve RAMs graves.

Lista tabelada das reações adversas
Nas tabelas seguintes, as RAMs são classificadas por classes de sistemas de órgãos e agrupadas por categorias de frequência. Em cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas em ordem decrescente de gravidade, utilizando a seguinte convenção: muito frequentes (≥1/10), frequentes (≥1/100, <1/10), pouco frequentes (≥1/1.000, <1/100), raras (≥1/10.000, <1/1.000), muito raras (<1/10.000), desconhecido (não puderam ser calculadas a partir dos dados disponíveis). A tabela nesta secção é apenas para doentes adultos. A tabela correspondente para doentes pediátricos é apresentada na secção específica abaixo.

Frequência das RAMs em doentes adultos que participaram em estudos clínicos com Eurartesim e a partir dos dados após a comercialização:

Classes de Sistemas de Órgãos	**Muito frequentes**	**Frequentes**	**Pouco frequentes**	**Desconhecido**
Infeções e infestações		Infeção por *P. falciparum*	Infeção das vias respiratórias Gripe	
Doenças do sangue e do sistema linfático		Anemia		Anemia hemolítica autoimune Anemia hemolítica retardada
Doenças do metabolismo e da nutrição			Anorexia	
Doenças do sistema nervoso		Cefaleias	Convulsão Tonturas	

Classes de Sistemas de Órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Desconhecido
Cardiopatias		QTc prolongado Taquicardia	Perturbações da condução cardíaca Arritmia sinusal Bradicardia	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino			Tosse	
Doenças gastrointestinais			Vómitos Diarreia Náuseas Dor abdominal	
Afeções hepatobiliares			Hepatite Lesão hepatocelular Hepatomegalia Provas da função hepática anormais	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos			Prurido	
Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos			Artralgia Mialgia	
Perturbações gerais e alterações no local de administração		Astenia Pirexia		

Descrição de reações adversas selecionadas
As RAMs registadas com Eurartesim foram geralmente de gravidade ligeira e na maioria dos casos não foram graves. Reações como tosse, pirexia, cefaleias, infeção por *P. falciparum*, anemia, astenia, anorexia e as alterações observadas nos parâmetros das células sanguíneas são consistentes com as reações previstas em doentes com malária aguda. O efeito no prolongamento do intervalo QTc foi observado no Dia 2 e resolveu-se por volta do Dia 7 (o ponto seguinte de tempo em que foram realizados ECGs).

População pediátrica
É apresentada a seguir uma exposição sumária em tabela das frequências das RAMs em doentes pediátricos. A maioria da experiência pediátrica foi obtida em crianças africanas entre os 6 meses e 5 anos de idade.

Frequência das RAMs em doentes pediátricos que participaram em estudos clínicos com Eurartesim e dos dados obtidos após a comercialização:

Classes de Sistemas de Órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Desconhecido
Infeções e infestações	Gripe Infeção por *P. falciparum*	Infeção das vias respiratórias Otite		

Classes de Sistemas de Órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Desconhecido
Doenças do sangue e do sistema linfático		Trombocitopenia Leucopenia / neutropenia Leucocitoses *não classificadas* Anemia	Trombocitemia Esplenomegalia Linfadenopatia Hipocromasia	Anemia hemolítica autoimune Anemia hemolítica retardada
Doenças do metabolismo e da nutrição		Anorexia		
Doenças do sistema nervoso			Convulsões Cefaleias	
Afeções oculares		Conjuntivite		
Cardiopatias		QT/QTc prolongado Frequência cardíaca irregular	Perturbações da condução cardíaca Sopro cardíaco	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Tosse		Rinorreia Epistaxe	
Doenças gastrointestinais		Vómitos Diarreia Dor abdominal	Estomatite Náuseas	
Afeções hepatobiliares			Hepatite Hepatomegalia Provas da função hepática anormais Icterícia	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Dermatite Exantema cutâneo	Acantose Prurido	
Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos			Artralgia	
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Pirexia	Astenia		

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Em ensaios clínicos, nove doentes receberam o dobro da dose prevista cumulativa de Eurartesim. O perfil de segurança destes doentes não diferiu do perfil de doentes medicados com a dose recomendada não tendo qualquer doente comunicado acontecimentos adversos graves.

No caso de suspeita de sobredosagem, deve ser administrada terapêutica sintomática e de suporte, conforme apropriado incluindo monitorização do ECG devido à possibilidade de prolongamento do intervalo QTc (ver secção 4.4).

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Medicamentos antiprotozoários, antimaláricos, artemisinina e derivados, combinações.
Código ATC: P01BF05

Efeitos farmacodinâmicos
O artenimol pode atingir concentrações elevadas no interior dos eritrócitos parasitados. Pensa-se que a sua ponte endoperóxida é essencial para a sua atividade antimalárica, causando a lesão por radicais livres nos sistemas membranares do parasita incluindo:

- Inibição da cálcio-adenosina trifosfatases (ATPase) do retículo sarcoplásmico-endoplásmico do *P. falciparum.*
- Interferência a nível do transporte mitocondrial de eletrões.
- Interferência a nível das proteínas de transporte do parasita.
- Disrupção da função mitocondrial do parasita.

O mecanismo de ação exato da piperaquina é desconhecido mas reflete, provavelmente, o da cloroquina, um análogo estrutural próximo. A cloroquina liga-se ao heme tóxico (derivado da hemoglobina do doente) no interior do parasita da malária, impedindo a sua desintoxicação através de uma etapa de polimerização.

A piperaquina é uma bisquinolina e esta classe demonstrou uma boa atividade antimalárica *in vitro* contra as estirpes de *Plasmodium* resistentes à cloroquina A estrutura volumosa da bisquinolona pode ser importante para a atividade contra as estirpes resistentes à cloroquina e poderá atuar através dos seguintes mecanismos:

- Inibição dos transportadores que causam o efluxo de cloroquina do vacúolo alimentar do parasita.
- Inibição da via de digestão do heme no vacúolo alimentar do parasita.

Foi notificada resistência à piperaquina (quando utilizada como monoterapia).

A eficácia e a segurança de Eurartesim foram avaliadas em dois ensaios clínicos amplos, abertos e aleatorizados:

O estudo DM040010 foi realizado em doentes asiáticos adultos e pediátricos com malária não complicada por *P. falciparum*. O tratamento com Eurartesim foi comparado com Artesunato + Mefloquina (AS + MQ). O critério de avaliação primário foi a taxa de cura corrigida por PCR (reação em cadeia da polimerase) no Dia 63.

O estudo DM040011 foi realizado em doentes africanos pediátricos com malária não complicada por *P. falciparum*. O tratamento com Eurartesim foi comparado com Arteméter + Lumefantrina (A + L). O critério de avaliação primário foi a taxa de cura corrigida por PCR no Dia 28.

Os resultados relativos ao critério de avaliação primário nas populações com Intenção de Tratar modificada (m-ITT, *modified Intention-to-Treat*) - definidas como todos os doentes aleatorizados que receberam pelo menos uma dose do tratamento do estudo, com a exclusão dos doentes que não foi possível seguir por razões desconhecidas - foram os seguintes:

Estudo	**Taxa de cura corrigida por PCR (m-ITT)**			
	Eurartesim	**AS + MQ**	**A + L**	**IC 95% bilateral da diferença entre tratamentos (Eurartesim - Comparador); valor 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

Os resultados confirmaram, em cada caso, que Eurartesim não foi inferior ao medicamento de comparação. Nos dois estudos, a taxa de insucesso de tratamento verdadeira foi inferior ao limite da eficácia de 5% definido pela OMS.

As taxas de cura corrigidas por PCR específicas da idade nas populações m-ITT são tabeladas a seguir respetivamente para os estudos asiático e africano:

Estudo	**Taxa de cura corrigida por PCR (m-ITT)**			
	Eurartesim	**AS + MQ**	**A + L**	**IC 95% bilateral da diferença entre tratamentos (Eurartesim - Comparador); valor p**
DM040010 (n=1087)				
≤5 anos	100,0%	100,0%	-	-
>5 a ≤12 anos	98,2%	96,5%	-	(-3,67; 7,09) %; 0,605
>12 a ≤18 anos	97,3%	100,0%	-	(-6,40; 0,99) %; 1,000
>18 to ≤64 anos	96,6%	94,4%	-	(-0,98; 5,30) %; 0,146
DM040011 (n=1524)				
≤1 ano	91,5%	-	98,5%	(-12,66; -1,32) %[(1)]; 0,064
>1 a ≤2 anos	92,6%	-	94,6%	(-6,76; 2,63) %; 0,413
>2 a ≤5 anos	93,0%	-	94,0%	(-4,41; 2,47) %; 0,590

[(1)] *Este IC é assimptótico porque o IC exato não pôde ser calculado.*

No Registo Europeu de Segurança, foram tratados 25 doentes com um peso ≥ 100 kg (intervalo de 100 – 121 kg) com 4 comprimidos de 320/40 mg PQP/artenimol durante 3 dias. Vinte e dois destes doentes demonstraram estar livres de parasitas na última análise microscópica de amostras de sangue; três doentes não completaram a análise sanguínea parasitológica. Todos os doentes ficaram clinicamente curados.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Os perfis farmacocinéticos do artenimol e da piperaquina foram investigados em modelos animais e em populações humanas diferentes (voluntários saudáveis, doentes adultos e doentes pediátricos).

Absorção
O artenimol é absorvido muito rapidamente, sendo a T_{max} de aproximadamente 1-2 horas após administração de uma dose única e de doses múltiplas. Em doentes, a C_{max} média (coeficiente de variação, CV%) e a AUC_{INF} do artenimol (observadas após a primeira dose de Eurartesim) foram de 752 (47%) ng/ml e 2.002 (45%) ng/ml*h, respetivamente.

A biodisponibilidade do artenimol aparenta ser mais elevada em doentes com malária do que em voluntários saudáveis, possivelmente porque a malária por si própria tem um efeito na eliminação do artenimol. Este facto pode refletir a insuficiência da função hepática associada à malária, causando um aumento da biodisponibilidade do artenimol (diminuição do efeito de primeira passagem hepática) sem afetar a sua semivida de eliminação aparente, que é limitada pela velocidade de absorção. Em voluntários saudáveis do sexo masculino, em condições de jejum, a C_{max} média e a AUC_{INF} do artenimol variaram entre 180-252 ng/ml e 516-684 ng/ml*h, respetivamente.

A exposição sistémica ao artenimol teve a tendência para ser ligeiramente mais baixa após a última dose de Eurartesim (mais baixa do que após a primeira dose em até 15%). Os parâmetros farmacocinéticos do artenimol demonstraram ser similares em voluntários saudáveis de origem asiática e caucasiana. A exposição sistémica ao artenimol no último dia de tratamento foi mais elevada em mulheres do que nos homens, sendo a diferença de 30%.

Em voluntários saudáveis, a exposição ao artenimol encontrava-se aumentada em 43% quando administrada com uma refeição com elevado teor em gorduras/calorias.

A piperaquina, um composto altamente lipofílico, é absorvida lentamente. No ser humano, a piperaquina tem uma T_{max} de aproximadamente 5 horas após uma dose única e doses repetidas. Em doentes, a C_{max} média (CV%) e a AUC_{0-24} (observadas após a primeira dose de Eurartesim) foram de 179 (62%) ng/ml e 1.679 (47%) ng/ml*h, respetivamente. Devido à sua eliminação lenta, a piperaquina acumula-se no plasma após doses múltiplas com um fator de acumulação de aproximadamente 3. Verificou-se que os parâmetros farmacocinéticos da piperaquina foram semelhantes em voluntários saudáveis de origem asiática e caucasiana. Por outro lado, no último dia de tratamento com Eurartesim, a concentração plasmática máxima da piperaquina era mais elevada em voluntários saudáveis do sexo feminino do que nos do sexo masculino, sendo a diferença de 30 a 50%.

Em voluntários saudáveis, a exposição à piperaquina aumentou aproximadamente 3 vezes quando administrada com uma refeição de alto teor em gorduras e calorias. Este efeito farmacocinético é acompanhado por um aumento do efeito no prolongamento do intervalo QT. Consequentemente, Eurartesim deve ser administrado com água pelo menos 3 horas depois da última ingestão de alimentos e não deve ser tomado qualquer alimento nas 3 horas subsequentes à administração da dose (ver secção 4.2).

Distribuição
Tanto a piperaquina como o artenimol têm uma ligação elevada às proteínas plasmáticas humanas: a ligação às proteínas observada em estudos *in vitro* foi de 44-93% para o artenimol e de >99% para a piperaquina. Além disso, com base em dados *in vitro* e *in vivo* em animais, a piperaquina e o artenimol tendem a acumular-se nos eritrócitos.

Observou-se que o artenimol tem um volume de distribuição pequeno no ser humano (0,8 l/kg; CV 35,5%).
Os parâmetros farmacocinéticos observados com a piperaquina no ser humano indicam que esta substância ativa tem um amplo volume de distribuição (730 l/kg; CV 37,5%).

Biotransformação
O artenimol é convertido principalmente em α-artenimol-β-glucurónido (α-artenimol-G). Estudos efetuados em microssomas hepáticos humanos demonstraram que o artenimol foi metabolizado pelas UDP-glucuronosiltransferases (UGT1A9 e UGT2B7) em α-artenimol-G sem metabolismo mediado pelo citocromo P450. Estudos de interação medicamentosa *in vitro* revelaram que o artenimol é um

inibidor da CYP1A2 e, por conseguinte, existe o potencial do artenimol aumentar as concentrações plasmáticas de substratos da CYP1A2 (ver secção 4.5).

Estudos de metabolismo *in vitro* demonstraram que a piperaquina é metabolizada pelos hepatocitos humanos (aproximadamente 85% da piperaquina permaneceu após 2 horas de incubação a 37°C). A piperaquina foi metabolizada principalmente pela CYP3A4 e, num menor grau, pelas CYP2C9 e CYP2C19. Verificou-se que a piperaquina é um inibidor da CYP3A4 (também de maneira dependente do tempo) e, num menor grau, da CYP2C19, enquanto que estimulou a atividade da CYP2E1.

Não foi observado qualquer efeito no perfil de metabolitos da piperaquina em hepatocitos humanos quando a piperaquina foi incubada simultaneamente com o artenimol. Os principais metabolitos da piperaquina consistiram num produto resultante da clivagem do ácido carboxílico e num produto mono-N-oxidado.

Em estudos no ser humano, verificou-se que a piperaquina é um inibidor fraco da enzima CYP3A4 enquanto que os inibidores potentes da atividade da CYP3A4 causaram uma inibição ligeira do metabolismo da piperaquina (ver secção 4.5).

Eliminação
A semivida de eliminação do artenimol é aproximadamente de 1 hora. A depuração oral média em doentes adultos com malária foi de 1,34 l/h/kg. A depuração oral média foi ligeiramente mais elevada em doentes pediátricos, contudo as diferenças foram de menor importância (<20%). O artenimol é eliminado por metabolismo (principalmente glucuroconjugação). Verificou-se que a sua depuração foi ligeiramente menor em voluntários saudáveis do sexo feminino do que nos do sexo masculino.
Os dados respeitantes à excreção do artenimol no ser humano são escassos. Contudo, foi comunicado na literatura que a excreção da substância ativa inalterada na urina e fezes humanas é desprezível no caso de derivados da artemisinina.

A semivida de eliminação da piperaquina é de cerca de 22 dias em doentes adultos e de cerca de 20 dias em doentes pediátricos. A depuração oral média em doentes adultos com malária foi de 2,09 l/h/kg, enquanto que em doentes pediátricos foi de 2,43 l/h/kg. Devido à sua longa semivida de eliminação, a piperaquina acumula-se após administração de doses múltiplas.

Estudos em animais revelaram que a piperaquina marcada radioativamente é excretada pela via biliar, sendo a excreção urinária desprezível.

Farmacocinética em populações especiais de doentes
Não foram realizados estudos específicos de farmacocinética em doentes com insuficiência hepática ou renal, ou em doentes idosos.

Num estudo farmacocinético pediátrico, baseado numa amostragem limitada, observaram-se diferenças mínimas na farmacocinética do artenimol entre as populações pediátrica e adulta. A depuração média (1,45 l/h/kg) foi ligeiramente mais rápida nos doentes pediátricos do que nos doentes adultos (1,34 l/h/kg), enquanto que o volume de distribuição médio nos doentes pediátricos (0,705 l/kg) foi mais baixo do que nos adultos (0,801 l/kg).

A mesma comparação demonstrou que a constante da taxa de absorção e a semivida terminal de piperaquina nas crianças foram predominantemente semelhantes às observadas em adultos. Contudo, a depuração aparente foi mais rápida (1,30 *versus* 1,14 l/h/kg) e o volume de distribuição total aparente foi mais baixo na população pediátrica (623 *versus* 730 l/kg).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Toxicidade geral
Os dados na literatura relativos à toxicidade crónica da piperaquina em cães e macacos indicam alguma hepatotoxicidade e uma depressão ligeira e reversível da contagem total de glóbulos brancos e da contagem de neutrófilos.

As observações mais importantes de segurança não clínica após doses múltiplas consistiram na infiltração de macrófagos com material granular basófilo intracitoplásmico consistente com fosfolipidose e lesões degenerativas em muitos órgãos e tecidos. Estas reações adversas foram observadas em animais em níveis de exposição análogos aos níveis de exposição clínica e com eventual relevância para a utilização clínica. Não se sabe se estes efeitos tóxicos são reversíveis.

O artenimol e a piperaquina não foram genotóxicas/clastogénicas com base em ensaios *in vitro* e *in vivo*.

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade.

O artenimol causa embrioletalidade e teratogenicidade em ratos e coelhos.

A piperaquina não induziu malformações em ratos e coelhos. Num estudo do desenvolvimento perinatal e pós-natal (segmento III) em ratos fêmea tratados com 80 mg/kg, alguns animais apresentaram um atraso no parto que induziu mortalidade dos recém-nascidos. Em fêmeas com partos normais, o desenvolvimento, comportamento e crescimento da descendência sobrevivente foi normal após exposição *in utero* ou através do leite.

Não foram realizados estudos de toxicidade reprodutiva com a associação de artenimol e piperaquina.

Toxicidade no sistema nervoso central (SNC)
Existe um potencial para neurotoxicidade dos derivados da artemisinina no homem e nos animais, que está fortemente relacionada com a dose, via e formulações dos diferentes pró-fármacos do artenimol. No ser humano, pode considerar-se que a neurotoxicidade potencial do artenimol administrado por via oral é altamente improvável dada a depuração rápida do artenimol e a sua exposição de curta duração (3 dias de tratamento em doentes com malária). Não se observou qualquer evidência de lesões induzidas pelo artenimol nos núcleos específicos em ratos ou cães, mesmo na dose letal.

Toxicidade cardiovascular
Foram observados efeitos sobre a tensão arterial e a duração de PR e QRS com doses elevadas de piperaquina. O efeito cardíaco potencial mais importante estava relacionado com a condução cardíaca.

No ensaio do gene hERG a CI_{50} foi de 0,15 µmol para a piperaquina e de 7,7 µmol para o artenimol. A associação do artenimol e da piperaquina não produz uma inibição do hERG maior do que a dos compostos isolados.

Fototoxicidade
Não existem preocupações de fototoxicidade relacionadas com o artenimol, dado que esta não absorve no intervalo de 290-700 nm.
A piperaquina tem uma absorção máxima a 352 nm. Como a piperaquina está presente na pele (cerca de 9% no rato não pigmentado e apenas 3% no rato pigmentado), observaram-se reações fototóxicas ligeiras (edema e eritema) 24 horas após tratamento oral em ratinhos expostos a radiação UV.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido
Amido pré-gelificado
Dextrina
Hipromelose (E464)
Croscarmelose sódica
Estearato de magnésio (E572)

Revestimento por película
Hipromelose (E464)
Dióxido de titânio (E171)
Macrogol 400

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30°C. Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e da humidade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Eurartesim comprimidos é acondicionado em blisters de PVC/PVDC/alumínio contendo 3, 6, 9, 12, 270 ou 300 comprimidos.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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 DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 27 de outubro 2011
Data da última renovação: 09 de setembro 2016

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu.

ANEXO II

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios Periódicos de Segurança**

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de Gestão do Risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:
- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

Se a apresentação de um relatório periódico de segurança (RPS) coincidir com a atualização de um PGR, ambos podem ser apresentados ao mesmo tempo.

- **Medidas adicionais de minimização do risco**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado assegurar-se-á que todos os médicos que se espera venham a receitar ou utilizar Eurartesim recebem um conjunto de informação educacional para o profissional de saúde com o seguinte conteúdo:
- O Resumo das Características do Medicamento
- O Folheto Informativo para o Doente
- O Folheto Informativo para o Médico incluindo as *Condições de Utilização Contraindicadas* e a lista de verificação de *Medicação Concomitante Contraindicada*.

O Folheto Informativo para o Médico deve conter as seguintes mensagens-chave:

- Que Eurartesim tem o potencial de prolongar o intervalo QTc, o que pode conduzir a arritmias potencialmente fatais.
- Que a absorção da piperaquina é aumentada na presença de alimentos devendo, os doentes ser aconselhados a tomar os comprimidos com água, sem alimentos, pelo menos três horas após a última ingestão de alimentos por forma a reduzir deste modo, o risco de prolongamento do intervalo QTc. Não deve ser ingerido qualquer alimento nas 3 horas seguintes à administração de cada dose.
- Que Eurartesim é contraindicado em doentes com malária grave de acordo com a definição da OMS, em doentes com antecedentes de afeções clínicas que podem conduzir a um prolongamento do intervalo QTc e em doentes que tomam medicamentos que se sabe prolongarem o intervalo QTc.
- As recomendações de monitorização do ECG.
- O âmbito e utilização das Condições de Utilização Contraindicadas e da lista de verificação de Medicação Concomitante Contraindicada.
- Que existe um risco potencial de teratogenicidade e que, por este motivo, Eurartesim não deve ser utilizado durante o 1º trimestre de gravidez, em situações em que outros antimaláricos adequados e eficazes estejam disponíveis.
- A necessidade de aconselhar os doentes relativamente a riscos importantes associados à terapêutica com Eurartesim e às precauções apropriadas de utilização do medicamento.
- Que os doentes devem ser aconselhados a contactar o seu médico relativamente a acontecimentos adversos e que os médicos/farmacêuticos devem comunicar reações adversas suspeitas ao Eurartesim, particularmente as associadas a um prolongamento QT.

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO
EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

Eurartesim 160 mg/20 mg comprimidos revestidos por película
tetrafosfato de piperaquina/artenimol

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 160 mg de tetrafosfato de piperaquina (sob a forma de tetra-hidrato) e 20 mg de artenimol.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimidos revestidos por película
3 comprimidos.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Tomar pelo menos 3 horas antes ou depois das refeições.

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/11/716/005 3 comprimidos revestidos por película

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Eurartesim

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC: {número} [código do produto]
SN: {número} [número de série]
NN: {número} [número de reembolso nacional ou número de registo que identifica o medicamento a nível nacional]>

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS "BLISTER" OU FITAS CONTENTORAS

EMBALAGEM "BLISTER"

1. NOME DO MEDICAMENTO

Eurartesim 160 mg/20 mg comprimidos
tetrafosfato de piperaquina/artenimol

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Alfasigma S.p.A

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO
EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

Eurartesim 320 mg/40 mg comprimidos revestidos por película
tetrafosfato de piperaquina/artenimol

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 320 mg de tetrafosfato de piperaquina (sob a forma de tetra-hidrato) e 40 mg de artenimol.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimidos revestidos por película. 3 comprimidos
Comprimidos revestidos por película. 6 comprimidos
Comprimidos revestidos por película. 9 comprimidos
Comprimidos revestidos por película. 12 comprimidos
Comprimidos revestidos por película. 270 comprimidos
Comprimidos revestidos por película. 300 comprimidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Tomar pelo menos 3 horas antes ou depois das refeições.

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/11/716/001 3 comprimidos revestidos por película
EU/1/11/716/002 6 comprimidos revestidos por película
EU/1/11/716/003 9 comprimidos revestidos por película
EU/1/11/716/004 12 comprimidos revestidos por película
EU/1/11/716/006 270 comprimidos revestidos por película
EU/1/11/716/007 300 comprimidos revestidos por película

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Eurartesim

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC: {número} [código do produto]
SN: {número} [número de série]
NN: {número} [número de reembolso nacional ou número de registo que identifica o medicamento a nível nacional]>

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS "BLISTER" OU FITAS CONTENTORAS

EMBALAGEM "BLISTER"

1. NOME DO MEDICAMENTO

Eurartesim 320 mg / 40 mg comprimidos
tetrafosfato de piperaquina / artenimol

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Alfasigma S.p.A

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Eurartesim 160 mg/20 mg comprimidos revestidos por película
Tetrafosfato de piperaquina/artenimol

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.
- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Eurartesim e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Eurartesim ou de o dar ao seu filho
3. Como tomar Eurartesim
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Eurartesim
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Eurartesim e para que é utilizado

Eurartesim contém as substâncias ativas tetrafosfato de piperaquina e artenimol. É utilizado para tratar a malária não complicada quando a utilização de um medicamento por via oral é apropriada.

A malária é causada por infeção com um parasita chamado *Plasmodium*, que se propaga através da picada de um mosquito infetado. Existem tipos diferentes de parasitas *Plasmodium*. Eurartesim mata o parasita *Plasmodium falciparum*.

O medicamento pode ser tomado por adultos, adolescentes, crianças e lactentes com mais de 6 meses de idade que pesem 5 quilogramas ou mais.

2. O que precisa de saber antes de tomar Eurartesim ou de o dar ao seu filho

Não tome Eurartesim:
- se tem ou o seu filho tem alergia às substâncias ativas, tetrafosfato de piperaquina ou artenimol, ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6);
- se tem ou o seu filho tem um tipo grave de malária que afetou partes do corpo como o cérebro, pulmões ou rins;
- se tem ou o seu filho tem problemas do coração, como por exemplo alterações do ritmo ou da frequência dos batimentos do coração, ou uma doença do coração;
- se sabe que um membro da sua família (pais, avós, irmãos ou irmãs) morreu repentinamente devido a um problema do coração ou nasceu com problemas do coração;
- se tem ou o seu filho tem alterações dos níveis de sais do organismo (desequilíbrio eletrolítico);
- se está ou o seu filho está a tomar outros medicamentos que podem ter um efeito sobre o ritmo do coração tais como:
  - quinidina, disopiramida, procainamida, amiodarona, dofetilida, ibutilida, hidroquinidina ou sotalol;
  - medicamentos utilizados para tratar a depressão tais como, amitriptilina, fluoxetina ou sertralina;

- medicamentos utilizados para tratar problemas de saúde mental tais como fenotiazinas, sertindol, sultoprida, cloropromazina, haloperidol, mesoridazina, pimozida ou tioridazina;
- medicamentos utilizados para tratar infeções. Estes incluem alguns tipos de medicamentos utilizados para tratar infeções por bactérias (macrólidos [tais como eritromicina ou claritromicina] e fluoroquinolonas [tais como moxifloxacina e esparfloxacina]) ou infeções por fungos (incluindo fluconazol e imidazol) bem como pentamidina (utilizada para tratar um tipo específico de pneumonia) e saquinavir (para o tratamento do VIH);
- anti-histamínicos utilizados para tratar casos de alergia ou de inflamação tais como terfenadina, astemizol ou mizolastina;
- certos medicamentos utilizados para tratar problemas de estômago, tais como cisaprida, domperidona ou droperidol;
- outros medicamentos como os alcaloides da vinca e o trióxido de arsénio (utilizado para tratar certos tipos de cancro), bepridilo (utilizado para tratar a angina), difemanil (utilizado para tratar perturbações do estômago), levometadil e metadona (utilizada para tratar a dependência de drogas) e probucol (utilizado para tratar níveis elevados de colesterol no sangue).

- se foi ou o seu filho foi recentemente tratado (por exemplo, no último mês) para a malária com certos medicamentos ou tomou recentemente certos medicamentos para evitar a malária. Estes medicamentos incluem: mefloquina, halofantrina, lumefantrina, cloroquina ou quinina.

Se qualquer uma destas situações se aplicar a si ou ao seu filho ou se tiver dúvidas informe o seu médico ou farmacêutico antes de tomar ou lhe administrar Eurartesim.

Advertências e precauções
Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento ou de o administrar ao seu filho:
- se tem ou o seu filho tem problemas do fígado ou dos rins;
- se tem ou o seu filho tem uma malária causada por um parasita diferente do *Plasmodium falciparum*;
- se está ou o seu filho está a tomar ou tomou outros medicamentos para o tratamento da malária (para além dos mencionados acima);
- se está no 1º trimestre de gravidez ou a amamentar (ver abaixo);
- se é idoso (mais de 65 anos), do sexo feminino, ou está a vomitar;
- se está a tomar certos medicamentos que podem originar possíveis interações metabólicas como, por exemplo, os indicados na secção "Outros medicamentos e Eurartesim",
- se, após o tratamento com Eurartesim, ocorrer a infeção de malária novamente de forma repetida ou se não for curada, o seu médico pode receitar outro medicamento.

Se tiver dúvidas sobre qualquer um dos acima mencionados, fale com o seu médico ou farmacêutico.

Fale com o seu médico se ocorrerem os seguintes sintomas específicos de efeitos indesejáveis graves do tratamento: pele pálida, fraqueza geral, dores de cabeça, falta de ar e batimento cardíaco rápido, particularmente com o exercício físico; confusão, tonturas ou urina de cor escura (para obter mais pormenores, ver secção 4).

Crianças
Não administre este medicamento a crianças com menos de 6 meses de idade ou peso inferior a 5 kg.

Outros medicamentos e Eurartesim
Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver, ou o seu filho estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos. Alguns medicamentos podem afetar a forma como Eurartesim atua e o seu médico pode decidir que Eurartesim não é adequado ou que são

necessários controlos adicionais enquanto estiver, ou o seu filho estiver a tomar medicamentos que podem originar possíveis interações. Alguns exemplos são indicados abaixo (para além de outros):

- alguns medicamentos utilizados para tratar níveis altos de colesterol no sangue (tais como atorvastatina, lovastatina, sinvastatina);
- medicamentos utilizados para tratar a hipertensão (tensão alta) e problemas do coração (tais como diltiazem, nifedipina, nitrendipina, verapamilo, felodipina, amlodipina);
- alguns medicamentos utilizados para tratar o VIH (medicamentos antirretrovirais): inibidores da protease do VIH (tais como atazanavir, darunavir, indinavir, lopinavir, ritonavir), inibidores da transcriptase reversa não nucleosídicos (tais como efavirenz, nevirapina);
- alguns medicamentos utilizados para tratar infeções microbianas (tais como telitromicina, rifampicina, dapsona);
- medicamentos para tratar problemas de insónia (dificuldade em adormecer): benzodiazepinas (tais como midazolam, triazolam, diazepam, alprazolam), zaleplom, zolpidem;
- medicamentos utilizados para evitar/tratar crises epiléticas: barbitúricos (tais como fenobarbital), carbamazepina ou fenitoína;
- medicamentos utilizados após um transplante de órgãos e em doenças autoimunes (tais como ciclosporina, tacrolimus);
- hormonas sexuais, tais como as contidas nos contracetivos hormonais ou pílula anticoncecional (tais como gestodeno, progesterona, estradiol), testosterona;
- glucocorticoides (tais como hidrocortisona, dexametasona);
- omeprazol (utilizado para tratar doenças relacionadas com a produção de ácido do estômago);
- paracetamol (utilizado para tratar a dor e a febre);
- teofilina (utilizada para melhorar o fluxo de ar nos brônquios);
- nefazodona (utilizada para tratar a depressão);
- aprepitant (utilizado para tratar as náuseas);
- alguns gases utilizados em anestesia geral (tais como enflurano, halotano e isoflurano).

Eurartesim com alimentos e bebidas
Deve tomar os comprimidos de Eurartesim apenas com água.
Eurartesim não deve ser tomado com sumo de toranja devido a possíveis interações.

Gravidez e amamentação
Informe o seu médico se está no 1º trimestre de gravidez, pensa que pode estar grávida ou que pode engravidar, ou se está a amamentar. Com base em dados em animais, suspeita-se que Eurartesim prejudica o feto quando utilizado durante os três primeiros meses de gravidez. Por conseguinte, Eurartesim não pode ser utilizado no 1º trimestre de gravidez se o seu médico puder dar-lhe um medicamento alternativo. Informe o seu médico se descobrir que está gravida no período de um mês depois de ter tomado Eurartesim. A exposição de mulheres grávidas durante o 2º e 3º trimestre não foi associada a quaisquer lesões no feto. Se Eurartesim for mais adequado numa mulher grávida em comparação com outras terapêuticas de associação à base de artemisinina, com um nível de experiência mais elevado (ou sulfadoxina–pirimetamina), Eurartesim poderá ser utilizado no 2º e 3º trimestre.

Não deve amamentar o seu filho enquanto estiver a tomar este medicamento, pois o medicamento pode passar através do leite materno para o seu bebé.

Se estiver a tomar suplementos à base de folatos ou ácido fólico para evitar possíveis defeitos congénitos do tubo neural, pode continuar a tomá-los ao mesmo tempo que Eurartesim.

Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento durante a gravidez ou amamentação.

Condução de veículos e utilização de máquinas
Pode conduzir ou operar maquinaria após ter tomado Eurartesim, assim que tiver recuperado da sua doença.

3. Como tomar Eurartesim

Tome Eurartesim exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Você ou a sua criança devem tomar este medicamento com o estômago vazio. Você ou a sua criança devem tomar cada dose pelo menos 3 horas após a última ingestão de alimentos e não deve ingerir qualquer comida nas 3 horas seguintes após a toma de cada dose de Eurartesim. Você ou a sua criança podem beber água em qualquer altura.

Se os comprimidos forem difíceis de engolir, pode esmagá-los e misturá-los com água; beba a mistura imediatamente.

O Eurartesim é administrado ao longo de três dias consecutivos. Tome uma dose em cada dia. Deve tentar tomar a dose aproximadamente à mesma hora todos os dias.

A dose diária depende do **peso corporal** do doente. O seu médico deve ter receitado uma dose apropriada para o seu peso corporal ou o peso corporal do seu filho, de acordo com o seguinte:

Peso corporal (kg)	**Dose diária (mg)**	**Número total de comprimidos por tratamento**
5 a menos de 7	Metade de um comprimido de 160 mg/20 mg por dia	1,5 comprimidos
7 a menos de 13	Um comprimido de 160 mg/20 mg por dia	3 comprimidos
13 a menos de 24	Um comprimido de 320 mg/40 mg por dia	3 comprimidos
24 a menos de 36	Dois comprimidos de 320 mg/40 mg por dia	6 comprimidos
36 a menos de 75	Três comprimidos de 320 mg/40 mg por dia	9 comprimidos
>75	Quatro comprimidos de 320 mg/40 mg por dia	12 comprimidos

Vómitos quando tomar este medicamento
Se estes ocorrerem
- no período de 30 minutos após tomar Eurartesim, deve ser administrada novamente a dose inteira.
- no período de 31-60 minutos, deve ser administrada novamente metade da dose.

Se você ou o seu filho vomitarem também a segunda dose, não tente tomar ou dar a tomar ao seu filho outra dose. Contacte urgentemente o seu médico para obter um tratamento alternativo para a malária.

Tomar este medicamento, se a infeção da malária voltar
- Se você ou o seu filho, tiver outra crise de malária, pode tomar um segundo ciclo de tratamento com Eurartesim no prazo de um ano, se o seu médico considerar que este é um tratamento adequado. Você ou o seu filho não podem tomar mais do que dois ciclos de tratamento por ano. Se isto ocorrer, fale com o seu médico. Você ou o seu filho não podem tomar um segundo ciclo de Eurartesim menos de 2 meses após a administração do primeiro ciclo.
- Se você, ou o seu filho, for infetado mais de duas vezes num ano, o seu médico receitará um tratamento alternativo.

Se tomar ou o seu filho tomar mais Eurartesim do que deveria
Se você ou o seu filho tomar mais do que a dose recomendada, informe o seu médico. O seu médico pode aconselhar uma vigilância especial para si ou para o seu filho uma vez que doses mais elevadas do que as recomendadas podem ter um efeito indesejado grave sobre o coração (ver também secção 4).

Caso você ou o seu filho se tenha esquecido de tomar Eurartesim
No caso de você ou o seu filho se ter esquecido de tomar a segunda dose de Eurartesim na altura correta, tome-a logo que se lembrar. Tome então a terceira (última) dose aproximadamente 24 horas depois da segunda dose. Se você ou o seu filho se esquecer de tomar a terceira (última) dose na altura correta, tome-a logo que se lembrar.
Nunca tome mais de uma dose no mesmo dia para compensar uma dose em falta.
Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Se você ou o seu filho parar de utilizar Eurartesim
Para que o medicamento atue com eficácia, você ou o seu filho devem tomar os comprimidos de acordo com as instruções e devem completar os 3 dias do ciclo de tratamento. Se você ou o seu filho, não for capaz de o fazer, fale com o seu médico ou farmacêutico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. A maior parte dos efeitos indesejáveis não são graves e desaparecem normalmente em alguns dias ou semanas após o tratamento.

Problemas de coração
Pode ocorrer durante o tratamento com Eurartesim e por alguns dias após a administração da última dose, um problema de coração, chamado prolongamento de QT. Este problema pode causar alterações no ritmo do coração com perigo de vida. Foram observados outros problemas de distúrbios da frequência cardíaca, tais como batimento cardíaco rápido (taquicardia) e um batimento cardíaco vigoroso, que poderá ser rápido ou irregular (palpitações), em adultos e crianças. A frequência destes efeitos indesejáveis é frequente (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas).
Além disso, observou-se uma frequência cardíaca irregular (arritmia sinusal) ou lenta (bradicardia) em adultos. A frequência destes efeitos indesejáveis é pouco frequente (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas).

Se notar algo diferente no seu ritmo do coração ou no da sua criança ou apresentar sintomas (tais como palpitações (sentir o próprio coração a bater) ou um batimento anormal do coração), deve contactar o seu médico logo que possível antes da administração da próxima dose.
O seu médico pode registar a atividade elétrica do coração (eletrocardiograma, ECG) enquanto você ou a sua criança estiver a fazer o tratamento e após a toma da última dose. O seu médico irá indicar-lhe quando estes registos devem ser feitos.

Problemas com os glóbulos vermelhos
Por vezes, pode ocorrer um problema com os seus glóbulos vermelhos, chamado anemia hemolítica, depois de receber tratamento para a malária. Esta afeção pode ser retardada e poderá ocorrer até um mês após a utilização de Eurartesim (anemia hemolítica retardada). Na maioria dos casos, a anemia resolve-se sem um tratamento específico, mas por vezes, em casos graves, pode ser necessária uma transfusão sanguínea. O seu médico efetuará análises ao sangue regulares. No caso de se suspeitar que a falta de glóbulos vermelhos é causada pelo seu sistema imunitário (anemia hemolítica autoimune), estas análises poderão incluir um teste de antiglobulina direto, para determinar se é necessário tratamento, p. ex., com corticosteroides. A frequência destes efeitos indesejáveis é desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). Contacte o seu médico imediatamente, se você ou a sua criança desenvolver um ou mais dos seguintes sintomas após o tratamento com Eurartesim: pele pálida, fraqueza geral, dores de cabeça, falta de ar e batimento rápido do coração, em particular com exercício, confusão, tonturas ou urina de cor escura.

Outros efeitos indesejáveis em adultos

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)
Anemia, dores de cabeça, febre, fraqueza geral.

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas)
Gripe, infeção respiratória, pouco apetite ou falta de apetite, tonturas, convulsões (crises epiléticas), tosse, vómitos, dor abdominal, diarreia, náuseas, inflamação ou aumento do volume do fígado, lesão das células do fígado, provas da função hepática (do fígado) anormais, comichão, dores nos músculos ou articulações.

Outros efeitos indesejáveis em crianças

Muito frequentes (podem afetar mais do que 1 em cada 10 pessoas)
Gripe, tosse, febre.

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)
Infeção respiratória, infeção dos ouvidos, anemia, anomalias de vários tipos de células do sangue (glóbulos brancos e plaquetas), pouco apetite ou falta de apetite, infeção dos olhos, dor abdominal, vómitos, diarreia, inflamação da pele, erupção na pele, fraqueza geral.

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas)
Anomalias nos glóbulos vermelhos do sangue, número excessivo de plaquetas, aumento de volume de alguns órgãos (como o fígado ou baço), inchaço dos gânglios linfáticos, convulsões (crises epiléticas), dores de cabeça, sons do coração anormais (ouvidos pelo seu médico através do estetoscópio), efeitos no ritmo do coração, hemorragias (sangramento) do nariz, corrimento do nariz, náuseas, inflamação da boca, inflamação ou aumento de volume do fígado, icterícia (coloração amarelada da pele), provas da função hepática anormais através do sangue, comichão e inflamação da pele, dor nas articulações.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.
Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Eurartesim

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior após VAL.
O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar acima de 30°C.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e humidade.

Não utilize este medicamento se verificar que o blister do medicamento está aberto.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Eurartesim
As substâncias ativas são o tetrafosfato de piperaquina e o artenimol.
Cada comprimido revestido por película contém 160 mg de tetrafosfato de piperaquina (sob a forma do tetra-hidrato) e 20 mg de artenimol.

Os outros componentes são:
Núcleo do comprimido: amido pré-gelificado, dextrina, hipromelose (E464), croscarmelose sódica, estearato de magnésio (E572).
Revestimento por película: hipromelose, dióxido de titânio (E171), macrogol 400.

Qual o aspeto de Eurartesim e conteúdo da embalagem
Eurartesim são comprimidos brancos, revestidos por película, gravados e com uma ranhura no meio.

Os comprimidos de 160 mg/20 mg têm as letras "S" e "T" num lado e são apresentados em blisters contendo 3 comprimidos.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

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

Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

Este folheto foi revisto pela última vez em mês AAAA

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu.

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Eurartesim 320 mg/40 mg comprimidos revestidos por película
Tetrafosfato de piperaquina/artenimol

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.
- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Eurartesim e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Eurartesim ou de o dar ao seu filho
3. Como tomar Eurartesim
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Eurartesim
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Eurartesim e para que é utilizado

Eurartesim contém as substâncias ativas tetrafosfato de piperaquina e artenimol. É utilizado para tratar a malária não complicada quando a utilização de um medicamento por via oral é apropriada.

A malária é causada por infeção com um parasita chamado *Plasmodium*, que se propaga através da picada de um mosquito infetado. Existem tipos diferentes de parasitas *Plasmodium*. Eurartesim mata o parasita *Plasmodium falciparum*.

O medicamento pode ser tomado por adultos, adolescentes, crianças e lactentes com mais de 6 meses de idade que pesem 5 quilogramas ou mais.

2. O que precisa de saber antes de tomar Eurartesim ou de o dar ao seu filho

Não tome Eurartesim:
- se tem ou o seu filho tem alergia às substâncias ativas, tetrafosfato de piperaquina ou artenimol, ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6);
- se tem ou o seu filho tem um tipo grave de malária que afetou partes do corpo como o cérebro, pulmões ou rins;
- se tem ou o seu filho tem problemas do coração, como por exemplo alterações do ritmo ou da frequência dos batimentos do coração, ou uma doença do coração;
- se sabe que um membro da sua família (pais, avós, irmãos ou irmãs) morreu repentinamente devido a um problema do coração ou nasceu com problemas do coração;
- se tem ou o seu filho tem alterações dos níveis de sais do organismo (desequilíbrio eletrolítico);
- se está ou o seu filho está a tomar outros medicamentos que podem ter um efeito sobre o ritmo do coração tais como:
  - quinidina, disopiramida, procainamida, amiodarona, dofetilida, ibutilida, hidroquinidina ou sotalol;
  - medicamentos utilizados para tratar a depressão tais como, amitriptilina, fluoxetina ou sertralina;

- medicamentos utilizados para tratar problemas de saúde mental tais como fenotiazinas, sertindol, sultoprida, cloropromazina, haloperidol, mesoridazina, pimozida ou tioridazina;
- medicamentos utilizados para tratar infeções. Estes incluem alguns tipos de medicamentos utilizados para tratar infeções por bactérias (macrólidos [tais como eritromicina ou claritromicina] e fluoroquinolonas [tais como moxifloxacina e esparfloxacina]) ou infeções por fungos (incluindo fluconazol e imidazol) bem como pentamidina (utilizada para tratar um tipo específico de pneumonia) e saquinavir (para o tratamento do VIH);
- anti-histamínicos utilizados para tratar casos de alergia ou de inflamação tais como terfenadina, astemizol ou mizolastina;
- certos medicamentos utilizados para tratar problemas de estômago, tais como cisaprida, domperidona ou droperidol;
- outros medicamentos como os alcaloides da vinca e o trióxido de arsénio (utilizado para tratar certos tipos de cancro), bepridilo (utilizado para tratar a angina), difemanil (utilizado para tratar perturbações do estômago), levometadil e metadona (utilizada para tratar a dependência de drogas) e probucol (utilizado para tratar níveis elevados de colesterol no sangue).

- se foi ou o seu filho foi recentemente tratado (por exemplo, no último mês) para a malária com certos medicamentos ou tomou recentemente certos medicamentos para evitar a malária. Estes medicamentos incluem: mefloquina, halofantrina, lumefantrina, cloroquina ou quinina.

Se qualquer uma destas situações se aplicar a si ou ao seu filho ou se tiver dúvidas informe o seu médico ou farmacêutico antes de tomar ou lhe administrar Eurartesim.

Advertências e precauções
Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento ou de o administrar ao seu filho:
- se tem ou o seu filho tem problemas do fígado ou dos rins;
- se tem ou o seu filho tem uma malária causada por um parasita diferente do *Plasmodium falciparum*;
- se está ou o seu filho está a tomar ou tomou outros medicamentos para o tratamento da malária (para além dos mencionados acima);
- se está no 1º trimestre de gravidez ou a amamentar (ver abaixo);
- se é idoso (mais de 65 anos), do sexo feminino, ou está a vomitar;
- se está a tomar certos medicamentos que podem originar possíveis interações metabólicas como, por exemplo, os indicados na secção "Outros medicamentos e Eurartesim",
- se, após o tratamento com Eurartesim, ocorrer a infeção de malária novamente de forma repetida ou se não for curada, o seu médico pode receitar outro medicamento.

Se tiver dúvidas sobre qualquer um dos acima mencionados, fale com o seu médico ou farmacêutico.

Fale com o seu médico se ocorrerem os seguintes sintomas específicos de efeitos indesejáveis graves do tratamento: pele pálida, fraqueza geral, dores de cabeça, falta de ar e batimento cardíaco rápido, particularmente com o exercício físico; confusão, tonturas ou urina de cor escura (para obter mais pormenores, ver secção 4).

Crianças
Não administre este medicamento a crianças com menos de 6 meses de idade ou peso inferior a 5 kg.

Outros medicamentos e Eurartesim
Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver, ou o seu filho estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos. Alguns medicamentos podem afetar a forma como Eurartesim atua e o seu médico pode decidir que Eurartesim não é adequado ou que são necessários controlos adicionais enquanto estiver, ou o seu filho estiver a tomar medicamentos que podem originar possíveis interações. Alguns exemplos são indicados abaixo (para além de outros):
- alguns medicamentos utilizados para tratar níveis altos de colesterol no sangue (tais como atorvastatina, lovastatina, sinvastatina);

- medicamentos utilizados para tratar a hipertensão (tensão alta) e problemas do coração (tais como diltiazem, nifedipina, nitrendipina, verapamilo, felodipina, amlodipina);
- alguns medicamentos utilizados para tratar o VIH (medicamentos antirretrovirais): inibidores da protease do VIH (tais como atazanavir, darunavir, indinavir, lopinavir, ritonavir), inibidores da transcriptase reversa não nucleosídicos (tais como efavirenz, nevirapina);
- alguns medicamentos utilizados para tratar infeções microbianas (tais como telitromicina, rifampicina, dapsona);
- medicamentos para tratar problemas de insónia (dificuldade em adormecer): benzodiazepinas (tais como midazolam, triazolam, diazepam, alprazolam), zaleplom, zolpidem;
- medicamentos utilizados para evitar/tratar crises epiléticas: barbitúricos (tais como fenobarbital), carbamazepina ou fenitoína;
- medicamentos utilizados após um transplante de órgãos e em doenças autoimunes (tais como ciclosporina, tacrolimus);
- hormonas sexuais, tais como as contidas nos contracetivos hormonais ou pílula anticoncecional (tais como gestodeno, progesterona, estradiol), testosterona;
- glucocorticoides (tais como hidrocortisona, dexametasona);
- omeprazol (utilizado para tratar doenças relacionadas com a produção de ácido do estômago);
- paracetamol (utilizado para tratar a dor e a febre);
- teofilina (utilizada para melhorar o fluxo de ar nos brônquios);
- nefazodona (utilizada para tratar a depressão);
- aprepitant (utilizado para tratar as náuseas);
- alguns gases utilizados em anestesia geral (tais como enflurano, halotano e isoflurano).

Eurartesim com alimentos e bebidas
Deve tomar os comprimidos de Eurartesim apenas com água.
Eurartesim não deve ser tomado com sumo de toranja devido a possíveis interações.

Gravidez e amamentação
Informe o seu médico se está no 1º trimestre de gravidez, pensa que pode estar grávida ou que pode engravidar, ou se está a amamentar. Com base em dados em animais, suspeita-se que Eurartesim prejudica o feto quando utilizado durante os três primeiros meses de gravidez. Por conseguinte, Eurartesim não pode ser utilizado no 1º trimestre de gravidez se o seu médico puder dar-lhe um medicamento alternativo. Informe o seu médico se descobrir que está gravida no período de um mês depois de ter tomado Eurartesim. A exposição de mulheres grávidas durante o 2º e 3º trimestre não foi associada a quaisquer lesões no feto. Se Eurartesim for mais adequado numa mulher grávida em comparação com outras terapêuticas de associação à base de artemisinina, com um nível de experiência mais elevado (ou com sulfadoxina–pirimetamina), Eurartesim poderá ser utilizado no 2º e 3º trimestre.

Eurartesim não pode ser utilizado na gravidez, se o seu médico puder dar-lhe um medicamento alternativo. Se tomar Eurartesim durante a gravidez, tome em consideração que existe um registo de gravidez para vigiar e seguir o resultado da toma do medicamento durante a gravidez.

Não deve amamentar o seu filho enquanto estiver a tomar este medicamento, pois o medicamento pode passar através do leite materno para o seu bebé.

Se estiver a tomar suplementos à base de folatos ou ácido fólico para evitar possíveis defeitos congénitos do tubo neural, pode continuar a tomá-los ao mesmo tempo que Eurartesim.

Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento durante a gravidez ou amamentação.

Condução de veículos e utilização de máquinas
Pode conduzir ou operar maquinaria após ter tomado Eurartesim, assim que tiver recuperado da sua doença.

3. Como tomar Eurartesim

Tome Eurartesim exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Você ou a sua criança devem tomar este medicamento com o estômago vazio. Você ou a sua criança devem tomar cada dose pelo menos 3 horas após a última ingestão de alimentos e não deve ingerir qualquer comida nas 3 horas seguintes após a toma de cada dose de Eurartesim. Você ou a sua criança podem beber água em qualquer altura.

Se os comprimidos forem difíceis de engolir, pode esmagá-los e misturá-los com água; beba a mistura imediatamente.

O Eurartesim é administrado ao longo de três dias consecutivos. Tome uma dose em cada dia. Deve tentar tomar a dose aproximadamente à mesma hora todos os dias.

A dose diária depende do **peso corporal** do doente. O seu médico deve ter receitado uma dose apropriada para o seu peso corporal ou o peso corporal do seu filho, de acordo com o seguinte:

Peso corporal (kg)	Dose diária (mg)	Número total de comprimidos por tratamento
5 a menos de 7	Metade de um comprimido de 160 mg/20 mg por dia	1,5 comprimidos
7 a menos de 13	Um comprimido de 160 mg/20 mg por dia	3 comprimidos
13 a menos de 24	Um comprimido de 320 mg/40 mg por dia	3 comprimidos
24 a menos de 36	Dois comprimidos de 320 mg/40 mg por dia	6 comprimidos
36 a menos de 75	Três comprimidos de 320 mg/40 mg por dia	9 comprimidos
>75	Quatro comprimidos de 320 mg/40 mg por dia	12 comprimidos

Vómitos quando tomar este medicamento
Se estes ocorrerem
- no período de 30 minutos após tomar Eurartesim, deve ser administrada novamente a dose inteira.
- no período de 31-60 minutos, deve ser administrada novamente metade da dose.

Se você ou o seu filho vomitarem também a segunda dose, não tente tomar ou dar a tomar ao seu filho outra dose. Contacte urgentemente o seu médico para obter um tratamento alternativo para a malária.

Tomar este medicamento, se a infeção da malária voltar
- Se você ou o seu filho, tiver outra crise de malária, pode tomar um segundo ciclo de tratamento com Eurartesim no prazo de um ano, se o seu médico considerar que este é um tratamento adequado. Você ou o seu filho não podem tomar mais do que dois ciclos de tratamento por ano. Se isto ocorrer, fale com o seu médico. Você ou o seu filho não podem tomar um segundo ciclo de Eurartesim menos de 2 meses após a administração do primeiro ciclo.
- Se você, ou o seu filho, for infetado mais de duas vezes num ano, o seu médico receitará um tratamento alternativo.

Se tomar ou o seu filho tomar mais Eurartesim do que deveria
Se você ou o seu filho tomar mais do que a dose recomendada, informe o seu médico. O seu médico pode aconselhar uma vigilância especial para si ou para o seu filho uma vez que doses mais elevadas do que as recomendadas podem ter um efeito indesejado grave sobre o coração (ver também secção 4).

Caso você ou o seu filho se tenha esquecido de tomar Eurartesim
No caso de você ou o seu filho se ter esquecido de tomar a segunda dose de Eurartesim na altura correta, tome-a logo que se lembrar. Tome então a terceira (última) dose aproximadamente 24 horas depois da segunda dose. Se você ou o seu filho se esquecer de tomar a terceira (última) dose na altura correta, tome-a logo que se lembrar.
Nunca tome mais de uma dose no mesmo dia para compensar uma dose em falta.
Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Se você ou o seu filho parar de utilizar Eurartesim
Para que o medicamento atue com eficácia, você ou o seu filho devem tomar os comprimidos de acordo com as instruções e devem completar os 3 dias do ciclo de tratamento. Se você ou o seu filho, não for capaz de o fazer, fale com o seu médico ou farmacêutico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. A maior parte dos efeitos indesejáveis não são graves e desaparecem normalmente em alguns dias ou semanas após o tratamento.

Problemas de coração
Pode ocorrer durante o tratamento com Eurartesim e por alguns dias após a administração da última dose, um problema de coração, chamado prolongamento de QT. Este problema pode causar alterações no ritmo do coração com perigo de vida. Foram observados outros problemas de distúrbios da frequência cardíaca, tais como batimento cardíaco rápido (taquicardia) e um batimento cardíaco vigoroso, que poderá ser rápido ou irregular (palpitações), em adultos e crianças. A frequência destes efeitos indesejáveis é frequente (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas).
Além disso, observou-se uma frequência cardíaca irregular (arritmia sinusal) ou lenta (bradicardia) em adultos. A frequência destes efeitos indesejáveis é pouco frequente (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas).

Se notar algo diferente no seu ritmo do coração ou no da sua criança ou apresentar sintomas (tais como palpitações (sentir o próprio coração a bater) ou um batimento anormal do coração), deve contactar o seu médico logo que possível antes da administração da próxima dose.O seu médico pode registar a atividade elétrica do coração (eletrocardiograma, ECG) enquanto você ou a sua criança estiver a fazer o tratamento e após a toma da última dose. O seu médico irá indicar-lhe quando estes registos devem ser feitos.

Problemas com os glóbulos vermelhos
Por vezes, pode ocorrer um problema com os seus glóbulos vermelhos, chamado anemia hemolítica, depois de receber tratamento para a malária. Esta afeção pode ser retardada e poderá ocorrer até um mês após a utilização de Eurartesim (anemia hemolítica retardada). Na maioria dos casos, a anemia resolve-se sem um tratamento específico, mas por vezes, em casos graves, pode ser necessária uma transfusão sanguínea. O seu médico efetuará análises ao sangue regulares. No caso de se suspeitar que a falta de glóbulos vermelhos é causada pelo seu sistema imunitário (anemia hemolítica autoimune), estas análises poderão incluir um teste de antiglobulina direto, para determinar se é necessário tratamento, p. ex., com corticosteroides. A frequência destes efeitos indesejáveis é desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). Contacte o seu médico imediatamente, se você ou a sua criança desenvolver um ou mais dos seguintes sintomas após o tratamento com Eurartesim: pele pálida, fraqueza geral, dores de cabeça, falta de ar e batimento rápido do coração, em particular com exercício, confusão, tonturas ou urina de cor escura.

Outros efeitos indesejáveis em adultos

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)
Anemia, dores de cabeça, febre, fraqueza geral.

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas)
Gripe, infeção respiratória, pouco apetite ou falta de apetite, tonturas, convulsões (crises epiléticas), tosse, vómitos, dor abdominal, diarreia, náuseas, inflamação ou aumento do volume do fígado, lesão das células do fígado, provas da função hepática (do fígado) anormais, comichão, dores nos músculos ou articulações.

Outros efeitos indesejáveis em crianças

Muito frequentes (podem afetar mais do que 1 em cada 10 pessoas)
Gripe, tosse, febre.

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)
Infeção respiratória, infeção dos ouvidos, anemia, anomalias de vários tipos de células do sangue (glóbulos brancos e plaquetas), pouco apetite ou falta de apetite, infeção dos olhos, dor abdominal, vómitos, diarreia, inflamação da pele, erupção na pele, fraqueza geral.

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas)
Anomalias nos glóbulos vermelhos do sangue, número excessivo de plaquetas, aumento de volume de alguns órgãos (como o fígado ou baço), inchaço dos gânglios linfáticos, convulsões (crises epiléticas), dores de cabeça, sons do coração anormais (ouvidos pelo seu médico através do estetoscópio), efeitos no ritmo do coração, hemorragias (sangramento) do nariz, corrimento do nariz, náuseas, inflamação da boca, inflamação ou aumento de volume do fígado, icterícia (coloração amarelada da pele), provas da função hepática anormais através do sangue, comichão e inflamação da pele, dor nas articulações.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Eurartesim

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior após VAL.
O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar acima de 30°C.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e humidade.

Não utilize este medicamento se verificar que o blister do medicamento está aberto.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Eurartesim
As substâncias ativas são o tetrafosfato de piperaquina e o artenimol.
Cada comprimido revestido por película contém 320 mg de tetrafosfato de piperaquina (sob a forma do tetra-hidrato) e 40 mg de artenimol.

Os outros componentes são:
Núcleo do comprimido: amido pré-gelificado, dextrina, hipromelose (E464), croscarmelose sódica, estearato de magnésio (E572).
Revestimento por película: hipromelose, dióxido de titânio (E171), macrogol 400.

Qual o aspeto de Eurartesim e conteúdo da embalagem
Eurartesim são comprimidos brancos, revestidos por película, gravados e com uma ranhura no meio.

Os comprimidos de 320 mg/40 mg apresentam, num dos lados, duas letras 'σ' e são apresentados em blisters contendo 3, 6, 9, 12, 270 ou 300 comprimidos.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

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

Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

Este folheto foi revisto pela última vez em mês AAAA

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu.

ANEXO IV

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS DA ALTERAÇÃO DOS TERMOS DAS AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre o(s) RPS para o artenimol/tetrafosfato de piperaquina, as conclusões científicas do CHMP são as seguintes:

Com base nos dados disponíveis sobre lesão hepatocelular, a partir de relatos espontâneos, em adultos, incluindo em alguns casos, uma relação temporal próxima, o desaparecimento do acontecimento adverso após a descontinuação do medicamento, o PRAC considera que a existência de uma relação causal entre o artenimol / tetrafosfato de piperaquina e a lesão hepatocelular é, no mínimo, uma possibilidade razoável. O PRAC concluiu que a informação do medicamento dos medicamentos que contêm artenimol / tetrafosfato de piperaquina deve ser alterada em conformidade.

O CHMP concorda com as conclusões científicas do PRAC.

Fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Com base nas conclusões científicas relativas ao artenimol/tetrafosfato de piperaquina, o CHMP considera que o perfil benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém (contêm) artenimol/tetrafosfato de piperaquina se mantém inalterado, na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CHMP recomenda a alteração dos termos da(s) autorização(ções) de introdução no mercado.