

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Eurartesim 160 mg/20 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 160 mg piperakin tetrafosfata (v obliki tetrahidrata; PKP) in 20 mg artemimola.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Bele podolgovate bikonveksne filmsko obložene tablete (dimenzije 11,5 x 5,5 mm/debelina 4,4 mm) z razdelilno zarezo in oznako na eni strani s črkama „S“ in „T“.

Tableta se lahko deli na enake odmerke.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Eurartesim je indicirano za zdravljenje nezapletene malarije *Plasmodium falciparum* pri odraslih, mladostnikih, otrocih in dojenčkih, starih 6 mesecev in več in težkih 5 kg ali več.

Upoštevati je treba uradna navodila glede ustrezne uporabe antimalarikov, vključno z informacijami o razširjenosti odpornosti na arteminol/piperakin na geografskem območju, kjer je prišlo do okužbe (glejte poglavje 4.4).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Zdravilo Eurartesim je treba dajati tri zaporedne dni ob isti uri, torej skupno tri odmerke.

Odmerjanje naj temelji na telesni masi, kot je prikazano v spodnji tabeli:

Telesna masa (kg)	Dnevni odmerek (mg)		Jakost tablete in število tablet na odmerek
	PKP	Arteminol	
5 do <7	80	10	½ x 160 mg / 20 mg tablete
7 do <13	160	20	1 x 160 mg / 20 mg tableta
13 do <24	320	40	1 x 320 mg / 40 mg tableta
24 do <36	640	80	2 x 320 mg / 40 mg tableti
36 do <75	960	120	3 x 320 mg / 40 mg tablete
>75*	1.280	160	4 x 320 mg / 40 mg tablete

* Glejte poglavje 5.1.

Če bolnik v 30 minutah po uporabi zdravila Eurartesim bruha, je treba odmerek dati ponovno; če bolnik bruha v 30–60 minutah, je treba ponovno dati polovico odmerka. Zdravila Eurartesim ne poskušajte dajati ponovno več kot enkrat. Če bolnik drugi odmerek izbruha, je treba uvesti zdravljenje z alternativnim antimalarikom.

Če bolnik izpusti odmerek, ga mora vzeti takoj, ko se to opazi, nato pa naj s priporočenim režimom jemanja nadaljuje do zaključka celotnega poteka zdravljenja.

Ni podatkov o ponovitvi zdravljenja.

V 12-mesečnem obdobju se bolnika ne sme zdraviti z zdravilom Eurartesim več kot dvakrat (glejte poglavji 4.4 in 5.3).

Zdravljenja z zdravilom Eurartesim ni dovoljeno ponoviti v roku 2 mesecev od prvega zdravljenja zaradi dolge razpolovne dobe piperakina (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Posebne skupine bolnikov

Starejši bolniki

Bolniki, stari 65 let in več, niso bili vključeni v klinične študije z zdravilom Eurartesim, zato priporočil za odmerjanje ni mogoče dati. Ob upoštevanju možnosti s starostjo povezanega zmanjšanja delovanja jeter in ledvic ter možnosti za bolezni srca (glejte poglavji 4.3 in 4.4) je potrebna pri dajanju tega zdravila starejšim bolnikom previdnost.

Okvarjeno delovanje jeter in ledvic

Zdravilo Eurartesim ni bilo ovrednoteno v študijah pri osebah z zmerno ali hudo okvaro delovanja ledvic ali jeter. Zato je potrebna previdnost pri dajanju zdravila Eurartesim tem bolnikom (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Eurartesim pri dojenčkih, starih manj kot 6 mesecev, in pri otrocih s telesno maso, manjšo kot 5 kg, nista bili dokazani. Podatki za ti pediatrični podskupini niso na voljo.

Način uporabe

Zdravilo Eurartesim se jemlje z vodo in brez hrane. Vsak odmerek je treba vzeti vsaj 3 ure po zadnjem zaužitju hrane. Tri ure po uporabi vsakega odmerka se ne sme uživati hrane.

Za bolnike, ki tablet ne morejo pogoltniti, zlasti za dojenčke in majhne otroke, se lahko zdravilo Eurartesim zdrobi in zmeša z vodo. Pripravljeno mešanico je treba takoj porabiti.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na zdravilni učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Huda malarija po definiciji SZO.
- Nenadna smrt ali prirojeno podaljšanje intervala QTc v družinski anamnezi.
- Znano prirojeno podaljšanje intervala QTc ali katero koli klinično stanje, za katerega je znano, da podaljšuje interval QTc.
- Anamneza simptomatskih srčnih aritmij, klinično pomembne bradikardije.
- Kakršna koli bolezen srca, ki povečuje dovzetnost za razvoj aritmij, kot je huda hipertenzija, hipertrofija levega prekata (vključno s hipertrofično kardiomiopatijo) ali kongestivno srčno popuščanje, ki ga spremlja zmanjšan iztisni delež levega prekata.
- Motnje elektrolitov, zlasti hipokaliemija, hipokalcemija ali hipomagneziemija.

- Jemanje zdravil, za katera je znano, da podaljšujejo interval QTc. Ta zdravila vključujejo (a nanje niso omejena):
 - antiaritmike (npr. amiodaron, dizopiramid, dofetilid, ibutilid, prokainamid, kinidin, hidrokinidin, sotalol),
 - nevroleptike, (npr. fenotiazin, sertindol, sultoprid, klorpromazin, haloperidol, mesoridazin, pimozi ali tioridazin), antidepresive,
 - nekatera antimikrobna zdravila, vključno z zdravili naslednjih skupin:
 - makrolidi (npr. eritromicin, klaritromicin),
 - fluorokinoloni (npr. moksifloksacin, sparfloksacin),
 - antimikotika imidazol in triazol
 - ter tudi pentamidin in sakvinavir.
 - nekatere nesedativne antihistaminike (npr. terfenadin, astemizol, mizolastin),
 - cisaprid, droperidol, domperidon, bepridil, difemanil, probukol, levometadil, metadon, vinka alkaloidi, arzenov trioksid.
- Nedavno zdravljenje z zdravili, za katera je znano, da podaljšujejo interval QTc, ki lahko še vedno cirkulirajo v času uvedbe zdravila Eurartesim (npr. meflokin, halofantrin, lumefantrin, klorokin, kinin in drugi antimalariki), ob upoštevanju njihovega razpolovnega časa izločanja.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravila Eurartesim se ne sme uporabljati za zdravljenje hude oblike malarije, ki jo povzroča plazmodij *P. falciparum* (glejte poglavje 4.3), zaradi nezadostnih podatkov pa se ga prav tako ne sme uporabljati za zdravljenje malarije, povzročene s plazmodiji *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae* ali *Plasmodium ovale*.

V primeru, da se začne zdravljenje z drugim zdravilom proti malariji, če prvotno zdravljenje ni uspešno ali zaradi nove okužbe z malarijo, upoštevajte dolgo razpolovno dobo piperakina (približno 22 dni) (glejte spodaj in poglavji 4.3 in 4.5).

Piperakin je blag zaviralec encima CYP3A4. Previdnost je potrebna pri kombiniranju zdravila Eurartesim z zdravili, ki kažejo različne vzorce zaviranja, induciranja ali tekmovanja za encim CYP3A4, saj se lahko s tem spremenijo terapevtski in/ali toksični učinki nekaterih sočasno uporabljenih zdravil.

Piperakin je tudi substrat CYP3A4. Ugotovili so zmerno (za < 2-krat) zvišanje koncentracij piperakina v plazmi, kadar so ga dajali sočasno z močnimi zaviralci CYP3A4, kar je povzročilo možno zvečanje učinka na podaljšanje intervala QTc (glejte poglavje 4.5).

Izpostavljenost piperakinu se lahko zveča tudi, kadar ga dajemo sočasno z blagimi ali zmernimi zaviralci CYP3A4 (npr. peroralnimi kontraceptivi). Zato je pri sočasnem dajanju zdravila Eurartesim s katerim koli zaviralcem CYP3A4 potrebna previdnost in v poštev pride spremljanje EKG.

Zaradi pomanjkanja FK podatkov o večkratnih odmerkih piperakina ni priporočljiva uporaba katerih koli močnih zaviralcev CYP3A4 po uvedbi (t.j. po prvem odmerku) zdravila Eurartesim (glejte poglavji 4.5 in 5.2).

Zdravila Eurartesim se ne sme uporabljati v prvem trimesečju nosečnosti v situacijah, kjer so na voljo drugi ustrezni in učinkoviti antimalariki (glejte poglavje 4.6).

Zaradi pomanjkanja podatkov študij kancerogenosti in zaradi pomanjkanja kliničnih izkušenj s ponavljanjem ciklov zdravljenja pri ljudeh ni mogoče priporočiti več kot dva cikla zdravljenja z zdravilom Eurartesim v 12-mesečnem obdobju (glejte poglavji 4.2 in 5.3).

Učinki na repolarizacijo srca

V kliničnih preskušanjih zdravila Eurartesim so med zdravljenjem pridobili malo EKG posnetkov. Pokazali so, da se je interval QTc pogosteje in v večjem obsegu podaljšal v povezavi z zdravljenjem z zdravilom Eurartesim v primerjavi s primerjalnim zdravilom (za podrobnejše informacije o primerjalnih zdravilih glejte poglavje 5.1). Analiza srčnih neželenih učinkov v teh kliničnih preskušanjih je pokazala, da so bili poročani pogosteje pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Eurartesim, kot pri bolnikih, zdravljenih s primerljivimi antimalariki (glejte poglavje 4.8). Pred tretjim odmerkom zdravila Eurartesim so v eni od dveh študij 3. faze pri 3/767 bolnikov (0,4 %) poročali o vrednosti QTcF > 500 ms v primerjavi z nobenim v primerjalni skupini.

Potencial zdravila Eurartesim, da podaljša interval QTc, so preučili v vzporednih skupinah zdravih prostovoljcev, ki so vzeli vsak odmerek z visoko (~1000 Kcal) ali nizko (~400 Kcal) vsebnostjo maščob/kalorij ali na tešče. V primerjavi s placebom so bila največja povprečna podaljšanja v QTcF 3. dan po dajanju zdravila Eurartesim 45,2, 35,5 in 21,0 msek pod opisanimi pogoji odmerjanja. Podaljšanje QTcF, ki so ga opazili na tešče, je trajalo med 4 in 11 ur po dajanju zadnjega odmerka 3. dne. Povprečno podaljšanje QTcF v primerjavi s placebom se je zmanjšalo na 11,8 msek po 24 urah in na 7,5 msek po 48 urah. Pri nobenem zdravem prostovoljcu na tešče ni bil QTcF daljši od 480 msek in nobeno povečanje nad izhodiščno točko večje od 60 msek. Število oseb s QTcF, višjim od 480 msek, po odmerjanju z obroki z nizko vsebnostjo maščob je bil 3/64, medtem ko jih je imelo 10/64 vrednosti QTcF nad tem pragom po odmerjanju z obroki z visoko vsebnostjo maščob/kalorij. Nobena od oseb ni imela vrednosti QTcF nad 500 msek pod nobenimi pogoji odmerjanja.

EKG posnetek je treba pridobiti kar se da zgodaj med zdravljenjem z zdravilom Eurartesim in pa je treba uvesti nadziranje EKG pri bolnikih, pri katerih je tveganje za nastanek aritmije v povezavi s podaljšanjem intervala QTc večje (glejte spodaj).

Če je klinično ustrezno, je treba razmisliti o pridobitvi EKG posnetka od vseh bolnikov pred uporabo zadnjega od treh dnevnih odmerkov in v približno 4-6 urah po zadnjem odmerku, saj je lahko tveganje za podaljšanje intervala QTc v tem obdobju največje (glejte poglavje 5.2). Intervali QTc, višji od 500 ms, so povezani z izrazitim tveganjem ventrikularne tahiaritmije, ki so lahko življenjsko nevarne. Zato je treba pri bolnikih, pri katerih so ugotovili podaljšanje v taki meri, uvesti nadziranje z EKG v obdobju naslednjih 24-48 ur. Ti bolniki ne smejo prejeti še drugega odmerka zdravila Eurartesim, temveč se naj začnejo zdraviti z alternativnim antimalarikom.

V primerjavi z odraslimi moškimi imajo ženske bolnice in starejši bolniki daljše intervale QTc. Zato so morda bolj občutljivi na učinke zdravil, ki podaljšujejo interval QTc, kot je zdravilo Eurartesim, zaradi česar je potrebna posebna pozornost.

Zakasnjena hemolitična anemija

Zakasnjeno hemolitično anemijo, ki je bila včasih dovolj huda, da je bila potrebna transfuzija, so opazili do en mesec po uporabi i.v. artezunata in kombiniranega peroralnega zdravljenja na osnovi artemizina (ACT – artemisinin-based combination treatment), vključno z zdravilom Eurartesim. Dejavniki tveganja lahko vključujejo nizko starost (otroci, mlajši od 5 let) in predhodno zdravljenje z i.v. artezunatom.

Bolnikom in negovalcem je treba naročiti, da morajo biti pozorni na znake in simptome hemolize po zdravljenju, kot so bledica, zlatenica, temen urin, zvišana telesna temperatura, utrujenost, kratka sapa, omotičnost in zmedenost.

Ker podskupina bolnikov z zakasnjeno hemolitično anemijo po dajanju zdravila Eurartesim kaže znake avtoimune hemolitične anemije, je treba nadalje razmisliti o direktnem antiglobulinskem testu, da se ugotovi, ali je potrebno zdravljenje, npr. s kortikosteroidi.

Pediatrična populacija

Posebna pozornost se priporoča pri majhnih otrocih, ki bruhamo, saj obstaja večja možnost, da se razvijejo motnje elektrolitov. To lahko poveča učinke zdravila Eurartesim na podaljšanje intervala QTc (glejte poglavje 4.3).

Okvara jeter in ledvic

Zdravilo Eurartesim ni bilo ovrednoteno pri bolnikih z zmerno ali hudo ledvično ali jetrno insuficienco (glejte poglavje 4.2). Zaradi možnosti višjih koncentracij piperakina v plazmi je potrebna previdnost pri dajanju zdravila Eurartesim bolnikom z zlatenico in/ali zmerno ali hudo ledvično ali jetrno insuficienco, priporoča pa se tudi spremljanje EKG in kalija v krvi.

Geografska odpornost na zdravilo

Vzorci odpornosti na zdravilo pri *P. falciparum* se lahko razlikujejo glede na geografsko območje. Poročali so o zvečani odpornosti *P. falciparum* proti artemizinom in/ali piperakinu, pretežno v jugovzhodni Aziji. V primeru potrjenih ali domnevnih ponavljajočih se okužb z malarijo po zdravljenju z zdravili z artenimolom/piperakinom je treba bolnike zdraviti z drugačnim antimalarikom.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zdravilo Eurartesim je kontraindicirano pri bolnikih, ki že jemljejo druga zdravila, za katera je znano, da podaljšujejo interval QTc, zaradi tveganja farmakodinamičnega medsebojnega delovanja, ki bi vodilo v dodatni učinek na interval QTc (glejte poglavje 4.3 in 4.4).

Pri zdravih odraslih preiskovancih so izvedli omejeno število študij farmakokinetičnega medsebojnega delovanja med zdravili in zdravilom Eurartesim. Zato ocene pojava možnosti medsebojnega delovanja med zdravili temeljijo tako na študijah *in vivo* kot na študijah *in vitro*.

Učinki zdravila Eurartesim na sočasno uporabljena zdravila

Piperakin se presnavlja z encimom CYP3A4 in je pa hkrati zaviralec tega encima. Sočasno peroralno dajanje zdravila Eurartesim s 7,5 mg peroralnega midazolama, ki je testni substrat CYP3A4, je povzročilo zmerno (≤ 2 -kratno) zvečanje izpostavljenosti midazolamu in njegovim presnovkom pri zdravih odraslih preiskovancih. Ta zaviralni učinek en teden po zadnjem odmerku zdravila Eurartesim ni bil več viden. Zato je potrebna posebna pozornost, kadar se sočasno z zdravilom Eurartesim dajejo zdravila, ki imajo ozek terapevtski indeks (npr. antiretrovirusna zdravila in ciklosporin).

Sodeč po podatkih *in vitro* se piperakin v majhni meri presnavlja z encimom CYP2C19 in je hkrati zaviralec tega encima. Ima potencial za zmanjšanje stopnje presnavljanja drugih substratov tega encima, na primer omeprazola, s posledičnim zvišanjem njihovih koncentracij v plazmi in s tem njihove toksičnosti.

Piperakin ima potencial za zviševanje stopnje presnove za substrate encima CYP2E1, kar povzroči zmanjšanje koncentracij v plazmi za substrate kot so paracetamol ali teofilin in plini za anestezijo enfluran, halotan in izofluran. Glavna posledica tega medsebojnega delovanja bi lahko bila zmanjšanje učinkovitosti sočasno uporabljenih zdravil.

Dajanje artenimola lahko povzroči rahlo zmanjšanje aktivnosti encima CYP1A2. Pozornost je zato potrebna pri dajanju zdravila Eurartesim sočasno z zdravili, ki jih ta encim presnavlja, in imajo ozek terapevtski indeks, na primer teofilin. Ni verjetno, da bi kateri od učinkov trajal dalj kot 24 ur po zadnji uporabi artenimola.

Učinki sočasno uporabljenih zdravil na zdravilo Eurartesim

Encim CYP3A4 *in vitro* presnavlja piperakin. Sočasno dajanje enkratnega peroralnega odmerka klaritromicina (ki je močan testni zaviralec CYP3A4) z enkratnim peroralnim odmerkom zdravila Eurartesim je pri zdravih odraslih preiskovancih povzročilo zmerno (≤ 2 -kratno) zvečanje izpostavljenosti piperakinu. To zvečanje izpostavljenosti protimalarični kombinaciji zdravil lahko poslabša učinek na interval QTc (glejte poglavje 4.4). Zato je potrebna posebna pozornost, ko se

zdravilo Eurartesim daje pri bolnikih, ki že jemljejo močne zaviralce CYP3A4 (npr. nekateri zaviralci proteaze HIV [atazanavir, darunavir, indinavir, lopinavir, ritonavir]) ali verapamil, pomisliti pa je treba na spremljanje EKG zaradi tveganja višjih koncentracij piperakina v plazmi (glejte poglavje 4.4).

Verjetno je, da bodo zdravila, ki inducirajo encime, kot so rifampicin, karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, šentjanževka (*Hypericum perforatum*), zmanjšala koncentracije piperakina v plazmi. Zmanjšajo se lahko tudi koncentracije artemimola.

Pri sočasnem dajanju z efavirenzom se je plazemska koncentracija piperakina zmanjšala za 43 %. Zmanjšane plazemske koncentracije piperakina in/ali artemimola lahko povzročijo neuspeh zdravljenja. Zato se sočasno zdravljenje s temi zdravili ne priporoča.

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja med zdravili so izvedli le pri odraslih. Obseg medsebojnega delovanja v pediatrični populaciji ni znan. Pri pediatrični populaciji je treba upoštevati zgoraj omenjena medsebojna delovanja pri odraslih in opozorila v poglavju 4.4.

Peroralna kontracepcijska sredstva

Ko so sočasno dajali zdravilo Eurartesim zdravim ženskam, je le minimalno vplivalo na kombinirano peroralno kontracepcijsko terapijo z estrogenom in progestinom, tako da je zvečalo hitrost absorpcije etinilestradiola (izraženo z geometrično sredino C_{max}) za okrog 28 %, a ni značilno spremenilo izpostavljenosti etinilestradiolu in levonorgestrelu in ni vplivalo na kontracepcijsko aktivnost, kot so pokazale podobne plazemske koncentracije folikle stimulirajočega hormona (FSH), luteinizirajočega hormona (LH) in progesterona, ki so jih ugotavljali po peroralni kontracepcijski terapiji s sočasnim dajanjem zdravila Eurartesim ali brez njega.

Medsebojno delovanje s hrano

Absorpcija piperakina se poveča v prisotnosti mastne hrane (glejte poglavji 4.4 in 5.2), kar lahko poveča njegov učinek na interval QTc. Zato je treba zdravilo Eurartesim jemati z vodo, kot je opisano v poglavju 4.2. Zdravila Eurartesim se ne sme dajati s sokom grenivke, saj lahko to povzroči višje koncentracije piperakina v plazmi.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatki o uporabi artemimola in piperakina v 1. trimesečju nosečnosti so omejeni ($n = 3$).

Na podlagi podatkov iz študij na živalih se sumi, da povzroča zdravilo Eurartesim hude prirojene okvare, če se daje v 1. trimesečju nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 5.3). Študije vpliva na razmnoževanje z derivati artemizina so pokazale teratogeni potencial z zvečanim tveganjem v zgodnji nosečnosti (glejte poglavje 5.3). Piperakin ni bil teratogen pri podganah ali kuncih.

Zato se zdravila Eurartesim ne sme uporabljati v 1. trimesečju nosečnosti v situacijah, kjer so na voljo drugi ustrezni in učinkoviti antimalariki (glejte poglavje 4.4).

Večje število podatkov o uporabi artemimola/piperakina v 2. in 3. trimesečju nosečnosti (več kot 3.000 izpostavljenih nosečnosti) ne kaže na njegovo fetotoksičnost. V perinatalnih in postnatalnih študijah pri podganah so piperakin povezali z zapleti med kotenjem. Vendar pa ni bilo zakasnitve v neonatalnem razvoju po izpostavitvi *in utero* ali z mlekom (glejte poglavje 5.3).

Zato se zdravilo Eurartesim sme uporabljati v 2. in 3. trimesečju nosečnosti, če je za nosečnico primernejše od drugih kombiniranih zdravljenj na osnovi artemizina (ali sulfadoksina/pirimetamina), s katerimi je več izkušenj.

Dojenje

Podatki na živalih kažejo, da se piperakin izloča v mleko, vendar za ljudi ni na voljo podatkov. Ženske, ki jemljejo zdravilo Eurartesim, naj med zdravljenjem ne dojijo.

Plodnost

Ni posebnih podatkov o učinkih piperakina na plodnost, vendar pa v klinični uporabi niso poročali o neželenih učinkih. Podatki, zbrani iz študij na živalih, kažejo, da artenimol ne vpliva na plodnost niti pri ženskah niti pri moških.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Podatki o neželenih učinkih, zbrani v kliničnih preskušanjih, kažejo, da zdravilo Eurartesim nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev, ko enkrat bolnik okreva od akutne okužbe.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Varnost zdravila Eurartesim so ocenili v dveh odprtih študijah faze III, ki sta vključevali 1.239 pediatričnih bolnikov, starih do 18 let, in 566 odraslih bolnikov, starih več kot 18 let, zdravljenih z zdravilom Eurartesim.

V randomizirani študiji, v kateri je bilo 767 odraslih in otrok z nezapleteno malarijo *P. falciparum* izpostavljenih zdravilu Eurartesim, so ocenili, da je imelo 25 % oseb neželene učinke na zdravilo Eurartesim. Nobeni neželeni učinki posamezne vrste se niso pojavili z incidenco ≥ 5 %. Najpogostejši neželeni učinki, ki so jih opazili z incidenco $\geq 1,0$ %, so bili: glavobol (3,9 %), podaljšanje intervala QTc na elektrokardiogramu (3,4 %), okužba s *P. falciparum* (3,0 %), anemija (2,8 %), eozinofilija (1,7 %), znižanje hemoglobina (1,7 %), sinusna tahikardija (1,7 %), astenija (1,6 %), znižanje hematokrita (1,6 %), pireksija (1,5 %), znižanje števila eritrocitov (1,4 %). Skupaj 6 (0,8 %) oseb je imelo v študiji hude neželene učinke.

V drugem randomiziranem preskušanju je bilo zdravilo Eurartesim izpostavljenih 1.038 otrok, starih med 6 meseci in 5 let, in ocenjeno je bilo, da je imelo 71 % preiskovancev neželene učinke. Naslednje neželene učinke so opazili z incidenco $\geq 5,0$ %: kašelj (32 %), pireksija (22,4 %), gripa (16,0 %), okužba s *P. falciparum* (14,1 %), driska (9,4 %), bruhanje (5,5 %) in anoreksija (5,2 %). Skupaj 15 (1,5 %) oseb je imelo v študiji hude neželene učinke.

Neželeni učinki v obliki tabele

V spodnjih tabelah so neželeni učinki naštet po organskih sistemih in razvrščeni po pogostnosti. Znotraj vsake pogostnostne skupine so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti v skladu z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). Tabela v tem poglavju velja samo za odrasle bolnike. Ustrezna tabela za pediatrične bolnike je predstavljena v specifičnem poglavju spodaj.

Pogostnost neželenih učinkov pri odraslih bolnikih, ki so bili vključeni v klinično preskušanje z zdravilom Eurartesim, in po prihodu zdravila na trg:

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Neznana pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni		okužba s <i>P. falciparum</i>	okužba dihal gripa	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		anemija		avtoimuna hemolitična anemija zakasnjena hemolitična anemija
Presnovne in prehranske motnje			anoreksija	
Bolezni živčevja		glavobol	konvulzije omotičnost	

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Neznana pogostnost
Srčne bolezni		podaljšanje QTc tahikardija	motnje srčne prevodnosti sinusne aritmije bradikardija	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora			kašelj	
Bolezni prebavil			bruhanje driska navzea bolečina v trebuhu	
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov			hepatitis hepatocelularna poškodba hepatomegalija nenormalni izvidi testov delovanja jeter	
Bolezni kože in podkožja			pruritus	
Bolezni mišično- skeletnega sistema in vezivnega tkiva			artralgija mialgija	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		astenija pireksija		

Opis izbranih neželenih učinkov

Neželeni učinki, ki so jih opazili pri jemanju zdravila Eurartesim, so bili na splošno blagi in večinoma niso bili resni. Reakcije, kot so kašelj, pireksija, glavobol, okužba s *P. falciparum*, anemija, astenija, anoreksija in opažene spremembe parametrov krvnih celic so bile konsistentne s pričakovanimi za bolnike z akutno malarijo. Učinek na podaljšanje intervala QTc so opazili 2. dan, do 7. dne pa so izzveneli (naslednja časovna točka izvajanja EKG).

Pediatrična populacija

Pregled neželenih učinkov za pediatrične bolnike v obliki tabele je naveden spodaj. Večina pediatričnih izkušenj je izpeljanih iz afriških otrok, starih 6 mesecev do 5 let.

Pogostnost neželenih učinkov pri pediatričnih bolnikih, ki so bili vključeni v klinično preskušanje z zdravilom Eurartesim, in po prihodu zdravila na trg:

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Neznana pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni	gripa okužba s <i>P. falciparum</i>	okužba dihal okužba ušesa		
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		trombocitopenija levkopenija/nevtr openija nespecificirane levkocitoze anemija	trombocitemija splenomegalija limfadenopatija hipokromazija	avtoimuna hemolitična anemija zakasnjena hemolitična anemija

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Neznana pogostnost
Presnovne in prehranske motnje		anoreksija		
Bolezni živčevja			konvulzije glavobol	
Očesne bolezni		konjunktivitis		
Srčne bolezni		podaljšanje QT/QTc nepravilen srčni utrip	motnje srčne prevodnosti šum na srcu	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	kašelj		rinoreja epistaksa	
Bolezni prebavil		bruhanje driska bolečina v trebuhu	stomatitis navzea	
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov			hepatitis hepatomegalija nenormalni izvidi testov delovanja jeter zlatenica	
Bolezni kože in podkožja		dermatitis izpuščaj	akantoza pruritus	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva			artralgija	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pireksija	astenija		

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

V kliničnih preskušanjih je devet bolnikov prejelo dvojni kumulativni predvideni odmerek zdravila Eurartesim. Varnostni profil teh bolnikov se ni razlikoval od tistega pri bolnikih, ki so prejeli priporočeni odmerek, pri čemer ni noben bolnik poročal o neželenih učinkih.

V primeru suma na preveliko odmerjanje je treba nuditi ustrezno simptomatsko in podporno zdravljenje, vključno s spremljanjem EKG zaradi možnosti podaljšanja intervala QTc (glejte poglavje 4.4).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antiprotozoiki, antimalariki, artemizinin in derivati, kombinacije, oznaka ATC: P01BF05

Farmakodinamični učinki

Artenimol lahko dosega visoke koncentracije znotraj parazitiranih eritrocitov. Prevladuje mnenje, da je njegov endoperoksidni most bistven za njegovo antimalarično aktivnost, ker s prostimi radikali poškoduje membranski sistem parazita, vključno s/z:

- zaviranjem kalcijeve ATPaze sarkoplazemskega-endoplazemskega retikuluma plazmodija *falciparum*,
- motnjami prenosa elektronov v mitohondriju,
- motnjami prenosa beljakovin v parazitu,
- prekinitvijo delovanja mitohondrija parazita.

Natančen mehanizem delovanja piperakina ni znan, vendar verjetno posnema delovanje klorokina, bližnjega analoga po zgradbi. Klorokin se veže na toksične heme (izpeljane iz bolnikovega hemoglobina) znotraj malaričnega parazita, kar preprečuje njegovo detoksifikacijo s polimerizacijskim korakom.

Piperakin je biskinolon in ta razred kaže *in vitro* dobro antimalarično aktivnost proti sevom plazmodija, odpornim na klorokin. Obsežna zgradba biskinolona je morda pomembna pri aktivnosti proti sevom, odpornim na klorokin, in lahko deluje preko naslednjih mehanizmov:

- zaviranje transporterjev, ki izlivajo klorokine iz vakuole hrane parazita,
- zaviranje prebavne poti hema v vakuoli hrane parazita.

Poročali so o odpornosti na piperakin (če se uporablja kot monoterapija).

Učinkovitost in varnost zdravila Eurartesim so preskušali v dveh velikih odprtih randomiziranih kliničnih preskušanjih.

Študija DM040010 je potekala z odraslimi in pediatričnimi bolniki azijskega porekla z nezapleteno malarijo *P. falciparum*. Zdravljenje z zdravilom Eurartesim so primerjali z zdravljenjem s kombinacijo artesunat + meflokin (AS + MQ). Primarni končni opazovani dogodek je bila stopnja ozdravljenja, popravljena za PCR, na 63. dan.

Študija DM040011 je potekala z odraslimi in pediatričnimi bolniki afriškega porekla z nezapleteno malarijo *P. falciparum*. Zdravljenje z zdravilom Eurartesim so primerjali z zdravljenjem s kombinacijo artemeter + lumefantrin (A + L). Primarni končni opazovani dogodek je bila stopnja ozdravljenja, popravljena za PCR, na 28. dan.

Rezultati primarnega končnega opazovanega dogodka za modificirane populacije z namenom zdravljenja (m-ITT – modified Intent to Treat) (opredeljene kot vsi randomizirani bolniki, ki so prejeli vsaj en odmerek študijskega zdravila, brez bolnikov, ki so bili izgubljeni za spremljanje zaradi neznanega razloga), so bili naslednji:

Študija	Stopnja ozdravljenja, popravljena za PCR (m-ITT)			
	Zdravilo Eurartesim	AS + MQ	A + L	95-% dvostranski IZ razlike zdravljenja (zdravilo Eurartesim – primerjano zdravilo); vrednost p
DM040010 (n = 1.087)	97,0 %	95,3 %	-	(-0,84; 4,19) %; p = 0,161
DM040011 (n = 1.524)	92,7 %	-	94,8 %	(-4,59; 0,45) %; p = 0,128

V obeh primerih so rezultati potrdili, da zdravljenje z zdravilom Eurartesim ni slabše kot s primerjanim zdravilom. V obeh študijah je bila stopnja neuspešnosti zdravljenja pod 5-odstotnim pragom učinkovitosti, kot ga določa SZO.

Za starost specifične stopnje ozdravljenja, popravljene za PCR, v populacijah m-ITT za študiji v Aziji in Afriki, so predstavljene v spodnji tabeli:

Študija	Stopnja ozdravljenja, popravljena za PCR (m-ITT)			
	Zdravilo Eurartesim	AS + MQ	A + L	95-% dvostranski IZ razlike zdravljenja (zdravilo Eurartesim – primerjano zdravilo); vrednost p
DM040010 (n = 1.087)				
≤ 5 let	100,0 %	100,0 %	-	-
> 5 do ≤ 12 let	98,2 %	96,5 %	-	(-3,67; 7,09) %; 0,605
> 12 do ≤ 18 let	97,3 %	100,0 %	-	(-6,40; 0,99) %; 1,000
> 18 do ≤ 64 let	96,6 %	94,4 %	-	(-0,98; 5,30) %; 0,146
DM040011 (n = 1.524)				
≤ 1 leto	91,5 %	-	98,5 %	(-12,66; -1,32) % ⁽¹⁾ ; 0,064
> 1 do ≤ 2 leti	92,6 %	-	94,6 %	(-6,76; 2,63) %; 0,413
> 2 do ≤ 5 let	93,0 %	-	94,0 %	(-4,41; 2,47) %; 0,590

⁽¹⁾ Ta IZ je asimptotičen, ker natančnega IZ ni bilo mogoče izračunati.

V evropski študiji varnosti so 25 bolnikov s telesno maso ≥ 100 kg (razpon od 100 kg do 121 kg) 3 dni zdravili s 4 tabletami 320 mg/40 mg PKP/artenimola. V tej študiji 22 bolnikov pri zadnji mikroskopski analizi krvnega vzorca ni imelo parazitov; 3 bolniki niso opravili parazitološke analize krvi. Vsi bolniki so bili klinično ozdravljeni.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetična profila artenimola in piperakina so preučili na živalskih modelih in pri različnih populacijah ljudi (zdravi prostovoljci, odrasli bolniki in pediatrični bolniki).

Absorpcija

Artenimol se zelo hitro absorbira. T_{max} je približno 1–2 uri po enkratnem in večkratnem odmerjanju. Pri bolnikih sta bila povprečni C_{max} (CV %) in AUC_{INF} za artenimol (opazovano po prvem odmerku zdravila Eurartesim) 752 (47 %) ng/ml oz. 2.002 (45 %) ng/ml*h.

Kaže, da je biološka razpoložljivost artenimola višja pri bolnikih z malarijo kot pri zdravih prostovoljcih, morda zato, ker ima malarija sama po sebi učinek na razporeditev artenimola. To se lahko odraža z malarijo povezano okvaro delovanja jeter, ki povzroči povečanje biološke razpoložljivosti artenimola (zmanjšanje prvega jetrnega učinka), ne da bi to vplivalo na navidezno razpolovno dobo izločanja, ki je omejena z absorpcijsko stopnjo. Pri zdravih moških prostovoljcih je bil razpon povprečnega C_{max} in AUC_{INF} za artenimol med 180–252 ng/ml oz. 516–684 ng/ml*h v pogojih na tešče.

Sistemska izpostavljenost artenimolu je bila nekoliko nižja po zadnjem odmerku zdravila Eurartesim (nižja kot po prvem odmerku za do 15 %). Ugotovili so, da so parametri farmakokinetike artenimola podobni pri zdravih prostovoljcih azijskega porekla in belcih. Sistemska izpostavljenost artenimolu zadnji dan zdravljenja je bila višja pri ženskah kot pri moških, pri čemer je bila razlika 30 %.

Pri zdravih prostovoljcih se je izpostavljenost artenimolu pri dajanju z obroki z visoko vsebnostjo maščob/kalorij povečala za 43 %.

Piperakin, visoko lipofilna spojina, se absorbira počasi. Pri ljudeh ima piperakin T_{max} približno 5 ur po enkratnem in ponavljajočem odmerku. Pri bolnikih sta bila povprečni (CV%) C_{max} in AUC_{0-24} (opazovano po prvem odmerku zdravila Eurartesim) 179 (62 %) ng/ml oz. 1.679 (47 %) ng/ml*h. Zaradi počasnega izločanja se piperakin kopiči v plazmi po večkratnem odmerjanju s faktorjem

akumulacije približno 3. Ugotovili so, da so parametri farmakokinetike piperakina podobni pri zdravih prostovoljcih azijskega porekla in belcih. Po drugi strani je bila zadnji dan zdravljenja z zdravilom Eurartesim največja koncentracija piperakina v plazmi višja pri ženskih kot pri moških zdravih prostovoljcih, pri čemer je razlika v razponu od 30 do 50 %.

Pri zdravih prostovoljcih se izpostavljenost piperakinu poveča približno za 3-krat, če se daje z obrokom z visoko vsebnostjo maščob/visokokaloričnim obrokom. Ta farmakokinetični učinek spremlja večji učinek na podaljšanje intervala QT. Ustrezno je treba zdravilo Eurartesim dajati z vodo vsaj 3 ure po zadnjem vnosu hrane, nato pa se hrane ne sme uživati 3 ure po vsakem obroku (glejte poglavje 4.2).

Porazdelitev

Tako piperakin kot artenimol se močno vežeta na beljakovine v človeški plazmi: vezava na beljakovine, ki so jo opazili v študijah *in vitro*, je bila 44–93 % za artenimol in > 99 % za piperakin. Poleg tega kažejo podatki *in vitro* in *in vivo* pri živalih, da se piperakin in artenimol nagibata h kopičenju v eritrocitih.

Opazili so, da ima artenimol majhen volumen porazdelitve pri ljudeh (0,8 l/kg; CV 35,5 %). Farmakokinetični parametri, ki so jih opazili za piperakin pri ljudeh, kažejo, da ima ta učinkovina velik volumen porazdelitve (730 l/kg; CV 37,5 %).

Biotransformacija

Artenimol se v glavnem pretvori v α -artenimol- β -glukuronid (α -artenimol-G). Študije na mikrosomih človeških jeter so pokazale, da je artenimol presnavljala UDP-glukuronosiltransferaza (UGT1A9 in UGT2B7) v α -artenimol-G brez presnove, v kateri sodeluje citokrom P450. Študije medsebojnega delovanja zdravila z zdravili *in vitro* so pokazale, da je artenimol zaviralec encima CYP1A2, zato obstaja možnost, da artenimol zvišuje koncentracije substratov encima CYP1A2 v plazmi (glejte poglavje 4.5).

Študije presnove *in vitro* so pokazale, da piperakin človeški hepatociti presnavljajo (približno 85 % piperakina se po 2 urah inkubacije pri 37 °C ohrani). Piperakin presnavlja pretežno encim CYP3A4, manj pa encima CYP2C9 in CYP2C19. Ugotovili so, da je piperakin zaviralec encima CYP3A4 (tudi v odvisnosti od časa) in manj encima CYP2C19, aktivnost encima CYP2E1 pa je stimuliral.

Učinkov na profil presnovkov piperakina pri človeških hepatocitih pri sočasni inkubaciji piperakina z artenimolom niso opazili. Glavni presnovki piperakina so bili produkt cepljenja karboksilne kisline in mono-N-oksidiran produkt.

V študijah na ljudeh so ugotovili, da je piperakin blag zaviralec encima CYP3A4, medtem ko so močni zaviralci aktivnosti CYP3A4 blago zavirali presnovo piperakina (glejte poglavje 4.5).

Izločanje

Razpolovna doba izločanja artenimola je približno 1 ura. Povprečni peroralni očistek za odrasle bolnike z malarijo je bil 1,34 l/h/kg. Povprečni peroralni očistek je bil nekoliko višji za pediatrične bolnike, vendar so bile razlike po velikosti majhne (< 20 %). Artenimol se izloča s presnovo (pretežno glukurokonjugacijo). Ugotovili so, da je očistek nekoliko manjši pri ženskih zdravih prostovoljkah kot pri moških zdravih prostovoljcih. Podatki o izločanju artenimola pri ljudeh so redki. Vendar pa viri navajajo, da je izločanje nespremenjene učinkovine v človeškem urinu in blatu zanemarljivo za derivative artemizinin.

Razpolovna doba izločanja piperakina je približno 22 dni za odrasle bolnike in približno 20 dni za pediatrične bolnike. Povprečni peroralni očistek za odrasle bolnike z malarijo je bil 2,09 l/h/kg, medtem ko je bil za pediatrične bolnike 2,43 l/h/kg. Zaradi svoje dolge razpolovne dobe izločanja se piperakin po večkratnem odmerjanju kopiči.

Študije na živalih so pokazale, da se radioaktivno označen piperakin izloča prek žolča, medtem ko je izločanje v urinu zanemarljivo.

Farmakokinetika pri posebnih skupinah bolnikov

Specifičnih študij farmakokinetike pri bolnikih z jetrnim ali ledvičnim popuščanjem ter pri starejših bolnikih niso izvajali.

V pediatrični študiji farmakokinetike in na podlagi majhnega vzorca so opazili manjše razlike za farmakokinetiko artemimola med pediatrično in odraslo populacijo. Povprečni očistek (1,45 l/h/kg) je bil nekoliko večji očistek za pediatrično populacijo kot za odrasle bolnike (1,34 l/h/kg), medtem ko je bil povprečni volumen porazdelitve za pediatrične bolnike (0,705 l/kg) nižji kot pri odraslih (0,801 l/kg).

Enaka primerjava je pokazala, da je konstanta hitrosti absorpcije piperakina in končna razpolovna doba pri otrocih v glavnem podobna kot pri odraslih. Vendar pa je bil navidezni očistek hitrejši (1,30 v primerjavi z 1,14 l/h/kg) in navidezni skupni volumen porazdelitve nižji v pediatrični populaciji (623 v primerjavi s 730 l/kg).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Splošna toksičnost

Podatki iz literature glede kronične toksičnosti piperakina pri psih in opicah kažejo na hepatotoksičnost in blago reverzibilno depresijo skupnega števila levkocitov in nevtrofilcev.

Najpomembnejši predklinični izsledek o varnosti po ponavljajočem se odmerjanju je bila infiltracija makrofagov z intracitoplazemskim bazofilnim granularnim materialom, konsistentna s fosfolipidozo in degenerativnimi lezijami številnih organov in tkiva. Te neželene učinke so opazili v študijah na živalih pri stopnjah izpostavljenosti, ki so bile podobne stopnjam klinične izpostavljenosti in z možnim pomenom za klinično uporabo. Ni znano, ali so ti toksični učinki reverzibilni.

Artemimol in piperakin nista bila genotoksična/klastogena v preskušanjih *in vitro* in *in vivo*.

Študij kancerogenosti niso izvedli.

Artemimol povzroča smrtnost zarodkov in teratogenost pri podganah in kuncih.

Piperakin ni induciral malformacij pri podganah in kuncih. V študijah perinatalnega in ponatalnega razvoja (segment III) pri podganih samicah, ki so jim dajali 80 mg/kg, se je pri nekaterih živalih pojavila zakasnitev kotenja, kar je induciralo smrtnost rojenih goličev. Pri samicah, ki so normalno kotile, so razvoj, vedenje in rast preživele zalege po izpostavljenosti *in utero* ali z mlekom potekali normalno.

Študij vpliva na sposobnost razmnoževanja s kombinacijo artemimola in piperakina niso izvajali.

Toksičnost za osrednji živčni sistem (OŽS)

Obstaja možnost za nevrotoksičnost derivatov artemizinin pri ljudeh in živalih, ki je močno odvisen od odmerka, poti uporabe in formulacije različnih predzdravil artemimola. Pri ljudeh je možnost nevrotoksičnosti peroralno uporabljenega artemimola zelo malo verjetna, ob upoštevanju hitrega očistka artemimola in kratke izpostavljenosti (3 dni za zdravljenje bolnikov z malarijo). Ni dokazov o lezijah, induciranih z artemimolom, v specifičnih jedrih podgan ali psov, tudi ob smrtnih odmerkih.

Kardiovaskularna toksičnost

Učinke na krvni tlak in trajanje PR in QRS so opazili samo pri visokih odmerkih piperakina. Najpomembnejši možni srčni učinek je bil povezan s srčno prevodnostjo.

V testu hERG je bil IC₅₀ 0,15 µmol za piperakin in 7,7 µmol za artemimol. Povezava artemimola in piperakina ne povzroči večjega zaviranja hERG kot pri eni sami sestavini.

Fototoksičnost

Ni pomislekov glede fototoksičnosti, povezane z artemimolom, saj se v razponu 290–700 nm ne absorbira.

Največja absorpcija piperakina je pri 352 nm. Ker je piperakin prisoten v koži (približno 9 % v nepigmentiranih podganah in le 3 % v pigmentiranih podganah), so opazili rahle fototoksične reakcije (oteklost in eritem) 24 ur po peroralnem dajanju mišim, izpostavljenim UV-žarkom.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

predgeliran škrob
dekstrin
hipromeloza (E464)
premrežen natrijev karmelozat
magnezijev stearat (E572)

Filmska obloga:

hipromeloza (E464)
titanov dioksid (E171)
makrogol 400

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Tablete zdravila Eurartesim so pakirane v pretisne omote iz PVC/PVDC/aluminija, ki vsebujejo 3 tablete.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

Tel.: +39 051 6489602
Faks: +39 051 388689
E-pošta: regulatorycorporate@alfasigma.com

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/11/716/005

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 27. oktober 2011

Datum zadnjega podaljšanja: 9. september 2016

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

1. IME ZDRAVILA

Eurartesim 320 mg/40 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 320 mg piperakin tetrafosfata (v obliki tetrahidrata; PKP) in 40 mg artemimola.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Bele podolgovate bikonveksne filmsko obložene tablete (dimenzije 16 x 8 mm/debelina 5,5 mm) z razdelilno zarezo in oznako na eni strani z dvema črkama „σ“.

Tableta se lahko deli na enake odmerke.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Eurartesim je indicirano za zdravljenje nezapletene malarije *Plasmodium falciparum* pri odraslih, mladostnikih, otrocih in dojenčkih, starih 6 mesecev in več in težkih 5 kg ali več.

Upoštevati je treba uradna navodila glede ustrezne uporabe antimalarikov, vključno z informacijami o razširjenosti odpornosti na arteminol/piperakin na geografskem območju, kjer je prišlo do okužbe (glejte poglavje 4.4).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Zdravilo Eurartesim je treba dajati tri zaporedne dni ob isti uri, torej skupno tri odmerke.

Odmerjanje naj temelji na telesni masi, kot je prikazano v spodnji tabeli:

Telesna masa (kg)	Dnevni odmerek (mg)		Jakost tablete in število tablet na odmerek
	PKP	Arteminol	
5 do <7	80	10	½ x 160 mg / 20 mg tablete
7 do <13	160	20	1 x 160 mg / 20 mg tableta
13 do <24	320	40	1 x 320 mg / 40 mg tableta
24 do <36	640	80	2 x 320 mg / 40 mg tableti
36 do <75	960	120	3 x 320 mg / 40 mg tablete
>75*	1.280	160	4 x 320 mg / 40 mg tablete

* Glejte poglavje 5.1.

Če bolnik v 30 minutah po uporabi zdravila Eurartesim bruha, je treba odmerek dati ponovno; če bolnik bruha v 30–60 minutah, je treba ponovno dati polovico odmerka. Zdravila Eurartesim ne poskušajte dajati ponovno več kot enkrat. Če bolnik drugi odmerek izbruha, je treba uvesti zdravljenje z alternativnim antimalarikom.

Če bolnik izpusti odmerek, ga mora vzeti takoj, ko se to opazi, nato pa naj s priporočenim režimom jemanja nadaljuje do zaključka celotnega poteka zdravljenja.

Ni podatkov o ponovitvi zdravljenja.

V 12-mesečnem obdobju se bolnika ne sme zdraviti z zdravilom Eurartesim več kot dvakrat (glejte poglavji 4.4 in 5.3).

Zdravljenja z zdravilom Eurartesim ni dovoljeno ponoviti v roku 2 mesecev od prvega zdravljenja zaradi dolge razpolovne dobe piperakina (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Posebne skupine bolnikov

Starejši bolniki

Bolniki, stari 65 let in več, niso bili vključeni v klinične študije z zdravilom Eurartesim, zato priporočil za odmerjanje ni mogoče dati. Ob upoštevanju možnosti s starostjo povezanega zmanjšanja delovanja jeter in ledvic ter možnosti za bolezni srca (glejte poglavji 4.3 in 4.4) je potrebna pri dajanju tega zdravila starejšim bolnikom previdnost.

Okvarjeno delovanje jeter in ledvic

Zdravilo Eurartesim ni bilo ovrednoteno v študijah pri osebah z zmerno ali hudo okvaro delovanja ledvic ali jeter. Zato je potrebna previdnost pri dajanju zdravila Eurartesim tem bolnikom (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Eurartesim pri dojenčkih, starih manj kot 6 mesecev, in pri otrocih s telesno maso, manjšo kot 5 kg, nista bili dokazani. Podatki za ti pediatrični podskupini niso na voljo.

Način uporabe

Zdravilo Eurartesim se jemlje z vodo in brez hrane.
Vsak odmerek je treba vzeti vsaj 3 ure po zadnjem zaužitju hrane.
Tri ure po uporabi vsakega odmerka se ne sme uživati hrane.

Za bolnike, ki tablet ne morejo pogoltniti, zlasti za dojenčke in majhne otroke, se lahko zdravilo Eurartesim zdrobi in zmeša z vodo. Pripravljeno mešanico je treba takoj porabiti.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na zdravilni učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Huda malarija po definiciji SZO.
- Nenadna smrt ali prirojeno podaljšanje intervala QTc v družinski anamnezi.
- Znano prirojeno podaljšanje intervala QTc ali katero koli klinično stanje, za katerega je znano, da podaljšuje interval QTc.
- Anamneza simptomatskih srčnih aritmij, klinično pomembne bradikardije.
- Kakršna koli bolezen srca, ki povečuje dovzetnost za razvoj aritmij, kot je huda hipertenzija, hipertrofija levega prekata (vključno s hipertrofično kardiomiopatijo) ali kongestivno srčno popuščanje, ki ga spremlja zmanjšan iztisni delež levega prekata.

- Motnje elektrolitov, zlasti hipokaliemija, hipokalciemija ali hipomagneziemija.
- Jemanje zdravil, za katera je znano, da podaljšujejo interval QTc. Ta zdravila vključujejo (a nanje niso omejena):
 - antiaritmike (npr. amiodaron, dizopiramid, dofetilid, ibutilid, prokainamid, kinidin, hidrokinidin, sotalol),
 - nevroleptike (npr. fenotiazine, sertindol, sultoprid, klorpromazin, haloperidol, mesoridazin, pimozid ali tioridazin), antidepressive,
 - nekatera antimikrobna zdravila, vključno z zdravili naslednjih skupin:
 - makrolidi (npr. eritromicin, klaritromicin),
 - fluorokinoloni (npr. moksifloksacin, sparfloksacin),
 - antimikotika imidazol in triazol
 - ter tudi pentamidin in sakvinavir.
 - nekatere nesedativne antihistaminike (npr. terfenadin, astemizol, mizolastin),
 - cisaprid, droperidol, domperidon, bepridil, difemanil, probukol, levometadil, metadon, vinka alkaloidi, arzenov trioksid.
- Nedavno zdravljenje z zdravili, za katera je znano, da podaljšujejo interval QTc, ki lahko še vedno cirkulirajo v času uvedbe zdravila Eurartesim (npr. meflokin, halofantrin, lumefantrin, klorokin, kinin in drugi antimalariki), ob upoštevanju njihovega razpolovnega časa izločanja.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravila Eurartesim se ne sme uporabljati za zdravljenje hude oblike malarije, ki jo povzroča plazmodij *P. falciparum* (glejte poglavje 4.3), zaradi nezadostnih podatkov pa se ga prav tako ne sme uporabljati za zdravljenje malarije, povzročene s plazmodiji *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae* ali *Plasmodium ovale*.

V primeru, da se začne zdravljenje z drugim zdravilom proti malariji, če prvotno zdravljenje ni uspešno ali zaradi nove okužbe z malarijo, upoštevajte dolgo razpolovno doba piperakina (približno 22 dni) (glejte spodaj in poglavji 4.3 in 4.5).

Piperakin je blag zaviralec encima CYP3A4. Previdnost je potrebna pri kombiniranju zdravila Eurartesim z zdravili, ki kažejo različne vzorce zaviranja, induciranja ali tekmovanja za encim CYP3A4, saj se lahko s tem spremenijo terapevtski in/ali toksični učinki nekaterih sočasno uporabljenih zdravil.

Piperakin je tudi substrat CYP3A4. Ugotovili so zmerno (za < 2-krat) zvišanje koncentracij piperakina v plazmi, kadar so ga dajali sočasno z močnimi zaviralci CYP3A4, kar je povzročilo možno zvečanje učinka na podaljšanje intervala QTc (glejte poglavje 4.5).

Izpostavljenost piperakinu se lahko zveča tudi, kadar ga dajemo sočasno z blagimi ali zmernimi zaviralci CYP3A4 (npr. peroralnimi kontraceptivi). Zato je pri sočasnem dajanju zdravila Eurartesim s katerim koli zaviralcem CYP3A4 potrebna previdnost in v poštev pride spremljanje EKG.

Zaradi pomanjkanja FK podatkov o večkratnih odmerkih piperakina ni priporočljiva uporaba katerih koli močnih zaviralcev CYP3A4 po uvedbi (t.j. po prvem odmerku) zdravila Eurartesim (glejte poglavji 4.5 in 5.2).

Zdravila Eurartesim se ne sme uporabljati v prvem trimesečju nosečnosti v situacijah, kjer so na voljo drugi ustrezni in učinkoviti antimalariki (glejte poglavje 4.6).

Zaradi pomanjkanja podatkov študij kancerogenosti in zaradi pomanjkanja kliničnih izkušenj s ponavljanjem ciklov zdravljenja pri ljudeh ni mogoče priporočiti več kot dva cikla zdravljenja z zdravilom Eurartesim v 12-mesečnem obdobju (glejte poglavji 4.2 in 5.3).

Učinki na repolarizacijo srca

V kliničnih preskušanjih zdravila Eurartesim so med zdravljenjem pridobili malo EKG posnetkov. Pokazali so, da se je interval QTc pogosteje in v večjem obsegu podaljšal v povezavi z zdravljenjem z zdravilom Eurartesim v primerjavi s primerjalnim zdravilom (za podrobnejše informacije o primerjalnih zdravilih glejte poglavje 5.1). Analiza srčnih neželenih učinkov v teh kliničnih preskušanjih je pokazala, da so bili poročani pogosteje pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Eurartesim, kot pri bolnikih, zdravljenih s primerljivimi antimalariki (glejte poglavje 4.8). Pred tretjim odmerkom zdravila Eurartesim so v eni od dveh študij 3. faze pri 3/767 bolnikov (0,4 %) poročali o vrednosti QTcF > 500 ms v primerjavi z nobenim v primerjalni skupini.

Potencial zdravila Eurartesim, da podaljša interval QTc, so preučili v vzporednih skupinah zdravih prostovoljcev, ki so vzeli vsak odmerek z visoko (~1000 Kcal) ali nizko (~400 Kcal) vsebnostjo maščob/kalorij ali na tešče. V primerjavi s placebom so bila največja povprečna podaljšanja v QTcF 3. dan po dajanju zdravila Eurartesim 45,2, 35,5 in 21,0 msek pod opisanimi pogoji odmerjanja. Podaljšanje QTcF, ki so ga opazili na tešče, je trajalo med 4 in 11 ur po dajanju zadnjega odmerka 3. dne. Povprečno podaljšanje QTcF v primerjavi s placebom se je zmanjšalo na 11,8 msek po 24 urah in na 7,5 msek po 48 urah. Pri nobenem zdravem prostovoljcu na tešče ni bil QTcF daljši od 480 msek in nobeno povečanje nad izhodiščno točko večje od 60 msek. Število oseb s QTcF, višjim od 480 msek po odmerjanju z obroki z nizko vsebnostjo maščob je bil 3/64, medtem ko jih je imelo 10/64 vrednosti QTcF nad tem pragom po odmerjanju z obroki z visoko vsebnostjo maščob/kalorij. Nobena od oseb ni imela vrednosti QTcF nad 500 msek pod nobenimi pogoji odmerjanja.

EKG posnetek je treba pridobiti kar se da zgodaj med zdravljenjem z zdravilom Eurartesim in pa je treba uvesti nadziranje EKG pri bolnikih, pri katerih je tveganje za nastanek aritmije v povezavi s podaljšanjem intervala QTc večje (glejte spodaj).

Če je klinično ustrezno, je treba razmisliti o pridobitvi EKG posnetka od vseh bolnikov pred uporabo zadnjega od treh dnevnih odmerkov in v približno 4-6 urah po zadnjem odmerku, saj je lahko tveganje za podaljšanje intervala QTc v tem obdobju največje (glejte poglavje 5.2). Intervali QTc, višji od 500 ms, so povezani z izrazitim tveganjem ventrikularne tahiaritmije, ki so lahko življenjsko nevarne. Zato je treba pri bolnikih, pri katerih so ugotovili podaljšanje v taki meri, uvesti nadziranje z EKG v obdobju naslednjih 24-48 ur. Ti bolniki ne smejo prejeti še drugega odmerka zdravila Eurartesim, temveč se naj začnejo zdraviti z alternativnim antimalarikom.

V primerjavi z odraslimi moškimi imajo ženske bolnice in starejši bolniki daljše intervale QTc. Zato so morda bolj občutljivi na učinke zdravil, ki podaljšujejo interval QTc, kot je zdravilo Eurartesim, zaradi česar je potrebna posebna pozornost.

Zakasnjena hemolitična anemija

Zakasnjeno hemolitično anemijo, ki je bila včasih dovolj huda, da je bila potrebna transfuzija, so opazili do en mesec po uporabi i.v. artezunata in kombiniranega peroralnega zdravljenja na osnovi artemizina (ACT – artemisinin-based combination treatment), vključno z zdravilom Eurartesim. Dejavniki tveganja lahko vključujejo nizko starost (otroci, mlajši od 5 let) in predhodno zdravljenje z i.v. artezunatom.

Bolnikom in negovalcem je treba naročiti, da morajo biti pozorni na znake in simptome hemolize po zdravljenju, kot so bledica, zlatenica, temen urin, zvišana telesna temperatura, utrujenost, kratka sapa, omotičnost in zmedenost.

Ker podskupina bolnikov z zakasnjeno hemolitično anemijo po dajanju zdravila Eurartesim kaže znake avtoimune hemolitične anemije, je treba nadalje razmisliti o direktnem antiglobulinskem testu, da se ugotovi, ali je potrebno zdravljenje, npr. s kortikosteroidi.

Pediatrična populacija

Posebna pozornost se priporoča pri majhnih otrocih, ki bruhamo, saj obstaja večja možnost, da se razvijejo motnje elektrolitov. To lahko poveča učinke zdravila Eurartesim na podaljšanje intervala QTc (glejte poglavje 4.3).

Okvara jeter in ledvic

Zdravilo Eurartesim ni bilo ovrednoteno pri bolnikih z zmerno ali hudo ledvično ali jetrno insuficienco (glejte poglavje 4.2). Zaradi možnosti višjih koncentracij piperakina v plazmi je potrebna previdnost pri dajanju zdravila Eurartesim bolnikom z zlatenico in/ali zmerno ali hudo ledvično ali jetrno insuficienco, priporoča pa se tudi spremljanje EKG in kalija v krvi.

Geografska odpornost na zdravilo

Vzorci odpornosti na zdravilo pri *P. falciparum* se lahko razlikujejo glede na geografsko območje. Poročali so o zvečani odpornosti *P. falciparum* proti artemizinom in/ali piperakinu, pretežno v jugovzhodni Aziji. V primeru potrjenih ali domnevnih ponavljajočih se okužb z malarijo po zdravljenju z zdravili z arteminolom/piperakinom je treba bolnike zdraviti z drugačnim antimalarikom.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zdravilo Eurartesim je kontraindicirano pri bolnikih, ki že jemljejo druga zdravila, za katera je znano, da podaljšujejo interval QTc, zaradi tveganja farmakodinamičnega medsebojnega delovanja, ki bi vodilo v dodatni učinek na interval QTc (glejte poglavje 4.3 in 4.4).

Pri zdravih odraslih preiskovancih so izvedli omejeno število študij farmakokinetičnega medsebojnega delovanja med zdravili in zdravilom Eurartesim. Zato ocene pojava možnosti medsebojnega delovanja med zdravili temeljijo tako na študijah *in vivo* kot na študijah *in vitro*.

Učinki zdravila Eurartesim na sočasno uporabljena zdravila

Piperakin se presnavlja z encimom CYP3A4 in je pa hkrati zaviralec tega encima. Sočasno peroralno dajanje zdravila Eurartesim s 7,5 mg peroralnega midazolama, ki je testni substrat CYP3A4, je povzročilo zmerno (≤ 2 -kratno) zvečanje izpostavljenosti midazolamu in njegovim presnovkom pri zdravih odraslih preiskovancih. Ta zaviralni učinek en teden po zadnjem odmerku zdravila Eurartesim ni bil več viden. Zato je potrebna posebna pozornost, kadar se sočasno z zdravilom Eurartesim dajejo zdravila, ki imajo ozek terapevtski indeks (npr. antiretrovirusna zdravila in ciklosporin).

Sodeč po podatkih *in vitro* se piperakin v majhni meri presnavlja z encimom CYP2C19 in je hkrati zaviralec tega encima. Ima potencial za zmanjšanje stopnje presnavljanja drugih substratov tega encima, na primer omeprazola, s posledičnim zvišanjem njihovih koncentracij v plazmi in s tem njihove toksičnosti.

Piperakin ima potencial za zviševanje stopnje presnove za substrate encima CYP2E1, kar povzroči zmanjšanje koncentracij v plazmi za substrate kot so paracetamol ali teofilin in plini za anestezijo enfluran, halotan in izofluran. Glavna posledica tega medsebojnega delovanja bi lahko bila zmanjšanje učinkovitosti sočasno uporabljenih zdravil.

Dajanje arteminola lahko povzroči rahlo zmanjšanje aktivnosti encima CYP1A2. Pozornost je zato potrebna pri dajanju zdravila Eurartesim sočasno z zdravili, ki jih ta encim presnavlja, in imajo ozek terapevtski indeks, na primer teofilin. Ni verjetno, da bi kateri od učinkov trajal dalj kot 24 ur po zadnji uporabi arteminola.

Učinki sočasno uporabljenih zdravil na zdravilo Eurartesim

Encim CYP3A4 *in vitro* presnavlja piperakin. Sočasno dajanje enkratnega peroralnega odmerka klaritromicina (ki je močan testni zaviralec CYP3A4) z enkratnim peroralnim odmerkom zdravila Eurartesim je pri zdravih odraslih preiskovancih povzročilo zmerno (≤ 2 -kratno) zvečanje izpostavljenosti piperakinu. To zvečanje izpostavljenosti protimalarični kombinaciji zdravil lahko poslabša učinek na interval QTc (glejte poglavje 4.4). Zato je potrebna posebna pozornost, ko se

zdravilo Eurartesim daje pri bolnikih, ki že jemljejo močne zaviralce CYP3A4 (npr. nekateri zaviralci proteaze HIV [atazanavir, darunavir, indinavir, lopinavir, ritonavir]) ali verapamil, pomisliti pa je treba na spremljanje EKG zaradi tveganja višjih koncentracij piperakina v plazmi (glejte poglavje 4.4).

Verjetno je, da bodo zdravila, ki inducirajo encime, kot so rifampicin, karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, šentjanževka (*Hypericum perforatum*), zmanjšala koncentracije piperakina v plazmi. Zmanjšajo se lahko tudi koncentracije artemimola.

Pri sočasnem dajanju z efavirenzom se je plazemska koncentracija piperakina zmanjšala za 43 %. Zmanjšane plazemske koncentracije piperakina in/ali artemimola lahko povzročijo neuspeh zdravljenja. Zato se sočasno zdravljenje s temi zdravili ne priporoča.

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja med zdravili so izvedli le pri odraslih. Obseg medsebojnega delovanja v pediatrični populaciji ni znan. Pri pediatrični populaciji je treba upoštevati zgoraj omenjena medsebojna delovanja pri odraslih in opozorila v poglavju 4.4.

Peroralna kontracepcijska sredstva

Ko so sočasno dajali zdravilo Eurartesim zdravim ženskam, je le minimalno vplivalo na kombinirano peroralno kontracepcijsko terapijo z estrogenom in progestinom, tako da je zvečalo hitrost absorpcije etinilestradiola (izraženo z geometrično sredino C_{max}) za okrog 28 %, a ni značilno spremenilo izpostavljenosti etinilestradiolu in levonorgestrelu in ni vplivalo na kontracepcijsko aktivnost, kot so pokazale podobne plazemske koncentracije folikle stimulirajočega hormona (FSH), luteinizirajočega hormona (LH) in progesterona, ki so jih ugotavljali po peroralni kontracepcijski terapiji s sočasnim dajanjem zdravila Eurartesim ali brez njega.

Medsebojno delovanje s hrano

Absorpcija piperakina se poveča v prisotnosti mastne hrane (glejte poglavji 4.4 in 5.2), kar lahko poveča njegov učinek na interval QTc. Zato je treba zdravilo Eurartesim jemati z vodo, kot je opisano v poglavju 4.2. Zdravila Eurartesim se ne sme dajati s sokom grenivke, saj lahko to povzroči višje koncentracije piperakina v plazmi.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatki o uporabi artemimola in piperakina v 1. trimesečju nosečnosti so omejeni ($n = 3$).

Na podlagi podatkov iz študij na živalih se sumi, da povzroča zdravilo Eurartesim hude prirojene okvare, če se daje v 1. trimesečju nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 5.3). Študije vpliva na razmnoževanje z derivati artemizina so pokazale teratogeni potencial z zvečanim tveganjem v zgodnji nosečnosti (glejte poglavje 5.3). Piperakin ni bil teratogen pri podganah ali kuncih.

Zato se zdravila Eurartesim ne sme uporabljati v 1. trimesečju nosečnosti v situacijah, kjer so na voljo drugi ustrezni in učinkoviti antimalariki (glejte poglavje 4.4).

Večje število podatkov o uporabi artemimola/piperakina v 2. in 3. trimesečju nosečnosti (več kot 3.000 izpostavljenih nosečnosti) ne kaže na njegovo fetotoksičnost. V perinatalnih in postnatalnih študijah pri podganah so piperakin povezali z zapleti med kotenjem. Vendar pa ni bilo zakasnitve v neonatalnem razvoju po izpostavitvi *in utero* ali z mlekom (glejte poglavje 5.3).

Zato se zdravilo Eurartesim sme uporabljati v 2. in 3. trimesečju nosečnosti, če je za nosečnico primernejše od drugih kombiniranih zdravljenj na osnovi artemizina (ali sulfadoksina/pirimetamina), s katerimi je več izkušenj.

Dojenje

Podatki na živalih kažejo, da se piperakin izloča v mleko, vendar za ljudi ni na voljo podatkov. Ženske, ki jemljejo zdravilo Eurartesim, naj med zdravljenjem ne dojijo.

Plodnost

Ni posebnih podatkov o učinkih piperakina na plodnost, vendar pa v klinični uporabi niso poročali o neželenih učinkih. Podatki, zbrani iz študij na živalih, kažejo, da artenimol ne vpliva na plodnost niti pri ženskah niti pri moških.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Podatki o neželenih učinkih, zbrani v kliničnih preskušanjih, kažejo, da zdravilo Eurartesim nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev, ko enkrat bolnik okreva od akutne okužbe.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Varnost zdravila Eurartesim so ocenili v dveh odprtih študijah faze III, ki sta vključevali 1.239 pediatričnih bolnikov, starih do 18 let, in 566 odraslih bolnikov, starih več kot 18 let, zdravljenih z zdravilom Eurartesim.

V randomizirani študiji, v kateri je bilo 767 odraslih in otrok z nezapleteno malarijo *P. falciparum* izpostavljenih zdravilu Eurartesim, so ocenili, da je imelo 25 % oseb neželene učinke na zdravilo Eurartesim. Nobeni neželeni učinki posamezne vrste se niso pojavili z incidenco ≥ 5 %. Najpogostejši neželeni učinki, ki so jih opazili z incidenco $\geq 1,0$ %, so bili: glavobol (3,9 %), podaljšanje QTc na elektrokardiogramu (3,4 %), okužba s *P. falciparum* (3,0 %), anemija (2,8 %), eozinofilija (1,7 %), znižanje hemoglobina (1,7 %), sinusna tahikardija (1,7 %), astenija (1,6 %), znižanje hematokrita (1,6 %), pireksija (1,5 %), znižanje števila eritrocitov (1,4 %). Skupaj 6 (0,8 %) oseb je imelo v študiji hude neželene učinke.

V drugem randomiziranem preskušanju je bilo zdravilo Eurartesim izpostavljenih 1.038 otrok, starih med 6 meseci in 5 let, in ocenjeno je bilo, da je imelo 71 % preiskovancev neželene učinke. Naslednje neželene učinke so opazili z incidenco $\geq 5,0$ %: kašelj (32 %), pireksija (22,4 %), gripa (16,0 %), okužba s *P. falciparum* (14,1 %), driska (9,4 %), bruhanje (5,5 %) in anoreksija (5,2 %). Skupaj 15 (1,5 %) oseb je imelo v študiji hude neželene učinke.

Neželeni učinki v obliki tabele

V spodnjih tabelah so neželeni učinki naštetni po organskih sistemih in razvrščeni po pogostnosti. Znotraj vsake pogostnostne skupine so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti v skladu z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). Tabela v tem poglavju velja samo za odrasle bolnike. Ustrezna tabela za pediatrične bolnike je predstavljena v specifičnem poglavju spodaj.

Pogostnost neželenih učinkov pri odraslih bolnikih, ki so bili vključeni v klinično preskušanje z zdravilom Eurartesim, in po prihodu zdravila na trg:

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Neznana pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni		okužba s <i>P. falciparum</i>	okužba dihal gripa	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		anemija		avtoimuna hemolitična anemija zakasnjena hemolitična anemija
Presnovne in prehranske motnje			anoreksija	
Bolezni živčevja		glavobol	konvulzije omotičnost	

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Neznana pogostnost
Srčne bolezni		podaljšanje QTc tahikardija	motnje srčne prevodnosti sinusne aritmije bradikardija	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora			kašelj	
Bolezni prebavil			bruhanje driska navzea bolečina v trebuhu	
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov			hepatitis hepatocelularna poškodba hepatomegalija nenormalni izvidi testov delovanja jeter	
Bolezni kože in podkožja			pruritus	
Bolezni mišično- skeletnega sistema in vezivnega tkiva			artralgija mialgija	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		astenija pireksija		

Opis izbranih neželenih učinkov

Neželeni učinki, ki so jih opazili pri jemanju zdravila Eurartesim, so bili na splošno blagi in večinoma niso bili resni. Reakcije, kot so kašelj, pireksija, glavobol, okužba s *P. falciparum*, anemija, astenija, anoreksija in opažene spremembe parametrov krvnih celic so bile konsistentne s pričakovanimi za bolnike z akutno malarijo. Učinek na podaljšanje intervala QTc so opazili 2. dan, do 7. dne pa so izzveneli (naslednja časovna točka izvajanja EKG).

Pediatrična populacija

Pregled neželenih učinkov za pediatrične bolnike v obliki tabele je naveden spodaj. Večina pediatričnih izkušenj je izpeljanih iz afriških otrok, starih 6 mesecev do 5 let.

Pogostnost neželenih učinkov pri pediatričnih bolnikih, ki so bili vključeni v klinično preskušanje z zdravilom Eurartesim, in po prihodu zdravila na trg:

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Neznana pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni	gripa okužba s <i>P. falciparum</i>	okužba dihal okužba ušesa		
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		trombocitopenija levkopenija/nevtro penija nespecificirane levkocitoze anemija	trombocitemija splenomegalija limfadenopatija hipokromazija	avtoimuna hemolitična anemija zakasnjena hemolitična anemija

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Neznana pogostnost
Presnovne in prehranske motnje		anoreksija		
Bolezni živčevja			konvulzije glavobol	
Očesne bolezni		konjunktivitis		
Srčne bolezni		podaljšanje QT/QTc nepravilen srčni utrip	motnje srčne prevodnosti šum na srcu	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	kašelj		rinoreja epistaksa	
Bolezni prebavil		bruhanje driska bolečina v trebuhu	stomatitis navzea	
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov			hepatitis hepatomegalija nenormalni izvidi testov delovanja jeter zlatenica	
Bolezni kože in podkožja		dermatitis izpuščaj	akantoza pruritus	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva			artralgija	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pireksija	astenija		

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

V kliničnih preskušanjih je devet bolnikov prejelo dvojni kumulativni predvideni odmerek zdravila Eurartesim. Varnostni profil teh bolnikov se ni razlikoval od tistega pri bolnikih, ki so prejeli priporočen odmerek, pri čemer ni noben bolnik poročal o neželenih učinkih.

V primeru suma na preveliko odmerjanje je treba nuditi ustrezno simptomatsko in podporno zdravljenje, vključno s spremljanjem EKG zaradi možnosti podaljšanja intervala QTc (glejte poglavje 4.4).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antiprotozoiki, antimalariki, artemizinin in derivati, kombinacije, oznaka ATC: P01BF05

Farmakodinamični učinki

Artenimol lahko dosega visoke koncentracije znotraj parazitiranih eritrocitov. Prevladuje mnenje, da je njegov endoperoksidni most bistven za njegovo antimalarično aktivnost, ker s prostimi radikali poškoduje membranski sistem parazita, vključno s/z:

- zaviranjem kalcijeve ATPaze sarkoplazemskega-endoplazemskega retikuluma plazmodija *falciparum*,
- motnjami prenosa elektronov v mitohondriju,
- motnjami prenosa beljakovin v parazitu,
- prekinitvijo delovanja mitohondrija parazita.

Natančen mehanizem delovanja piperakina ni znan, vendar verjetno posnema delovanje klorokina, bližnjega analoga po zgradbi. Klorokin se veže na toksične heme (izpeljane iz bolnikovega hemoglobina) znotraj malaričnega parazita, kar preprečuje njegovo detoksifikacijo s polimerizacijskim korakom.

Piperakin je biskinolon in ta razred kaže *in vitro* dobro antimalarično aktivnost proti sevom plazmodija, odpornim na klorokin. Obsežna zgradba biskinolona je morda pomembna pri aktivnosti proti sevom, odpornim na klorokin, in lahko deluje preko naslednjih mehanizmov:

- zaviranje transporterjev, ki izlivajo klorokine iz vakuole hrane parazita,
- zaviranje prebavne poti hema v vakuoli hrane parazita.

Poročali so o odpornosti na piperakin (če se uporablja kot monoterapija).

Učinkovitost in varnost zdravila Eurartesim so preskušali v dveh velikih odprtih randomiziranih kliničnih preskušanjih.

Študija DM040010 je potekala z odraslimi in pediatričnimi bolniki azijskega porekla z nezapleteno malarijo *P. falciparum*. Zdravljenje z zdravilom Eurartesim so primerjali z zdravljenjem s kombinacijo artesunat + meflokin (AS + MQ). Primarni končni opazovani dogodek je bila stopnja ozdravljenja, popravljena za PCR, na 63. dan.

Študija DM040011 je potekala z odraslimi in pediatričnimi bolniki afriškega porekla z nezapleteno malarijo *P. falciparum*. Zdravljenje z zdravilom Eurartesim so primerjali z zdravljenjem s kombinacijo artemeter + lumefantrin (A + L). Primarni končni opazovani dogodek je bila stopnja ozdravljenja, popravljena za PCR, na 28. dan.

Rezultati primarnega končnega opazovanega dogodka za modificirane populacije z namenom zdravljenja (m-ITT – modified Intent to Treat) (opredeljene kot vsi randomizirani bolniki, ki so prejeli vsaj en odmerek študijskega zdravila, brez bolnikov, ki so bili izgubljeni za spremljanje zaradi neznanega razloga), so bili naslednji:

Študija	Stopnja ozdravljenja, popravljena za PCR (m-ITT)			
	Zdravilo Eurartesim	AS + MQ	A + L	95-% dvostranski IZ razlike zdravljenja (zdravilo Eurartesim – primerjano zdravilo); vrednost p
DM040010 (n = 1.087)	97,0 %	95,3 %	-	(-0,84; 4,19) %; p = 0,161
DM040011 (n = 1.524)	92,7 %	-	94,8 %	(-4,59; 0,45) %; p = 0,128

V obeh primerih so rezultati potrdili, da zdravljenje z zdravilom Eurartesim ni slabše kot s primerjanim zdravilom. V obeh študijah je bila stopnja neuspešnosti zdravljenja pod 5-odstotnim pragom učinkovitosti, kot ga določa SZO.

Za starost specifične stopnje ozdravljenja, popravljene za PCR, v populacijah m-ITT za študiji v Aziji in Afriki, so predstavljene v spodnji tabeli:

Študija	Stopnja ozdravljenja, popravljena za PCR (m-ITT)			
	Zdravilo Eurartesim	AS + MQ	A + L	95-% dvostranski IZ razlike zdravljenja (zdravilo Eurartesim – primerjano zdravilo); vrednost p
DM040010 (n = 1.087)				
≤ 5 let	100,0 %	100,0 %	-	-
> 5 do ≤ 12 let	98,2 %	96,5 %	-	(-3,67; 7,09) %; 0,605
> 12 do ≤ 18 let	97,3 %	100,0 %	-	(-6,40; 0,99) %; 1,000
> 18 do ≤ 64 let	96,6 %	94,4 %	-	(-0,98; 5,30) %; 0,146
DM040011 (n = 1.524)				
≤ 1 leto	91,5 %	-	98,5 %	(-12,66; -1,32) % ⁽¹⁾ ; 0,064
> 1 do ≤ 2 leti	92,6 %	-	94,6 %	(-6,76; 2,63) %; 0,413
> 2 do ≤ 5 let	93,0 %	-	94,0 %	(-4,41; 2,47) %; 0,590

⁽¹⁾ Ta IZ je asimptotičen, ker natančnega IZ ni bilo mogoče izračunati.

V evropski študiji varnosti so 25 bolnikov s telesno maso ≥ 100 kg (razpon od 100 kg do 121 kg) 3 dni zdravili s 4 tabletami 320 mg/40 mg PKP/artenimola. V tej študiji 22 bolnikov pri zadnji mikroskopski analizi krvnega vzorca ni imelo parazitov; 3 bolniki niso opravili parazitološke analize krvi. Vsi bolniki so bili klinično ozdravljeni.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetična profila artenimola in piperakina so preučili na živalskih modelih in pri različnih populacijah ljudi (zdravi prostovoljci, odrasli bolniki in pediatrični bolniki).

Absorpcija

Artenimol se zelo hitro absorbira. T_{max} je približno 1–2 uri po enkratnem in večkratnem odmerjanju. Pri bolnikih sta bila povprečni C_{max} (CV %) in AUC_{INF} za artenimol (opazovano po prvem odmerku zdravila Eurartesim) 752 (47 %) ng/ml oz. 2.002 (45 %) ng/ml*h.

Kaže, da je biološka razpoložljivost artenimola višja pri bolnikih z malarijo kot pri zdravih prostovoljcih, morda zato, ker ima malarija sama po sebi učinek na razporeditev artenimola. To se lahko odraža z malarijo povezano okvaro delovanja jeter, ki povzroči povečanje biološke razpoložljivosti artenimola (zmanjšanje prvega jetrnega učinka), ne da bi to vplivalo na navidezno razpolovno dobo izločanja, ki je omejena z absorpcijsko stopnjo. Pri zdravih moških prostovoljcih je bil razpon povprečnega C_{max} in AUC_{INF} za artenimol med 180–252 ng/ml oz. 516–684 ng/ml*h v pogojih na tešče.

Sistemska izpostavljenost artenimolu je bila nekoliko nižja po zadnjem odmerku zdravila Eurartesim (nižja kot po prvem odmerku za do 15 %). Ugotovili so, da so parametri farmakokinetike artenimola podobni pri zdravih prostovoljcih azijskega porekla in belcih. Sistemska izpostavljenost artenimolu zadnji dan zdravljenja je bila višja pri ženskah kot pri moških, pri čemer je bila razlika 30 %.

Pri zdravih prostovoljcih se je izpostavljenost artenimolu pri dajanju z obroki z visoko vsebnostjo maščob/kalorij povečala za 43 %.

Piperakin, visoko lipofilna spojina, se absorbira počasi. Pri ljudeh ima piperakin T_{max} približno 5 ur po enkratnem in ponavljajočem odmerku. Pri bolnikih sta bila povprečni (CV%) C_{max} in AUC_{0-24}

(opazovano po prvem odmerku zdravila Eurartesim) 179 (62 %) ng/ml oz. 1.679 (47 %) ng/ml*h. Zaradi počasnega izločanja se piperakin kopiči v plazmi po večkratnem odmerjanju s faktorjem akumulacije približno 3. Ugotovili so, da so parametri farmakokinetike piperakina podobni pri zdravih prostovoljcih azijskega porekla in belcih. Po drugi strani je bila zadnji dan zdravljenja z zdravilom Eurartesim največja koncentracija piperakina v plazmi višja pri ženskih kot pri moških zdravih prostovoljcih, pri čemer je razlika v razponu od 30 do 50 %.

Pri zdravih prostovoljcih se izpostavljenost piperakinu poveča približno za 3-krat, če se daje z obrokom z visoko vsebnostjo maščob/visokokaloričnim obrokom. Ta farmakokinetični učinek spremlja večji učinek na podaljšanje intervala QT. Ustrezno je treba zdravilo Eurartesim dajati z vodo vsaj 3 ure po zadnjem vnosu hrane, nato pa se hrane ne sme uživati 3 ure po vsakem obroku (glejte poglavje 4.2).

Porazdelitev

Tako piperakin kot artenimol se močno vežeta na beljakovine v človeški plazmi: vezava na beljakovine, ki so jo opazili v študijah *in vitro*, je bila 44–93 % za artenimol in > 99 % za piperakin. Poleg tega kažejo podatki *in vitro* in *in vivo* pri živalih, da se piperakin in artenimol nagibata h kopičenju v eritrocitih.

Opazili so, da ima artenimol majhen volumen porazdelitve pri ljudeh (0,8 l/kg; CV 35,5 %). Farmakokinetični parametri, ki so jih opazili za piperakin pri ljudeh, kažejo, da ima ta učinkovina velik volumen porazdelitve (730 l/kg; CV 37,5 %).

Biotransformacija

Artenimol se v glavnem pretvori v α -artenimol- β -glukuronid (α -artenimol-G). Študije na mikrosomih človeških jeter so pokazale, da je artenimol presnavljala UDP-glukuronosiltransferaza (UGT1A9 in UGT2B7) v α -artenimol-G brez presnove, v kateri sodeluje citokrom P450. Študije medsebojnega delovanja zdravila z zdravili *in vitro* so pokazale, da je artenimol zaviralec encima CYP1A2, zato obstaja možnost, da artenimol zvišuje koncentracije substratov encima CYP1A2 v plazmi (glejte poglavje 4.5).

Študije presnove *in vitro* so pokazale, da piperakin človeški hepatociti presnavljajo (približno 85 % piperakina se po 2 urah inkubacije pri 37 °C ohrani). Piperakin presnavlja pretežno encim CYP3A4, manj pa encima CYP2C9 in CYP2C19. Ugotovili so, da je piperakin zaviralec encima CYP3A4 (tudi v odvisnosti od časa) in manj encima CYP2C19, aktivnost encima CYP2E1 pa je stimuliral.

Učinkov na profil presnovkov piperakina pri človeških hepatocitih pri sočasni inkubaciji piperakina z artenimolom niso opazili. Glavni presnovki piperakina so bili produkt cepljenja karboksilne kisline in mono-N-oksidiran produkt.

V študijah na ljudeh so ugotovili, da je piperakin blag zaviralec encima CYP3A4, medtem ko so močni zaviralci aktivnosti CYP3A4 blago zavirali presnovo piperakina (glejte poglavje 4.5).

Izločanje

Razpolovna doba izločanja artenimola je približno 1 ura. Povprečni peroralni očistek za odrasle bolnike z malarijo je bil 1,34 l/h/kg. Povprečni peroralni očistek je bil nekoliko višji za pediatrične bolnike, vendar so bile razlike po velikosti majhne (< 20 %). Artenimol se izloča s presnovo (pretežno glukurokonjugacijo). Ugotovili so, da je očistek nekoliko manjši pri ženskih zdravih prostovoljkah kot pri moških zdravih prostovoljcih. Podatki o izločanju artenimola pri ljudeh so redki. Vendar pa viri navajajo, da je izločanje nespremenjene učinkovine v človeškem urinu in blatu zanemarljivo za derivative artemizininina.

Razpolovna doba izločanja piperakina je približno 22 dni za odrasle bolnike in približno 20 dni za pediatrične bolnike. Povprečni peroralni očistek za odrasle bolnike z malarijo je bil 2,09 l/h/kg, medtem ko je bil za pediatrične bolnike 2,43 l/h/kg. Zaradi svoje dolge razpolovne dobe izločanja se piperakin po večkratnem odmerjanju kopiči.

Študije na živalih so pokazale, da se radioaktivno označen piperakin izloča prek žolča, medtem ko je izločanje v urinu zanemarljivo.

Farmakokinetika pri posebnih skupinah bolnikov

Specifičnih študij farmakokinetike pri bolnikih z jetrnim ali ledvičnim popuščanjem ter pri starejših bolnikih niso izvajali.

V pediatrični študiji farmakokinetike in na podlagi majhnega vzorca so opazili manjše razlike za farmakokinetiko artemimola med pediatrično in odraslo populacijo. Povprečni očistek (1,45 l/h/kg) je bil nekoliko večji očistek za pediatrično populacijo kot za odrasle bolnike (1,34 l/h/kg), medtem ko je bil povprečni volumen porazdelitve za pediatrične bolnike (0,705 l/kg) nižji kot pri odraslih (0,801 l/kg).

Enaka primerjava je pokazala, da je konstanta hitrosti absorpcije piperakina in končna razpolovna doba pri otrocih v glavnem podobna kot pri odraslih. Vendar pa je bil navidezni očistek hitrejši (1,30 v primerjavi z 1,14 l/h/kg) in navidezni skupni volumen porazdelitve nižji v pediatrični populaciji (623 v primerjavi s 730 l/kg).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Splošna toksičnost

Podatki iz literature glede kronične toksičnosti piperakina pri psih in opicah kažejo na hepatotoksičnost in blago reverzibilno depresijo skupnega števila levkocitov in nevtrofilcev.

Najpomembnejši predklinični izsledek o varnosti po ponavljajočem se odmerjanju je bila infiltracija makrofagov z intracitoplazemskim bazofilnim granularnim materialom, konsistentna s fosfolipidozo in degenerativnimi lezijami številnih organov in tkiva. Te neželene učinke so opazili v študijah na živalih pri stopnjah izpostavljenosti, ki so bile podobne stopnjam klinične izpostavljenosti in z možnim pomenom za klinično uporabo. Ni znano, ali so ti toksični učinki reverzibilni.

Artemimol in piperakin nista bila genotoksična/klastogena v preskušanjih *in vitro* in *in vivo*.

Študij kancerogenosti niso izvedli.

Artemimol povzroča smrtnost zarodkov in teratogenost pri podganah in kuncih.

Piperakin ni induciral malformacij pri podganah in kuncih. V študijah perinatalnega in neonatalnega razvoja (segment III) pri podganjih samicah, ki so jim dajali 80 mg/kg, se je pri nekaterih živalih pojavila zakasnitev kotenja, kar je induciralo smrtnost rojenih goličev. Pri samicah, ki so normalno kotile, so razvoj, vedenje in rast preživele zalege po izpostavljenosti *in utero* ali z mlekom potekali normalno.

Študij vpliva na sposobnost razmnoževanja s kombinacijo artemimola in piperakina niso izvajali.

Toksičnost za osrednji živčni sistem (OŽS)

Obstaja možnost za nevrotoksičnost derivatov artemizininina pri ljudeh in živalih, ki je močno odvisen od odmerka, poti uporabe in formulacije različnih predzdravil artemimola. Pri ljudeh je možnost nevrotoksičnosti peroralno uporabljenega artemimola zelo malo verjetna, ob upoštevanju hitrega očistka artemimola in kratke izpostavljenosti (3 dni za zdravljenje bolnikov z malarijo). Ni dokazov o lezijah, induciranih z artemimolom, v specifičnih jedrih podgan ali pslov, tudi ob smrtnih odmerkih.

Kardiovaskularna toksičnost

Učinke na krvni tlak in trajanje PR in QRS so opazili samo pri visokih odmerkih piperakina. Najpomembnejši možni srčni učinek je bil povezan s srčno prevodnostjo.

V testu hERG je bil IC₅₀ 0,15 μmol za piperakin in 7,7 μmol za artemimol. Povezava artemimola in piperakina ne povzroči večjega zaviranja hERG kot pri eni sami sestavini.

Fototoksičnost

Ni pomislekov glede fototoksičnosti, povezane z artenimolom, saj se v razponu 290–700 nm ne absorbira.

Največja absorpcija piperakina je pri 352 nm. Ker je piperakin prisoten v koži (približno 9 % v nepigmentiranih podganah in le 3 % v pigmentiranih podganah), so opazili rahle fototoksične reakcije (oteklost in eritem) 24 ur po peroralnem dajanju mišim, izpostavljenim UV-žarkom.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

predgeliran škrob

dekstrin

hipromeloza (E464)

premrežen natrijev karmelozat

magnezijev stearat (E572)

Filmska obloga:

hipromeloza (E464)

titanov dioksid (E171)

makrogol 400

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Tablete zdravila Eurartesim so pakirane v pretisne omote iz PVC/PVDC/aluminija, ki vsebujejo 3, 6, 9, 12, 270 ali 300 tablet.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

Tel.: +39 051 6489602
Faks: +39 051 388689
E-pošta: regulatorycorporate@alfasigma.com

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 27. oktober 2011
Datum zadnjega podaljšanja: 9. september 2016

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

Če predložitev PSUR in posodobitev RMP sovpadata, se lahko predložita sočasno.

- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Imetnik dovoljenja za promet mora zagotoviti, da bodo vsi zdravniki, za katere se pričakuje, da bodo predpisovali ali uporabljali zdravilo Eurartesim, prejeli izobraževalno gradivo za zdravstvene delavce, ki vsebuje:

- povzetek glavnih značilnosti zdravila,
- navodilo za uporabo,
- vodnik za zdravnika, vključno s seznamom stanj in sočasnih zdravil, kjer je uporaba zdravila kontraindicirana.

Vodnik za zdravnika mora vsebovati naslednje ključne informacije:

- Zdravilo Eurartesim lahko podaljša interval QTc, kar lahko povzroči aritmije, ki so lahko smrtne.
- Absorpcija piperakina se poveča v prisotnosti hrane, zato je treba bolnikom svetovati, da zdravilo vzamejo z vodo in brez hrane vsaj tri ure po zadnjem zaužitju hrane, da tako zmanjšajo tveganje podaljšanja intervala QTc. Po vsakem odmerku naj še 3 ure ne jedo ničesar.
- Zdravilo Eurartesim je kontraindicirano pri bolnikih s hudo obliko malarije po opredelitvi SZO in pri bolnikih z anamnezo kroničnih stanj, ki lahko povzročijo podaljšanje intervala QTc, ter pri bolnikih, ki jemljejo zdravila, za katera je znano, da podaljšajo interval QTc.
- Priporočila za spremljanje bolnikov z EKG.
- Obseg in uporabo seznama stanj in sočasnih zdravil, kjer je uporaba zdravila kontraindicirana.
- Zaradi možnega tveganja teratogenosti se zdravila Eurartesim ne sme uporabljati v 1. trimesečju nosečnosti, če so na voljo drugi primerni in učinkoviti antimalariki.
- Bolnikom je treba svetovati o pomembnih tveganjih, povezanih z zdravljenjem z zdravilom Eurartesim, in o ustreznih previdnostnih ukrepih med uporabo zdravila.
- Bolnike je treba opozoriti, da se o neželenih učinkih posvetujejo z zdravnikom, in da mora zdravnik/farmacevt poročati domnevne neželene učinke z zdravilom Eurartesim, še zlasti tiste, ki so povezani s podaljšanjem intervala QT.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Eurartesim 160 mg/20 mg filmsko obložene tablete
piperakin tetrafosfat/artenimol

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 160 mg piperakin tetrafosfata (v obliki tetrahidrata) in 20 mg artenimola.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta
3 tablete

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Vzemite vsaj 3 ure pred obrokom hrane ali po njem.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/11/716/005 3 filmsko obložene tablete

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Eurartesim

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC: {številk} [koda zdravila]
SN: {številk} [serijska številka]
NN: {številk} [nacionalna številka povračila stroškov za zdravilo ali druga nacionalna številka za identifikacijo zdravila]>

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Eurartesim 160 mg/20 mg tablete
piperakin tetrafosfat/artenimol

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Alfasigma S.p.A

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Eurartesim 320 mg/40 mg filmsko obložene tablete
piperakin tetrafosfat/artenimol

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 320 mg piperakin tetrafosfata (v obliki tetrahidrata) in 40 mg artenimola.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložene tablete – 3 tablete
filmsko obložene tablete – 6 tablet
filmsko obložene tablete – 9 tablet
filmsko obložene tablete – 12 tablet
filmsko obložene tablete – 270 tablet
filmsko obložene tablete – 300 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Vzemite vsaj 3 ure pred obrokom hrane ali po njem.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/11/716/001 3 filmsko obložene tablete
EU/1/11/716/002 6 filmsko obloženih tablet
EU/1/11/716/003 9 filmsko obloženih tablet
EU/1/11/716/004 12 filmsko obloženih tablet
EU/1/11/716/006 270 filmsko obloženih tablet
EU/1/11/716/007 300 filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Eurartesim

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC: {številka} [koda zdravila]
SN: {številka} [serijska številka]
NN: {številka} [nacionalna številka povračila stroškov za zdravilo ali druga nacionalna številka za identifikacijo zdravila]>

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Eurartesim 320 mg/40 mg tablete
piperakin tetrafosfat/artenimol

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Alfasigma S.p.A

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Eurartesim 160 mg/40 mg filmsko obložene tablete piperakin tetrafosfat/artenimol

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Eurartesim in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vi ali vaš otrok vzeli zdravilo Eurartesim
3. Kako jemati zdravilo Eurartesim
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Eurartesim
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Eurartesim in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Eurartesim vsebuje zdravilni učinkovini piperakin tetrafosfat in artenimol. Uporablja se za zdravljenje nezapletene malarije, ko je peroralno dajanje zdravila ustrezno.

Malarijo povzroča okužba s parazitom, imenovanim plazmodij, ki se prenaša s pikom okuženega komarja. Obstajajo različne vrste parazita plazmodij. Zdravilo Eurartesim ubije parazita *Plasmodium falciparum*.

Zdravilo lahko jemljejo odrasli, mladostniki, otroci in dojenčki, stari več kot 6 mesecev, s telesno maso 5 kilogramov ali več.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vi ali vaš otrok vzeli zdravilo Eurartesim

Ne jemljite zdravila Eurartesim:

- če ste vi ali vaš otrok alergični na zdravilni učinkovini piperakin tetrafosfat ali artenimol ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če imate vi ali vaš otrok hudo vrsto okužbe z malarijo, ki je prizadela dele telesa, kot so možgani, pljuča ali ledvice;
- če imate vi ali vaš otrok stanja srca, kot so spremembe srčnega ritma ali hitrost utripa ali srčno bolezen;
- če veste, da je kateri koli član vaše družine (starši, stari starši, bratje ali sestre) umrl nenadne smrti zaradi težav s srcem ali je bil rojen s srčnimi težavami;
- če imate vi ali vaš otrok težave zaradi spremenjenih ravni soli v telesu (neravnovesja elektrolitov);
- če vi ali vaš otrok jemljete zdravila, ki vplivajo na srčni ritem, kot so:
 - kinidin, dizopiramid, prokainamid, amiodaron, dofetilid, ibutilid, hidrokinidin ali sotalol;
 - zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje depresije, na primer amitriptilin, fluoksetin ali sertralin;

- zdravila, ki se uporabljajo duševnih težav, kot so fenotiazini, sertindol, sultoprid, klorpromazin, haloperidol, mezoridazin, pimoziid ali tioridazin;
 - zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje okužb. Ta vključujejo nekatere vrste zdravil, s katerimi se zdravijo bakterijske okužbe (makrolidi [kot sta eritromicin ali klaritromicin] in fluorokinoloni [kot sta moksifloksacin in sparfloksacin]) ali glivične okužbe (vključno s flukonazolom in imidazolom) ter pentamidin (uporablja se za zdravljenje nekaterih vrst pljučnice) in sakvinavir (za zdravljenje okužbe z virusom HIV);
 - antihistaminiki, ki se uporabljajo za zdravljenje alergij ali vnetij, kot so terfenadin, astemizol ali mizolastin;
 - nekatera zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje težav z želodcem, kot so cisaprid, domperidon ali droperidol;
 - druga zdravila, kot so vinka alkaloidi in arzenov trioksid (uporabljajo se za zdravljenje nekaterih vrst raka), bepridil (uporablja se za zdravljenje angine), difemanil (uporablja se za zdravljenje trebušnih motenj), levometadil in metadon (uporabljata se za zdravljenje odvisnosti od mamil) in probukol (uporablja se za zdravljenje visokih ravni holesterola v krvi).
- če ste se vi ali vaš otrok pred kratkim (na primer približno v roku enega meseca) zdravili zaradi malarije z določenimi zdravili ali jemali zdravila za preprečevanje malarije. Ta zdravila vključujejo: meflokin, halofantrin, lumefantrin, klorokin ali kinin.

Če kar koli od zgoraj navedenega velja za vas ali vašega otroka ali če ste negotovi, obvestite zdravnika ali farmacevta, preden vzamete ali daste otroku zdravilo Eurartesim.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Eurartesim se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, če:

- imate vi ali vaš otrok težave z jetri ali ledvicami;
- imate vi ali vaš otrok okužbo z malarijo, ki jo povzroča drug parazit, ne *Plasmodium falciparum*;
- jemljete vi ali vaš otrok druga zdravila za zdravljenje malarije (razen zgoraj omenjenih);
- ste v 1. trimesečju nosečnosti ali dojite (glejte spodaj);
- ste ženska, starejša oseba (nad 65 let) oziroma če bruhate;
- jemlje vi ali vaš otrok določena zdravila, ki bi lahko povzročila presnovno medsebojno delovanje. Primeri so navedeni v poglavju „Druga zdravila in zdravilo Eurartesim“;
- če se po zdravljenju z zdravilom Eurartesim okužba z malarijo ponovno pojavi ali ne pozdravi, vam bo zdravnik morda predpisal drugo zdravilo.

Če niste prepričani, ali kar koli od zgoraj navedenega velja za vas, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Posvetujte se z zdravnikom, če se pojavijo naslednji simptomi hudih neželenih učinkov, specifični za zdravljenje: bleda koža, splošna oslabelost, glavobol, zasoplost in pospešen srčni utrip, zlasti pri telesnem naporu, zmedenost, omotičnost ali temno obarvan urin (za podrobnosti glejte poglavje 4).

Otroci

Dojenčki, stari manj kot 6 mesecev ali težki manj kot 5 kg, ne smejo dobivati tega zdravila.

Druga zdravila in zdravilo Eurartesim

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če vi ali vaš otrok jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Nekatera zdravila lahko vplivajo na način delovanja zdravila Eurartesim in vaš zdravnik se bo morda odločil, da jemanje zdravila Eurartesim ni ustrezno ali da je treba vas ali vašega otroka dodatno pregledovati med jemanjem zdravil, ki bi lahko povzročila medsebojno delovanje. Primeri so naštetih spodaj (vendar obstaja še veliko drugih):

- nekatera zdravila za zdravljenje visokega holesterola v krvi (kot so atorvastatin, cerivastatin, lovastatin, simvastatin),
- zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje hipertenzije in težav s srcem (kot so diltiazem, nifedipin, nitrendipin, verapamil, felodipin, amlodipin),

- nekatera zdravila za zdravljenje okužbe z virusom HIV (antiretrovirusna zdravila): zaviralci proteaze HIV (kot so atazanavir, darunavir, indinavir, lopinavir, ritonavir), nenukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze (kot so efavirenz, nevirapin),
- nekatera zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje mikrobnih okužb (kot so telitromicin, rifampicin, dapson),
- zdravila, ki vam pomagajo zaspati: benzodiazepini (kot so midazolam, triazolam, diazepam, alprazolam, zaleplon, zolpidem),
- zdravila, ki se uporabljajo za preprečevanje/zdravljenje epileptičnih napadov: barbiturati (kot je fenobarbital), karbamazepin ali fenitoin,
- zdravila, ki se uporabljajo po presaditvi organov in pri avtoimunih boleznih (kot sta ciklosporin, takrolimus),
- spolni hormoni, vključno s tistimi v hormonskih kontraceptivih (kot so gestoden, progesteron, estradiol, testosteron),
- glukokortikoidi (kot sta hidrokortizon, deksametazon),
- omeprazol (uporablja se za zdravljenje bolezni, povezanih z nastajanjem želodčne kisline),
- paracetamol (uporablja se za lajšanje bolečine in zbijanje visoke telesne temperature),
- dekstrometorfan (uporablja se za zdravljenje kašlja),
- teofilin (uporablja se za izboljšanje pretoka zraka v bronhijih),
- nefazodon (uporablja se za zdravljenje depresije),
- aprepitant (uporablja se za zdravljenje slabosti),
- nekateri plini (kot so enfluran, halotan in izofluran), ki se uporabljajo za splošno anestezijo.

Zdravilo Eurartesim skupaj s hrano in pijačo

Zdravilo Eurartesim tablete vzemite samo z vodo.

Zdravila Eurartesim ne smete jemati s sokom grenivke zaradi možnega medsebojnega delovanja.

Nosečnost in dojenje

Obvestite zdravnika, če ste v 1. trimesečju nosečnosti, menite, da bi lahko bili noseči, načrtujete zanositev ali dojite. Na podlagi podatkov pri živalih se sumi, da zdravilo Eurartesim škoduje nerojenemu otroku, če se uporablja v prvih treh mesecih nosečnosti. Zato se zdravila Eurartesim ne sme uporabljati v 1. trimesečju nosečnosti, če vam zdravnik lahko predpiše drugo zdravilo. Obvestite zdravnika, če v enem mesecu od jemanja zdravila Eurartesim ugotovite, da ste noseči. Izpostavljenost nosečnic zdravilu v 2. in 3. trimesečju nosečnosti ni bila povezana s škodljivimi vplivi na otroka. Zdravilo Eurartesim se sme uporabljati v 2. in 3. trimesečju nosečnosti, če je za nosečnico primernejše od drugih kombiniranih zdravljenj na osnovi artemizininina (ali sulfadoksina/pirimetamina), s katerimi je več izkušenj.

Med jemanjem tega zdravila ne smete dojiti, ker zdravilo lahko prehaja z mlekom v vašega otroka.

Če jemljete folate kot dopolnilno zdravljenje za preprečevanje morebitnih okvar nevralne cevi, lahko s tem nadaljujete med jemanjem zdravila Eurartesim.

Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete katero koli zdravilo med nosečnostjo ali dojenjem.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Med jemanjem zdravila Eurartesim lahko vozite in upravljate stroje, potem ko ste že okrevali po bolezni.

3. Kako jemati zdravilo Eurartesim

Pri jemanju zdravila Eurartesim natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Vi ali vaš otrok vzemite to zdravilo na prazen želodec. Vsak odmerek vzemite (vi ali vaš otrok) vsaj 3 ure po zadnjem vnosu hrane, nato pa hrane ne smete uživati 3 ure po vsakem odmerku zdravila Eurartesim. Vi ali vaš otrok lahko kadar koli pijete vodo.

Pri težavah s požiranjem tablet jih lahko zdrobite in zmešate z vodo; mešanico je treba spiti takoj.

Zdravljenje z zdravilom Eurartesim traja tri zaporedne dni. Vzemite en odmerek na dan. Poskusite vzeti odmerek vsak dan ob približno istem času.

Dnevni odmerek je odvisen od **telesne mase** bolnika. Vaš zdravnik bi moral predpisati odmerek, ki je ustrezen za vašo ali otrokovo telesno maso, kot sledi.

Telesna masa (kg)	Dnevni odmerek (mg)	Skupno število tablet na zdravljenje
5 do manj kot 7	Polovica 160 mg/20 mg tablete na dan	1,5 tablete
7 do manj kot 13	Ena 160 mg/20 mg tableta na dan	3 tablete
13 do manj kot 24	Ena 320 mg/40 mg tableta na dan	3 tablete
24 do manj kot 36	Dve 320 mg/40 mg tableti na dan	6 tablet
36 do manj kot 75	Tri 320 mg/40 mg tablete na dan	9 tablet
več kot 75	Štiri 320 mg/40 mg tablete na dan	12 tablet

Bruhanje po jemanju tega zdravila

Če se to zgodi:

- 30 minut po uporabi zdravila Eurartesim, je treba ponovno vzeti ves odmerek;
- 31–60 minut po uporabi, je treba ponovno vzeti polovico odmerka.

Če vi ali vaš otrok izbruhate tudi drugi odmerek, ne vzemite še enega ali otroku ne dajte še enega. Urgentno se posvetujte z zdravnikom, da dobite drugo zdravilo za malarijo.

Jemanje zdravila pri ponovitvi okužbe z malarijo

- Če vi ali vaš otrok dobite ponovni napad malarije, lahko jemljete ponoven cikel zdravila Eurartesim v roku enega leta, če zdravnik meni, da je to ustrezno zdravljenje. Vi ali vaš otrok ne smete prejeti več kot dveh ciklov zdravljenja v enem letu. V tem primeru se pogovorite z zdravnikom. Vi ali vaš otrok ne smete prejeti drugega cikla zdravljenja z zdravilom Eurartesim v roku 2 mesecev od prvega zdravljenja.
- Če se vi ali vaš otrok okužite več kot dvakrat v letu, bo vaš zdravnik predpisal drugo zdravljenje.

Če ste vi ali vaš otrok vzeli večji odmerek zdravila Eurartesim tablete, kot bi smeli

Če vi ali vaš otrok vzamete večji odmerek od priporočenega, to povejte zdravniku. Vaš zdravnik lahko predlaga poseben nadzor za vas ali vašega otroka, saj imajo lahko odmerki, višji od priporočenih, hud neželen učinek na srce (glejte tudi poglavje 4).

Če ste vi ali vaš otrok pozabili vzeti zdravilo Eurartesim

Če ste vi ali vaš otrok pozabili vzeti drugi odmerek zdravila Eurartesim ob pravem času, ga vzemite takoj, ko se spomnite. Nato vzemite tretji (zadnji) odmerek približno 24 ur po drugem odmerku. Če ste vi ali vaš otrok pozabili vzeti tretji (zadnji) odmerek ob pravem času, ga vzemite takoj, ko se spomnite. Nikoli ne vzemite več kot enega odmerka na isti dan, da bi nadomestili izpuščeni odmerek.

Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

Če ste vi ali vaš otrok prenehali jemati zdravilo Eurartesim

Za učinkovitost tega zdravila morate vi ali vaš otrok tablete jemati skladno z navodili in izpeljati 3-dnevni cikel zdravljenja. Če vi ali vaš otrok tega niste sposobni, se pogovorite z zdravnikom ali farmacevtom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Večina neželenih učinkov ni resnih in običajno izginejo po nekaj dneh ali tednih zdravljenja.

Težave s srcem

Težave s srcem, imenovane podaljšanje intervala QT, se lahko pojavijo pri jemanju zdravila Eurartesim in še nekaj dni po zadnjem odmerku. To lahko povzroči življenjsko nevarno nenormalnost srčnega ritma. Druge motnje srčnega ritma s simptomoma, kot sta hiter srčni utrip (tahikardija) in močan srčni utrip, ki je lahko zelo hiter ali nereden (palpitacije), so ugotovili pri odraslih in otrocih. Ti neželeni učinki so pogosti (pojavijo se lahko pri 1 od 10 bolnikov).

Nadalje so ugotovili pri odraslih nereden (sinusne aritmije) ali upočasnen srčni utrip (bradikardija). Ti neželeni učinki so občasni (pojavijo se lahko pri 1 od 100 bolnikov).

Če opazite kakršno koli spremembo v svojem ali otrokovem srčnem ritmu ali če imate vi ali vaš otrok simptome (kot so palpitacije ali nepravilen srčni utrip), se obrnite na zdravnika, takoj ko je to mogoče in še preden morate vi ali vaš otrok vzeti naslednji odmerek.

Zdravnik lahko naredi električni posnetek delovanja srca (elektrokardiogram, EKG) med vašim zdravljenjem ali zdravljenjem vašega otroka in po zadnjem odmerku. Zdravnik vam bo povedal, kdaj bo napravil posnetek.

Težave z rdečimi krvničkami

Včasih se lahko po zdravljenju malarije pojavi težava z vašimi rdečimi krvnimi celicami, imenovana hemolitična anemija. Ta težava je lahko zakasnjena in se pojavi do en mesec po uporabi zdravila Eurartesim (zakasnjena hemolitična anemija). V večini primerov anemija izzveni brez posebnega zdravljenja, včasih pa v hudih primerih utegne biti potrebna transfuzija krvi. Zdravnik bo opravil redne preiskave krvi. Če bo posumil, da vaš imunski sistem povzroča pomanjkanje rdečih krvničk (avtoimuna hemolitična anemija), bodo te preiskave lahko vključevale direktni antiglobulinski test, s katerim bo zdravnik ugotovil, ali je potrebno zdravljenje, npr. s kortikosteroidi. Pogostnost teh neželenih učinkov je neznana (ni je mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). Takoj obvestite zdravnika, če se po zdravljenju z zdravilom Eurartesim pri vas ali vašem otroku pojavijo eden ali več od naslednjih simptomov: bleda koža, splošna oslabeledost, glavobol, kratka sapa in hitro bitje srca (še posebej pri telesni aktivnosti), zmedenost, omotičnost ali temen urin.

Drugi neželeni učinki pri odraslih

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

anemija, glavobol, zvišana telesna temperatura, splošna oslabeledost.

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

gripa, okužbe dihal, slab apetit ali izguba apetita, omotičnost, konvulzije (napadi), kašelj, bruhanje, bolečina v trebuhu, driska, navzea, vnetje ali povečanje jeter, poškodba jetrnih celic, nenormalni testi delovanja jeter, srbenje, bolečina v mišicah ali sklepih.

Drugi neželeni učinki pri otrocih

Zelo pogosti (pojaviijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):
gripa, kašelj, zvišana telesna temperatura.

Pogosti (pojaviijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):
okužba dihal, okužba ušesa, anemija, nenormalnosti različnih vrst krvnih celic (bele krvne celice ali trombociti), slab apetit ali izguba apetita, okužba očesa, bolečina v trebuhu, bruhanje, driska, vnetje kože, izpuščaj, splošna oslabelost.

Občasni (pojaviijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):
nenormalnosti rdečih krvnih celic, čezmerno število trombocitov, povečanje nekaterih organov (kot sta jetra ali vranica), otekle bezgavke, konvulzije (napadi), glavobol, nenormalni srčni zvoki (ki jih zdravnik sliši s stetoskopom), krvavitve iz nosu, nahod, navzea, vnetje ust, vnetje ali povečanje jeter, zlatenica, nenormalni krvni testi delovanja jeter, srbenje kože in vnetje, bolečina v sklepih.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Eurartesim

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite, da je pretisni omot odprt.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Eurartesim

Učinkovini sta piperakin tetrafosfat in arteminol.

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 160 mg piperakin tetrafosfata (v obliki tetrahidrata) in 20 mg artemimola.

Druge sestavine zdravila (pomožne snovi) so:

jedro tablete: predgeliran škrob, dekstrin, hipromeloza (E464), premrežen natrijev karmelozat, magnezijev stearat (E572);

filmska obloga: hipromeloza, titanov dioksid (E171), makrogol 400.

Izgled zdravila Eurartesim in vsebina pakiranja

Zdravilo Eurartesim so bele filmsko obložene tablete z vtisom in razdelilno zarezo na sredini.

Tablete 160 mg/20 mg imajo na eni strani črki „S“ in „T“ in so na voljo v pretisnih omotih s 3 tabletami.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Alfasigma Sp.A.
Via Ragazzi del '99, n. 5
40133 Bologna
Italija

Tel.: +39 051 6489602
Faks: +39 051 388689
E-pošta: regulatorycorporate@alfasigma.com

Izdelovalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

Luxembourg/Luxemburg

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

Nederland

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

España

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

France

Alfasigma France
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

Deutschland

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

Portugal

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

Κύπρος

ISANGEN PHARMA CYPRUS LTD

Τηλ: +357 24-638833,

info@isangenpharma.com.cy

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

Alfasigma S.p.A.

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

Тел/Tel/Tlf/Sími/Puh: +39 051 6489602

regulatorycorporate@alfasigma.com

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne meseca LLLL

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

Navodilo za uporabo

Eurartesim 320 mg/40 mg filmsko obložene tablete piperakin tetrafosfat/artenimol

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo:

1. Kaj je zdravilo Eurartesim in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vi ali vaš otrok vzeli zdravilo Eurartesim
3. Kako jemati zdravilo Eurartesim
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Eurartesim
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Eurartesim in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Eurartesim vsebuje zdravilni učinkovini piperakin tetrafosfat in artenimol. Uporablja se za zdravljenje nezapletene malarije, ko je peroralno dajanje zdravila ustrezno.

Malarijo povzroča okužba s parazitom, imenovanim plazmodij, ki se prenaša s pikom okuženega komarja. Obstajajo različne vrste parazita plazmodij. Zdravilo Eurartesim ubije parazita *Plasmodium falciparum*.

Zdravilo lahko jemljejo odrasli, mladostniki, otroci in dojenčki, stari več kot 6 mesecev, s telesno maso 5 kilogramov ali več.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vi ali vaš otrok vzeli zdravilo Eurartesim

Ne jemljite zdravila Eurartesim:

- če ste vi ali vaš otrok alergični na zdravilni učinkovini piperakin tetrafosfat ali artenimol ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če imate vi ali vaš otrok hudo vrsto okužbe z malarijo, ki je prizadela dele telesa, kot so možgani, pljuča ali ledvice;
- če imate vi ali vaš otrok stanja srca, kot so spremembe srčnega ritma ali hitrost utripa ali srčno bolezen;
- če veste, da je kateri koli član vaše družine (starši, stari starši, bratje ali sestre) umrl nenadne smrti zaradi težav s srcem ali je bil rojen s srčnimi težavami;
- če imate vi ali vaš otrok težave zaradi spremenjenih ravni soli v telesu (neravnovesja elektrolitov);
- če vi ali vaš otrok jemljete zdravila, ki vplivajo na srčni ritem, kot so
 - kinidin, dizopiramid, prokainamid, amiodaron, dofetilid, ibutilid, hidrokinidin ali sotalol;
 - zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje depresije, na primer amitriptilin, fluoksetin ali sertralin;

- zdravila, ki se uporabljajo duševnih težav, kot so fenotiazini, sertindol, sultoprid, klorpromazin, haloperidol, mezoridazin, pimoziid ali tioridazin;
 - zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje okužb. Ta vključujejo nekatere vrste zdravil, s katerimi se zdravijo bakterijske okužbe (makrolidi [kot sta eritromicin ali klaritromicin] in fluorokinoloni [kot sta moksifloksacin in sparfloksacin]) ali glivične okužbe (vključno s flukonazolom in imidazolom) ter pentamidin (uporablja se za zdravljenje nekaterih vrst pljučnice) in sakvinavir (za zdravljenje okužbe z virusom HIV);
 - antihistaminiki, ki se uporabljajo za zdravljenje alergij ali vnetij, kot so terfenadin, astemizol ali mizolastin;
 - nekatera zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje težav z želodcem, kot so cisaprid, domperidon ali droperidol;
 - druga zdravila, kot so vinka alkaloidi in arzenov trioksid (uporabljajo se za zdravljenje nekaterih vrst raka), bepridil (uporablja se za zdravljenje angine), difemanil (uporablja se za zdravljenje trebušnih motenj), levometadil in metadon (uporabljata se za zdravljenje odvisnosti od mamil) in probukol (uporablja se za zdravljenje visokih ravni holesterola v krvi).
- če ste se vi ali vaš otrok pred kratkim (na primer približno v roku enega meseca) zdravili zaradi malarije z določenimi zdravili ali jemali zdravila za preprečevanje malarije. Ta zdravila vključujejo: meflokin, halofantrin, lumefantrin, klorokin ali kinin.

Če kar koli od zgoraj navedenega velja za vas ali vašega otroka ali če ste negotovi, obvestite zdravnika ali farmacevta, preden vzamete ali daste otroku zdravilo Eurartesim.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Eurartesim se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, če:

- imate vi ali vaš otrok težave z jetri ali ledvicami;
- imate vi ali vaš otrok okužbo z malarijo, ki jo povzroča drugi parazit, ne *Plasmodium falciparum*;
- jemljete vi ali vaš otrok druga zdravila za zdravljenje malarije (razen zgoraj omenjenih);
- ste v 1. trimesečju nosečnosti ali dojite (glejte spodaj);
- ste ženska, starejša oseba (nad 65 let) oziroma če bruhate;
- jemlje vi ali vaš otrok določena zdravila, ki bi lahko povzročila presnovno medsebojno delovanje. Primeri so navedeni v poglavju „Druga zdravila in zdravilo Eurartesim“;
- če se po zdravljenju z zdravilom Eurartesim okužba z malarijo ponovno pojavi ali ne pozdravi, vam bo zdravnik morda predpisal drugo zdravilo.

Če niste prepričani, ali kar koli od zgoraj navedenega velja za vas, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Posvetujte se z zdravnikom, če se pojavijo naslednji simptomi hudih neželenih učinkov, specifični za zdravljenje: bleda koža, splošna oslabelost, glavobol, zasoplost in pospešen srčni utrip, zlasti pri telesnem naporu, zmedenost, omotičnost ali temno obarvan urin (za podrobnosti glejte poglavje 4).

Otroci

Dojenčki, stari manj kot 6 mesecev ali težki manj kot 5 kg, ne smejo dobivati tega zdravila.

Druga zdravila in zdravilo Eurartesim

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če vi ali vaš otrok jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Nekatera zdravila lahko vplivajo na način delovanja zdravila Eurartesim in vaš zdravnik se bo morda odločil, da jemanje zdravila Eurartesim ni ustrezno ali da je treba vas ali vašega otroka dodatno pregledovati med jemanjem zdravil, ki bi lahko povzročila medsebojno delovanje. Primeri so naštetih spodaj (vendar obstaja še veliko drugih):

- nekatera zdravila za zdravljenje visokega holesterola v krvi (kot so atorvastatin, cerivastatin, lovastatin, simvastatin),
- zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje hipertenzije in težav s srcem (kot so diltiazem, nifedipin, nitrendipin, verapamil, felodipin, amlodipin),

- nekatera zdravila za zdravljenje okužbe z virusom HIV (antiretrovirusna zdravila): zaviralci proteaze HIV (kot so atazanavir, darunavir, indinavir, lopinavir, ritonavir), nenukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze (kot so efavirenz, nevirapin),
- nekatera zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje mikrobnih okužb (kot so telitromicin, rifampicin, dapson),
- zdravila, ki vam pomagajo zaspati: benzodiazepini (kot so midazolam, triazolam, diazepam, alprazolam, zaleplon, zolpidem),
- zdravila, ki se uporabljajo za preprečevanje/zdravljenje epileptičnih napadov: barbiturati (kot je fenobarbital), karbamazepin ali fenitoin,
- zdravila, ki se uporabljajo po presaditvi organov in pri avtoimunih boleznih (kot sta ciklosporin, takrolimus),
- spolni hormoni, vključno s tistimi v hormonskih kontraceptivih (kot so gestoden, progesteron, estradiol, testosteron),
- glukokortikoidi (kot sta hidrokortizon, deksametazon),
- omeprazol (uporablja se za zdravljenje bolezni, povezanih z nastajanjem želodčne kisline),
- paracetamol (uporablja se za lajšanje bolečine in zbijanje visoke telesne temperature),
- dekstrometorfan (uporablja se za zdravljenje kašlja),
- teofilin (uporablja se za izboljšanje pretoka zraka v bronhijih),
- nefazodon (uporablja se za zdravljenje depresije),
- aprepitant (uporablja se za zdravljenje slabosti),
- nekateri plini (kot so enfluran, halotan in izofluran), ki se uporabljajo za splošno anestezijo.

Zdravilo Eurartesim skupaj s hrano in pijačo

Zdravilo Eurartesim tablete vzemite samo z vodo.

Zdravila Eurartesim ne smete jemati s sokom grenivke zaradi možnega medsebojnega delovanja.

Nosečnost in dojenje

Obvestite zdravnika, če ste v 1. trimesečju nosečnosti, menite, da bi lahko bili noseči, načrtujete zanositev ali dojite. Na podlagi podatkov pri živalih se sumi, da zdravilo Eurartesim škoduje nerojenemu otroku, če se uporablja v prvih treh mesecih nosečnosti. Zato se zdravila Eurartesim ne sme uporabljati v 1. trimesečju nosečnosti, če vam zdravnik lahko predpiše drugo zdravilo. Obvestite zdravnika, če v enem mesecu od jemanja zdravila Eurartesim ugotovite, da ste noseči. Izpostavljenost nosečnic zdravilu v 2. in 3. trimesečju nosečnosti ni bila povezana s škodljivimi vplivi na otroka. Zdravilo Eurartesim se sme uporabljati v 2. in 3. trimesečju nosečnosti, če je za nosečnico primernejše od drugih kombiniranih zdravljenj na osnovi artemizininina (ali sulfadoksina/pirimetamina), s katerimi je več izkušenj.

Med jemanjem tega zdravila ne smete dojiti, ker zdravilo lahko prehaja z mlekom v vašega otroka.

Če jemljete folate kot dopolnilno zdravljenje za preprečevanje morebitnih okvar nevralne cevi, lahko s tem nadaljujete med jemanjem zdravila Eurartesim.

Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete katero koli zdravilo med nosečnostjo ali dojenjem.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Med jemanjem zdravila Eurartesim lahko vozite in upravljate stroje, potem ko ste že okrevali po bolezni.

3. Kako jemati zdravilo Eurartesim

Pri jemanju zdravila Eurartesim natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Vi ali vaš otrok vzemite to zdravilo na prazen želodec. Vsak odmerek vzemite (vi ali vaš otrok) vsaj 3 ure po zadnjem vnosu hrane, nato pa hrane ne smete uživati 3 ure po vsakem odmerku zdravila Eurartesim. Vi ali vaš otrok lahko kadar koli pijete vodo.

Pri težavah s požiranjem tablet jih lahko zdrobite in zmešate z vodo; mešanico je treba spiti takoj.

Zdravljenje z zdravilom Eurartesim traja tri zaporedne dni. Vzemite en odmerek na dan. Poskusite vzeti odmerek vsak dan ob približno istem času.

Dnevni odmerek je odvisen od **telesne mase** bolnika. Vaš zdravnik bi moral predpisati odmerek, ki je ustrezen za vašo ali otrokovo telesno maso, kot sledi.

Telesna masa (kg)	Dnevni odmerek (mg)	Skupno število tablet na zdravljenje
5 do manj kot 7	Polovica 160 mg/20 mg tablete na dan	1,5 tablete
7 do manj kot 13	Ena 160 mg/20 mg tableta na dan	3 tablete
13 do manj kot 24	Ena 320 mg/40 mg tableta na dan	3 tablete
24 do manj kot 36	Dve 320 mg/40 mg tableti na dan	6 tablet
36 do manj kot 75	Tri 320 mg/40 mg tablete na dan	9 tablet
več kot 75	Štiri 320 mg/40 mg tablete na dan	12 tablet

Bruhanje po jemanju tega zdravila

Če se to zgodi:

- 30 minut po uporabi zdravila Eurartesim, je treba ponovno vzeti ves odmerek;
- 31–60 minut po uporabi, je treba ponovno vzeti polovico odmerka.

Če vi ali vaš otrok izbruhate tudi drugi odmerek, ne vzemite še enega ali otroku ne dajte še enega. Urgentno se posvetujte z zdravnikom, da dobite drugo zdravilo za malarijo.

Jemanje zdravila pri ponovitvi okužbe z malarijo

- Če vi ali vaš otrok dobite ponovni napad malarije, lahko jemljete ponoven cikel zdravila Eurartesim v roku enega leta, če zdravnik meni, da je to ustrezno zdravljenje. Vi ali vaš otrok ne smete prejeti več kot dveh ciklov zdravljenja v enem letu. V tem primeru se pogovorite z zdravnikom. Vi ali vaš otrok ne smete prejeti drugega cikla zdravljenja z zdravilom Eurartesim v roku 2 mesecev od prvega zdravljenja.
- Če se vi ali vaš otrok okužite več kot dvakrat v letu, bo vaš zdravnik predpisal drugo zdravljenje.

Če ste vi ali vaš otrok vzeli večji odmerek zdravila Eurartesim tablete, kot bi smeli

Če vi ali vaš otrok vzamete večji odmerek od priporočenega, to povejte zdravniku. Vaš zdravnik lahko predlaga poseben nadzor za vas ali vašega otroka, saj imajo lahko odmerki, višji od priporočenih, hud neželen učinek na srce (glejte tudi poglavje 4).

Če ste vi ali vaš otrok pozabili vzeti zdravilo Eurartesim

Če ste vi ali vaš otrok pozabili vzeti drugi odmerek zdravila Eurartesim ob pravem času, ga vzemite takoj, ko se spomnite. Nato vzemite tretji (zadnji) odmerek približno 24 ur po drugem odmerku. Če ste vi ali vaš otrok pozabili vzeti tretji (zadnji) odmerek ob pravem času, ga vzemite takoj, ko se spomnite. Nikoli ne vzemite več kot enega odmerka na isti dan, da bi nadomestili izpušeni odmerek.

Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

Če ste vi ali vaš otrok prenehali jemati zdravilo Eurartesim

Za učinkovitost tega zdravila morate vi ali vaš otrok tablete jemati skladno z navodili in izpeljati 3-dnevni cikel zdravljenja. Če vi ali vaš otrok tega niste sposobni, se pogovorite z zdravnikom ali farmacevtom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Večina neželenih učinkov ni resnih in običajno izginejo po nekaj dneh ali tednih zdravljenja.

Težave s srcem

Težave s srcem, imenovane podaljšanje intervala QT, se lahko pojavijo pri jemanju zdravila Eurartesim in še nekaj dni po zadnjem odmerku. To lahko povzroči življenjsko nevarno nenormalnost srčnega ritma. Druge motnje srčnega ritma s simptomoma, kot sta hiter srčni utrip (tahikardija) in močan srčni utrip, ki je lahko zelo hiter ali nereden (palpitacije), so ugotovili pri odraslih in otrocih. Ti neželeni učinki so pogosti (pojavijo se lahko pri 1 od 10 bolnikov). Nadalje so ugotovili pri odraslih nereden (sinusne aritmije) ali upočasnen srčni utrip (bradikardija). Ti neželeni učinki so občasni (pojavijo se lahko pri 1 od 100 bolnikov).

Če opazite kakršno koli spremembo v svojem ali otrokovem srčnem ritmu ali če imate vi ali vaš otrok simptome (kot so palpitacije ali nepravilen srčni utrip), se obrnite na zdravnika, takoj ko je to mogoče in še preden morate vi ali vaš otrok vzeti naslednji odmerek.

Zdravnik lahko naredi električni posnetek delovanja srca (elektrokardiogram, EKG) med vašim zdravljenjem ali zdravljenjem vašega otroka in po zadnjem odmerku. Zdravnik vam bo povedal, kdaj bo napravil posnetek.

Težave z rdečimi krvničkami

Včasih se lahko po zdravljenju malarije pojavi težava z vašimi rdečimi krvnimi celicami, imenovana hemolitična anemija. Ta težava je lahko zakasnjena in se pojavi do en mesec po uporabi zdravila Eurartesim (zakasnjena hemolitična anemija). V večini primerov anemija izzveni brez posebnega zdravljenja, včasih pa v hudih primerih utegne biti potrebna transfuzija krvi. Zdravnik bo opravil redne preiskave krvi. Če bo posumil, da vaš imunski sistem povzroča pomanjkanje rdečih krvničk (avtoimuna hemolitična anemija), bodo te preiskave lahko vključevale direktni antiglobulinski test, s katerim bo zdravnik ugotovil, ali je potrebno zdravljenje, npr. s kortikosteroidi. Pogostnost teh neželenih učinkov je neznana (ni je mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). Takoj obvestite zdravnika, če se po zdravljenju z zdravilom Eurartesim pri vas ali vašem otroku pojavijo eden ali več od naslednjih simptomov: bleda koža, splošna oslabeledost, glavobol, kratka sapa in hitro bitje srca (še posebej pri telesni aktivnosti), zmedenost, omotičnost ali temen urin.

Drugi neželeni učinki pri odraslih

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

anemija, glavobol, zvišana telesna temperatura, splošna oslabeledost.

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

gripa, okužbe dihal, slab apetit ali izguba apetita, omotičnost, konvulzije (napadi), kašelj, bruhanje, bolečina v trebuhu, driska, navzea, vnetje ali povečanje jeter, poškodba jetrnih celic, nenormalni testi delovanja jeter, srbenje, bolečina v mišicah ali sklepih.

Drugi neželeni učinki pri otrocih

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):
gripa, kašelj, zvišana telesna temperatura.

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):
okužba dihal, okužba ušesa, anemija, nenormalnosti različnih vrst krvnih celic (bele krvne celice ali trombociti), slab apetit ali izguba apetita, okužba očesa, bolečina v trebuhu, bruhanje, driska, vnetje kože, izpuščaj, splošna oslabelost.

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):
nenormalnosti rdečih krvnih celic, čezmerno število trombocitov, povečanje nekaterih organov (kot sta jetra ali vranica), otekle bezgavke, konvulzije (napadi), glavobol, nenormalni srčni zvoki (ki jih zdravnik sliši s stetoskopom), krvavitve iz nosu, nahod, navzea, vnetje ust, vnetje ali povečanje jeter, zlatenica, nenormalni krvni testi delovanja jeter, srbenje kože in vnetje, bolečina v sklepih.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Eurartesim

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite, da je pretisni omot odprt.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Eurartesim

Učinkovini sta piperakin tetrafosfat in artenimol.

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 320 mg piperakin tetrafosfata (v obliki tetrahidrata) in 40 mg artenimola.

Druge sestavine zdravila (pomožne snovi) so:

jedro tablete: predgeliran škrob, dekstrin, hipromeloza (E464), premrežen natrijev karmelozat, magnezijev stearat (E572);

filmska obloga: hipromeloza, titanov dioksid (E171), makrogol 400.

Izgled zdravila Eurartesim in vsebina pakiranja

Zdravilo Eurartesim so bele filmsko obložene tablete z vtisom in razdelilno zarezo na sredini.

Tablete 320 mg/40 mg imajo na eni strani dve črki „σ“ in so na voljo v pretisnih omotih s 3, 6, 9, 12, 270 ali 300 tabletami.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Tel.: +39 051 6489602
Faks: +39 051 388689
E-pošta: regulatorycorporate@alfasigma.com

Izdelovalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

Luxembourg/Luxemburg

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

Nederland

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

Deutschland

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

España

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

Portugal

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

France

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

Ελλάδα

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

Italy

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

Κύπρος

ISANGEN PHARMA CYPRUS LTD
Τηλ: +357 24-638833,
info@isangenpharma.com.cy

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

Alfasigma S.p.A.

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

Тел/Tel/Tlf/Sími/Puh:

+39 051 6489602

regulatorycorporate@alfasigma.com

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne meseca LLLL

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA IV

ZNANSTVENI ZAKLJUČKI IN PODLAGA ZA SPREMEMBO POGOJEV DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Znanstveni zaključki

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni rednih posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za artenimol / piperakin tetrafosfat je Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) sprejel naslednje znanstvene zaključke:

Glede na razpoložljive podatke o hepatocelularni poškodbi iz spontanih poročil pri odraslih, ki v nekaterih primerih vključujejo tesno časovno povezavo, delno ali popolno izzvenenje neželenega učinka po ukinitvi zdravila, odbor PRAC meni, da je vzročna povezava med artenimolom / piperakin tetrafosfatom in hepatocelularno poškodbo vsaj razumna možnost. Odbor PRAC je sprejel sklep, da je treba informacije o zdravilu za zdravila, ki vsebujejo artenimol / piperakin tetrafosfat, ustrezno spremeniti.

Odbor CHMP se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

Podlaga za spremembe pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za artenimol / piperakin tetrafosfat odbor CHMP meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravil(-a), ki vsebuje(-jo) artenimol / piperakin tetrafosfat, nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Odbor CHMP zato priporoča spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom.