

## **ANEXA I**

### **REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Eurartesim 160 mg/20 mg comprimate filmate.

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține tetrafosfat de piperachină (sub formă de tetrahidrat; PQP) 160 mg și artenimol 20 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat).

Comprimat filmat biconvex, alungit, de culoare albă (dimensiuni 11,5 x 5,5 mm/grosime 4,4 mm), prevăzut cu o linie mediană și marcat cu literele „S” și „T” pe una din părți.

Comprimatul poate fi divizat în doze egale.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Eurartesim este indicat pentru tratamentul malariei cu *Plasmodium falciparum*, necomplicate, la adulți, adolescenți, copii și sugari cu vârsta de cel puțin 6 luni și greutate de cel puțin 5 kg.

Trebuie luate în considerare ghidurile oficiale privind utilizarea corespunzătoare a medicamentelor antimalarice, inclusiv informațiile cu privire la prevalența rezistenței la artenimol/piperachină în regiunea geografică în care a fost dobândită infecția (vezi pct. 4.4).

### 4.2 Doze și mod de administrare

#### Doze

Doza de Eurartesim trebuie administrată timp de trei zile consecutive, pentru un număr total de trei doze, administrate la aceeași oră, în fiecare zi.

Dozele trebuie stabilite în funcție de greutatea corporală, după cum este prezentat în tabelul de mai jos.

Greutatea corporală (kg)	Doza zilnică (mg)		Concentrația comprimatului și numărul de comprimate per doză
	PQP	Artenimol	
între 5 și < 7	80	10	½ comprimat a 160 mg / 20 mg
între 7 și < 13	160	20	1 comprimat a 160 mg / 20 mg
între 13 și < 24	320	40	1 comprimat a 320 mg / 40 mg
între 24 și < 36	640	80	2 comprimate a 320 mg / 40 mg
între 36 și < 75	960	120	3 comprimate a 320 mg / 40 mg
> 75*	1280	160	4 comprimate a 320 mg / 40 mg

\* vezi pct. 5.1.

Dacă un pacient prezintă vărsături în interval de 30 de minute după administrarea Eurartesim, întreaga doză trebuie readministrată; dacă pacientul prezintă vărsături în interval de 30 - 60 de minute, trebuie readministrată o jumătate de doză. Repetarea dozei de Eurartesim nu trebuie efectuată mai mult decât

o singură dată. Dacă pacientul prezintă vărsături după readministrarea celei de a doua doze, trebuie utilizat un tratament antimalaric alternativ.

Dacă este omisă o doză, aceasta trebuie administrată de îndată ce pacientul își amintește iar ulterior trebuie continuată schema terapeutică recomandată până la terminarea întregului ciclu de tratament.

Nu există date privind un al doilea ciclu de tratament.

Nu se pot administra mai mult de două cicluri de tratament cu Eurartesim în decurs de 12 luni (vezi pct. 4.4 și 5.3).

Un al doilea ciclu de tratament cu Eurartesim nu trebuie administrat în decurs de două luni după primul ciclu de tratament, din cauza timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare lung al piperachinei (vezi pct. 4.4 și 5.2).

### Grupe speciale de pacienți

#### *Vârstnici*

Studiile clinice cu Eurartesim comprimate nu au inclus pacienți cu vârsta de 65 de ani și peste, prin urmare nu se pot face recomandări privind doza. Luând în considerare posibilitatea scăderii funcției hepatice și funcției renale, asociate cu vârsta, precum și a tulburărilor cardiace (vezi pct. 4.3 și 4.4), se impune prudență când se administrează medicamentul la vârstnici.

#### *Insuficiență hepatică și insuficiență renală*

Eurartesim nu a fost evaluat la subiecți cu insuficiență renală sau insuficiență hepatică de intensitate moderată sau severă. Prin urmare, se recomandă prudență când se administrează Eurartesim la acești pacienți (vezi pct. 4.4).

#### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea Eurartesim la sugari cu vârsta sub 6 luni și greutate sub 5 kg nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date pentru aceste subgrupe de copii.

### Mod de administrare

Eurartesim trebuie administrat oral, cu apă, fără alimente.

Fiecare doză trebuie administrată la cel puțin 3 ore după ultima masă.

Nu trebuie consumate alimente în decurs de 3 ore după administrarea fiecărei doze.

Pentru pacienții care nu pot înghiți comprimate, cum sunt sugarii și copiii mici, Eurartesim poate fi zdrobit și amestecat cu apă. Amestecul trebuie utilizat imediat după preparare.

### **4.3 Contraindicații**

- Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Malarie severă, conform definiției OMS.
- Antecedente familiale de moarte subită sau interval QTc prelungit congenital.
- Diagnostic de interval QTc prelungit congenital sau orice afecțiuni clinice despre care se cunoaște faptul că prelungesc intervalul QTc.
- Antecedente de aritmii cardiace simptomatice sau bradicardie relevantă din punct de vedere clinic.
- Orice afecțiuni cardiace care predispun la aritmii, cum sunt hipertensiune arterială severă, hipertrofie ventriculară stângă (incluzând cardiomiopatie hipertrofică) sau insuficiență cardiacă congestivă asociată cu scăderea fracției de ejeție a ventriculului stâng.
- Tulburări electrolitice, în special hipokaliemie, hipocalcemie sau hipomagneziemie.

- Administrarea de medicamente despre care se cunoaște faptul că prelungesc intervalul QTc. Acestea includ (fără a fi limitate la acestea):
  - Antiaritmice (de exemplu amiodaronă, disopiramidă, dofetilidă, ibutilidă, procainamidă, chinidină, hidrochinidină, sotalol).
  - Neuroleptice (de exemplu fenotiazine, sertindol, sultopridă, clorpromazină, haloperidol, mesoridazină, pimozidă sau tioridazină), medicamente antidepresive.
  - Anumite medicamente antimicrobiene, incluzând medicamente din următoarele clase:
    - macrolide (de exemplu eritromicină, claritromicină)
    - fluorochinolone (de exemplu moxifloxacină, sparfloxacina)
    - medicamente antifungice imidazolice și triazolice
    - și, de asemenea, pentamidină și saquinavir.
  - Anumite antihistaminice nesedative (de exemplu terfenadină, astemizol, mizolastină)
  - Cisapridă, droperidol, domperidonă, bepridil, difemanil, probucol, levometadil, metadonă, alcaloizi de Vinca, trioxid de arsen.
- Tratatament recent cu medicamente despre care se cunoaște faptul că prelungesc intervalul QTc și care pot fi încă prezente în circulația sanguină în momentul începerii tratamentului cu Eurartesim (de exemplu meflochina, halofantrina, lumefantrina, clorochina, chinina și alte medicamente antimalarice), ținând cont de valoarea timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare al acestor medicamente.

#### 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Eurartesim nu trebuie utilizat în tratamentul malariei severe provocate de *Plasmodium falciparum* (vezi pct. 4.3) și, din cauza datelor insuficiente, nu trebuie utilizat în tratamentul malariei provocate de *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae* sau *Plasmodium ovale*.

Timpul de înjumătățire plasmatică lung al piperachinei (aproximativ 22 de zile) trebuie avut în vedere în cazul în care se începe tratamentul cu un alt medicament antimalaric, din cauza insuccesului terapeutic sau unei noi infecții malarice (vezi mai jos și, de asemenea, pct. 4.3 și 4.5).

Piperachina este un inhibitor slab al CYP3A4. Se recomandă prudență când se administrează Eurartesim concomitent cu medicamente care prezintă caracteristici variabile de inhibare, inducție sau competiție pentru izoenzimele CYP3A4, deoarece efectele terapeutice și/sau toxice ale anumitor medicamente pot fi influențate.

Piperachina este, de asemenea, un substrat al CYP3A4. S-a observat o creștere moderată a concentrațiilor plasmatice de piperachină (< 2 ori) la administrarea concomitentă cu inhibitori puternici ai CYP3A4, având drept rezultat o posibilă exacerbare a efectului asupra prelungirii intervalului QTc (vezi pct. 4.5).

Expunerea la piperachină poate fi de asemenea crescută la administrarea concomitentă cu inhibitori slabi sau moderați ai CYP3A4 (de exemplu contraceptive orale). Prin urmare, se recomandă precauție la administrarea concomitentă a Eurartesim cu orice inhibitor al CYP3A4 și trebuie avută în vedere monitorizarea ECG.

Din cauza lipsei datelor de farmacocinetică privind administrarea unor doze multiple de piperachină, administrarea oricăror inhibitori puternici ai CYP3A4 trebuie descurajată după inițierea tratamentului cu Eurartesim (după administrarea primei doze) (vezi pct. 4.5 și 5.2).

Eurartesim nu trebuie utilizat în timpul primului trimestru de sarcină în situațiile în care sunt disponibile alte medicamente antimalarice adecvate și eficiente (vezi pct. 4.6).

În absența datelor provenite din studiile de carcinogenitate și din cauza lipsei experienței clinice cu cicluri repetate de tratament la om, nu se pot recomanda mai mult de două cicluri de tratament cu Eurartesim pe o perioadă de 12 luni (vezi pct. 4.2 și 5.3).

#### Efecte asupra repolarizării cardiace

În studiile clinice cu Eurartesim s-a efectuat un număr limitat de ECG-uri în timpul tratamentului. Acestea au demonstrat prelungirea intervalului QTc, apărută mai frecvent și în măsură mai mare în cazul tratamentului cu Eurartesim față de tratamentul cu medicamente comparatoare (vezi pct. 5.1 pentru detalii privind medicamentele comparatoare). Analiza evenimentelor cardiace adverse în aceste studii clinice a arătat că acestea erau raportate mai frecvent la pacienții cărora li s-a administrat Eurartesim, față de cei cărora li s-au administrat medicamente antimalarice comparatoare (vezi pct. 4.8). Înainte de administrarea celei de-a treia doze de Eurartesim, în unul din cele două studii de fază III, la 3 din 767 de pacienți (0,4%) s-a raportat o valoare a QTcF > 500 ms, față de niciun pacient în grupul-martor.

Posibilitatea prelungirii intervalului QTc în cazul administrării Eurartesim a fost investigată la grupuri paralele de voluntari sănătoși, cărora li s-a administrat fiecare doză concomitent cu alimente cu conținut lipidic/caloric crescut (aproximativ 1000 kcal) sau scăzut (aproximativ 400 kcal), sau în condiții de repaus alimentar. Comparativ cu placebo, creșterile medii maxime ale QTcF (intervalul QT corectat conform formulei de corecție Fridericia) în Ziua 3 de administrare a dozei de Eurartesim au fost de 45,2 msec, 35,5 msec și 21,0 msec, în condițiile respective de dozaj. Prolungirea intervalului QTcF observată în condiții de repaus alimentar s-a menținut între 4 și 11 ore după ce s-a administrat ultima doză, în Ziua 3. Prolungirea medie a QTcF comparativ cu placebo a scăzut la 11,8 msec după 24 ore și la 7,5 msec după 48 ore. Niciun subiect sănătos cărora i s-a administrat doza de medicament în condiții de repaus alimentar nu a prezentat valori ale QTcF mai mari de 480 msec sau o creștere de peste 60 msec față de valoarea inițială. Numărul subiecților cu valori ale QTcF mai mari de 480 msec după administrarea dozei împreună cu alimente cu conținut lipidic scăzut a fost de 3 din 64, în timp ce 10 pacienți din 64 au avut valori peste acest prag după administrarea dozei împreună cu alimente cu conținut lipidic crescut. Niciun subiect nu a prezentat valori ale QTcF mai mari de 500 msec în orice alte condiții de dozaj.

În timpul tratamentului cu Eurartesim, o ECG trebuie efectuată cât mai curând posibil, iar monitorizarea ECG trebuie efectuată la pacienții care ar putea avea un risc mai mare de apariție a aritmiei în asociere cu prelungirea intervalului QTc (vezi mai jos).

În condiții clinice adecvate, trebuie luată în considerare efectuarea unei ECG la toți pacienții înaintea administrării ultimei dintre cele trei doze zilnice și la aproximativ 4-6 ore după utilizarea ultimei doze, deoarece riscul prelungirii intervalului QTc poate fi maxim pe parcursul acestei perioade (vezi pct. 5.2). Intervalele QTc care depășesc 500 ms sunt asociate cu un risc pronunțat de tahiaritmii ventriculare cu potențial de punere în pericol a vieții. Prin urmare, trebuie efectuată monitorizarea ECG în decursul următoarelor 24-48 de ore la pacienții care prezintă asemenea valori mari ale prelungirii intervalului QTc. Acestor pacienți nu trebuie să li se administreze o altă doză de Eurartesim și trebuie inițiat tratament antimalaric alternativ.

Comparativ cu bărbații adulți, femeile și pacienții vârstnici prezintă intervale QTc mai lungi. Prin urmare, este posibil ca aceștia să fie mai sensibili la efectele medicamentelor care prelungesc intervalul QTc, cum este Eurartesim, și de aceea se impune o prudență specială.

#### Anemie hemolitică întârziată

Anemia hemolitică întârziată a fost observată în interval de maximum o lună în urma utilizării tratamentului asociat pe bază de artesunat intravenos și artemisinină orală (ACT), inclusiv Eurartesim, uneori suficient de severe încât să necesite transfuzie. Factorii de risc pot include vârsta tânără (copii cu vârsta sub 5 ani) și tratamentul anterior cu artesunat intravenos.

Pacienții și îngrijitorii trebuie consiliați să fie vigilenți pentru a depista semnele și simptomele hemolizei posttratament, cum sunt paloare, icter, urină de culoare închisă, febră, fatigabilitate, dispnee, amețeli și confuzie.

În plus, deoarece un subgrup de pacienți cu anemie hemolitică întârziată după administrarea Eurartesim prezintă dovezi de anemie hemolitică autoimună, trebuie luat în considerare un test antiglobulinic direct pentru a determina dacă este necesară terapia, de exemplu cu corticosteroizi.

#### Copii și adolescenți

Se recomandă precauții speciale la copiii mici care prezintă vărsături, deoarece este posibil ca aceștia să dezvolte tulburări electrolitice. Acestea pot mări efectul Eurartesim de prelungire a intervalului QTc (vezi pct. 4.3).

#### Insuficiență hepatică și renală

Eurartesim nu a fost evaluat la pacienți cu insuficiență renală sau insuficiență hepatică moderată sau severă (vezi pct. 4.2). Deoarece este posibilă apariția unor concentrații plasmatice mari ale piperachinei, se recomandă prudență când se administrează Eurartesim la pacienți cu icter și/sau insuficiență renală sau insuficiență hepatică moderată sau severă precum și monitorizarea ECG și a potasiemiei.

#### Rezistența la medicament în regiunea geografică

Profilele rezistenței la medicament ale *P. falciparum* pot varia din punct de vedere geografic. S-a raportat rezistența crescută a *P. falciparum* comparativ cu artemisinine și/sau piperachină, predominant în Asia de Sud-Est. În cazul recidivei dovedite sau suspectate a infecțiilor malarice după tratamentul cu artenimol/piperachină, pacienților trebuie să li se administreze un alt antimalaric.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Eurartesim este contraindicat la pacienții cărora li se administrează deja medicamente despre care se cunoaște faptul că prelungesc intervalul QTc, din cauza riscului de interacțiuni farmacodinamice care determină un efect aditiv asupra intervalului QTc (vezi pct. 4.3 și 4.4).

S-au efectuat un număr limitat de studii privind interacțiunile medicamentoase farmacocinetice cu Eurartesim la subiecți adulți sănătoși. Prin urmare, evaluarea posibilității apariției interacțiunilor medicamentoase se bazează pe studii *in vivo* sau *in vitro*.

#### Efectul Eurartesim asupra medicamentelor administrate concomitent

Piperachina este metabolizată de CYP3A4 și este un inhibitor al acesteia. Administrarea concomitentă de Eurartesim pe cale orală cu o doză orală de 7,5 mg midazolam, un substrat folosit pentru testarea activității CYP3A4, a determinat o creștere modestă ( $\leq 2$  ori) a expunerilor la midazolam și la metabolizării acestuia la subiecți adulți sănătoși. Acest efect inhibitor nu a mai fost evident după o săptămână de la ultima administrare a Eurartesim. Prin urmare, o atenție deosebită trebuie acordată atunci când medicamentele cu un indice terapeutic îngust (de exemplu medicamente anti-retrovirale și ciclosporină) se administrează concomitent cu Eurartesim.

Datele *in vitro* relevă că piperachina este supusă unei metabolizări reduse prin intermediul CYP2C19 și este, de asemenea, un inhibitor al acestei enzime. Există posibilitatea reducerii ratei de metabolizare a altor substraturi ale acestei enzime, cum este omeprazolul, având ca rezultat creșterea concentrației plasmatice și, prin urmare, a toxicității acestora.

Piperachina prezintă potențial de creștere a ratei de metabolizare pentru substraturi ale CYP2E1, ceea ce determină o scădere a concentrației plasmatice a substraturilor cum sunt paracetamolul sau teofilina și gazele anestezice enfluran, halotan și izofluran. Consecința principală a acestei interacțiuni ar putea fi o scădere a eficacității medicamentelor administrate concomitent.

Administrarea de artenimol poate să determine o scădere ușoară a activității CYP1A2. Prin urmare se impune prudență atunci când Eurartesim se administrează concomitent cu medicamente metabolizate

prin intermediul acestei enzime și care au un indice terapeutic îngust, cum este teofilina. Este puțin probabil ca efectele să persiste după 24 de ore de la ultima administrare a artenimolului.

#### Efectul medicamentelor administrate concomitent asupra Eurartesim

Piperachina este metabolizată de către CYP3A4 *in vitro*. Administrarea concomitentă, pe cale orală, a unei doze unice de claritromicină (un inhibitor puternic al CYP3A4, utilizat pentru testarea activității acestei izoenzime), cu o doză orală unică de Eurartesim, a determinat o creștere modestă ( $\leq 2$  ori) a expunerii la piperachină la subiecți adulți sănătoși. Această creștere a expunerii la tratamentul asociat antimalarie poate determina o exacerbare a efectului asupra intervalului QTc (vezi pct. 4.4). Prin urmare se recomandă o prudență deosebită atunci când Eurartesim este utilizat la pacienți cărora li se administrează inhibitori puternici ai CYP3A4 [de exemplu anumiți inhibitori de protează HIV (atazanavir, darunavir, indinavir, lopinavir, ritonavir) sau verapamil] și trebuie luată în considerare monitorizarea ECG din cauza riscului creșterii concentrațiilor plasmatice ale piperachinei (vezi pct. 4.4).

Concentrațiile plasmatice ale piperachinei pot fi scăzute de către medicamentele inductoare enzimatic, cum sunt rifampicina, carbamazepina, fenitoina, fenobarbitalul, sunătoarea (*Hypericum perforatum*). Concentrația de artenimol poate fi, de asemenea, scăzută.

La administrarea concomitentă cu efavirenz, concentrația plasmatică a piperachinei a scăzut cu 43%. Reducerea concentrațiilor plasmatice de piperachină și/sau artenimol poate duce la eșec terapeutic. Prin urmare, nu se recomandă tratamentul concomitent cu asemenea medicamente.

#### Copii și adolescenți

Studiile privind interacțiunile medicamentoase au fost efectuate numai la adulți. Nu se cunoaște amploarea interacțiunilor la copii și adolescenți. Interacțiunile menționate mai sus pentru adulți și avertizările de la pct. 4.4 trebuie avute în vedere pentru copii și adolescenți.

#### Contraceptive orale

La administrarea concomitentă la femei sănătoase, Eurartesim a avut doar un efect minim asupra unui tratament contraceptiv oral asociat, cu estrogen/progestogen, determinând o creștere a ratei de absorbție a etinilestradiolului (exprimată prin media geometrică a  $C_{max}$ ) de circa 28%, dar fără o modificare semnificativă a expunerii la etinilestradiol și levonorgestrel și fără a influența activitatea contraceptivă, fapt demonstrat de concentrațiile plasmatice similare ale hormonului de stimulare foliculară (FSH), ale hormonului luteinizant (LH) și ale progesteronului, observate în urma tratamentului contraceptiv oral, cu sau fără administrarea concomitentă de Eurartesim.

#### Interacțiuni cu alimente

Absorbția piperachinei este crescută în prezența alimentelor cu conținut lipidic bogat (vezi pct. 4.4 și 5.2), ceea ce poate duce la creșterea efectului asupra intervalului QTc. Prin urmare, Eurartesim trebuie administrat cu apă, numai conform descrierii de la pct. 4.2. Eurartesim nu trebuie administrat cu suc de grapefruit, deoarece acesta poate duce la creșterea concentrațiilor plasmatice ale piperachinei.

### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

#### Sarcina

Datele provenite din utilizarea artenimolului/piperachinei în timpul primului trimestru de sarcină sunt doar limitate ( $n = 3$ ).

Pe baza datelor obținute la animale, se presupune că Eurartesim provoacă anomalii congenitale grave atunci când se administrează în primul trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4. și 5.3). Studiile cu privire la toxicitatea asupra funcției de reproducere cu derivați de artemisinină au demonstrat potențialul teratogen al acestora, riscul fiind crescut la începutul gestației (vezi pct. 5.3). Piperachina nu a fost teratogenă la șobolan sau la iepure.

Prin urmare, Eurartesim nu trebuie utilizat în timpul primului trimestru de sarcină în situațiile în care sunt disponibile alte medicamente antimalarice adecvate și eficiente (vezi pct. 4.4).

Conform unui număr mare de date (peste 3000 de rezultate obținute din expunere) provenite din utilizarea artenimolului/piperachinei în al doilea și al treilea trimestru de sarcină, nu s-au evidențiat

efecte fetotoxice. În studiile perinatale și postnatale efectuate la șobolani, piperachina a fost asociată cu complicații ale nașterii. Cu toate acestea, nu au existat întârzieri ale dezvoltării neonatale în urma expunerii intrauterine sau prin lapte (vezi pct. 5.3).

În consecință, dacă Eurartesim este mai adecvat la o femeie gravidă decât alte tratamente combinate pe bază de artemisinină, cu o gamă de experiență mai mare (sau sulfadoxină-pirimetamină), Eurartesim poate fi utilizat în al doilea și al treilea trimestru de sarcină.

#### Alăptarea

Datele obținute la animale sugerează excreția piperachinei în laptele matern, dar nu există date disponibile la om. Femeile cărora li se administrează Eurartesim nu trebuie să alăpteze în timpul tratamentului.

#### Fertilitatea

Nu există date specifice privind efectele piperachinei asupra fertilității; cu toate acestea, nu s-au raportat reacții adverse în timpul utilizării clinice. Mai mult, datele obținute în studiile la animale evidențiază faptul că fertilitatea nu este afectată de către arteminol, atât la femele cât și la masculi.

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Datele privind reacțiile adverse, obținute din studiile clinice, sugerează că Eurartesim nu are nicio influență asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje, după vindecarea infecției acute a pacientului.

### **4.8 Reacții adverse**

#### Sumarul profilului de siguranță

Siguranța Eurartesim a fost evaluată în două studii deschise, de fază III, care au implicat 1239 de copii și adolescenți cu vârsta de până la 18 ani și 566 de pacienți adulți cu vârsta peste 18 ani, cărora li s-a administrat tratament cu Eurartesim.

Într-un studiu randomizat, în care 767 de adulți și copii cu malarie cu *P. falciparum* necomplicată au fost expuși la tratamentul cu Eurartesim, s-a considerat că 25% dintre subiecți au prezentat o reacție adversă la medicament (RAM). Nicio RAM nu a apărut cu frecvență  $\geq 5\%$ . Cele mai frecvente RAM observate cu o frecvență  $\geq 1,0\%$  au fost: cefalee (3,9%), prelungire a intervalului QTc pe electrocardiogramă (3,4%), infecție cu *P. falciparum* (3,0%), anemie (2,8%), eozinofilie (1,7%), scădere a valorii hemoglobinei (1,7%), tahicardie sinusală (1,7%), astenie (1,6%), scădere a hematocritului (1,6%), febră (1,5%), scădere a numărului de eritrocite (1,4%). Un număr total de 6 (0,8%) subiecți au prezentat RAM grave în acest studiu.

În cadrul celui de-al doilea studiu randomizat, 1038 de copii cu vârstă cuprinsă între 6 luni și 5 ani au fost expuși la tratamentul cu Eurartesim și s-a evaluat că 71% dintre subiecți au prezentat o RAM. Următoarele RAM au fost observate cu o frecvență  $\geq 5,0\%$ : tuse (32%), febră (22,4%), gripă (16,0%), infecție cu *P. falciparum* (14,1%), diaree (9,4%), vărsături (5,5%) și anorexie (5,2%). Un număr total de 15 (1,5%) subiecți au prezentat RAM grave în cadrul acestui studiu.

#### Lista reacțiilor adverse prezentată sub formă de tabel

În tabelul de mai jos, RAM sunt prezentate pe aparate, sisteme și organe (ASO) și sunt clasificate în funcție de frecvență. În cadrul fiecărei grupe de frecvență reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității, folosind următoarea convenție: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). Tabelul din această secțiune este numai pentru pacienții adulți. Un tabel corespunzător pentru copii și adolescenți este prezentat la punctul specific de mai jos.



Frecvența RAM la pacienții adulți care au participat la studii clinice cu Eurartesim și provenită din experiența de după punerea pe piață:

ASO	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
Infecții și infestări		Infecție cu <i>P. falciparum</i>	Infecții ale tractului respirator Gripă	
Tulburări hematologice și limfatice		Anemie		Anemie hemolitică autoimună Anemie hemolitică întârziată
Tulburări metabolice și de nutriție			Anorexie	
Tulburări ale sistemului nervos		Cefalee	Convulsii Amețeală	
Tulburări cardiace		Prelungire a intervalului QTc Tahicardie	Tulburări de conducere cardiacă Aritmii sinusale Bradicardie	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale			Tuse	
Tulburări gastro-intestinale			Vărsături Diaree Greață Durere abdominală	
Tulburări hepatobiliare			Hepatită Leziuni hepatocelulare Hepatomegalie Valori anormale ale testelor funcțiilor ficatului	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat			Prurit	
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv			Artralgie Mialgie	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Astenie Febră		

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

RAM observate în cazul administrării Eurartesim au fost în general de intensitate ușoară și majoritatea nu au fost grave. Reacții precum tuse, febră, cefalee, infecție cu *P. falciparum*, anemie, astenie, anorexie și modificările observate în valorile parametrilor hematologici sunt compatibile cu cele prevăzute la pacienții cu malarie acută. La copiii și adolescenții cărora li se administrează tratament pentru malarie acută se prevede, de asemenea, apariția diareei și a vărsăturilor. Efectul de prelungire a intervalului QTc a fost observat în Ziua 2 și s-a remis până în Ziua 7 (următorul moment în care s-au efectuat ECG).

#### Copii și adolescenți

În continuare este prezentată o sinteză, sub formă de tabel, a RAM observate la copii și adolescenți. Cea mai mare parte a experienței la copii și adolescenți provine de la copii africani, cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 5 ani.

Frecvența RAM la copii și adolescenți care au participat la studii clinice cu Eurartesim și provenită din experiența de după punerea pe piață:

ASO	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
Infecții și infestări	Gripă Infecție cu <i>P. falciparum</i>	Infecții ale tractului respirator Otită		
Tulburări hematologice și limfatice		Trombocitopenie Leucopenie/ Neutropenie Leucocitoză (Neclasificată în altă parte) Anemie	Trombocitemie Splenomegalie Limfadenopatie Hipocromazie	Anemie hemolitică autoimună Anemie hemolitică întârziată
Tulburări metabolice și de nutriție		Anorexie		
Tulburări ale sistemului nervos			Convulsii Cefalee	
Tulburări oculare		Conjunctivită		
Tulburări cardiace		QT/QTc prelungit Ritm cardiac neregulat	Tulburări de conducere cardiacă Murmur cardiac	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Tuse		Rinoree Epistaxis	
Tulburări gastro-intestinale		Vărsături Diaree Durere abdominală	Stomatită Greață	
Tulburări hepatobiliare			Hepatită Hepatomegalie Valori anormale ale testelor funcțiilor ficatului Icter	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Dermatită Erupții cutanate tranzitorii	Acantoză Prurit	
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv			Artralgie	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Febră	Astenie		

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în **Anexa V**.

#### 4.9 Supradozaj

În studiile clinice, nouă pacienți au primit o doză de Eurartesim dublă față de cea cumulativă stabilită. Profilul de siguranță la acești pacienți nu a fost diferit față de cel al pacienților cărora li s-a administrat doza recomandată, fără ca vreun pacient să raporteze evenimente adverse severe (EAS).

În cazul în care se suspectează supradozajul, trebuie administrat tratament simptomatic și de susținere a funcțiilor vitale, după cum este necesar, incluzând monitorizarea ECG, din cauza posibilității prelungirii intervalului QTc (vezi pct. 4.4).

### 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

#### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antiprotozoarice, antimalarice, artemisinin și derivate, combinații, codul ATC: P01BF05

##### Efecte farmacodinamice

Artenimolul poate atinge concentrații crescute în eritrocitele parazitare. Se presupune că punțile endoperoxidice ale acestuia sunt esențiale pentru activitatea antimalarică, provocând distrugerea radicalilor liberi la nivelul sistemelor membranare ale parazitului, incluzând:

- Inhibiția ATP-azei calcice a reticulului sarcoplasmic-endoplasmic al *P. falciparum*
- Interferența cu transportul electronilor la nivel mitocondrial
- Interferența cu proteinele de transport ale parazitului
- Tulburarea funcției mitocondriale a parazitului.

Mecanismul exact de acțiune al piperachinei rămâne necunoscut, dar este probabil similar celui al clorochinei, un compus analog cu structură apropiată. În interiorul parazitului malaric, clorochina se leagă de hemul toxic (derivat din hemoglobina pacientului), împiedicând dezintoxicarea acestuia prin intermediul unei faze de polimerizare.

Piperachina este o bischinolină și această clasă a prezentat o activitate antimalarică bună împotriva tulpinilor de *Plasmodium* rezistente la clorochină *in vitro*. Structura voluminoasă a bischinolinei poate fi importantă pentru activitatea împotriva tulpinilor rezistente la clorochină și poate acționa prin următoarele mecanisme:

- Inhibiția transportorilor care determină efluxul clorochinei din fagozomul parazitar
- Inhibiția mecanismului de digestie a hemului în fagozomul parazitar.

S-a raportat rezistență la piperachină (când este utilizată în monoterapie).

Eficacitatea și siguranța Eurartesim au fost evaluate în două studii clinice mari, deschise, randomizate.

Studiul DM040010 a fost efectuat la pacienți asiatici adulți, adolescenți și copii cu malarie cu *P. falciparum*, necomplicată. Tratamentul cu Eurartesim a fost comparat cu Artesunat + Meflochină (AS + MQ). Criteriul final principal de evaluare a fost frecvența de vindecare, corectată pe baza reacției de polimerizare în lanț (PCR), în ziua 63.

Studiul DM040011 a fost efectuat la copii și adolescenți africani cu malarie cu *P. falciparum*, necomplicată. Tratamentul cu Eurartesim a fost comparat cu Artemeter + Lumefantrină (A + L).

Criteriul final principal de evaluare a fost frecvența de vindecare, corectată pe baza reacției de polimerizare în lanț (PCR), în ziua 28.

Rezultatele pentru criteriul final principal de evaluare la pacienții cu intenție de tratament modificată (IDT-m) (definită prin toți pacienții repartizați randomizat, la care s-a administrat cel puțin o doză din tratamentul studiului, excluzând pacienții pierduți la urmărire din motive necunoscute) au fost următoarele:

Studiu	Frecvența vindecărilor (IDT-m) corectată pe baza PCR			
	Eurartesim	AS + MQ	A + L	Î 95% bilateral privind diferența de tratament (Eurartesim-medicament comparator); valoare p
DM040010 (n=1087)	97,0%	95,3%	-	(-0,84, 4,19) %; p=0,161
DM040011 (n=1524)	92,7%	-	94,8%	(-4,59, 0,45) %; p=0,128

În fiecare caz, rezultatele au confirmat că Eurartesim a fost non-inferior față de medicamentul comparator. În ambele studii, frecvența reală de eșec terapeutic a fost mai mică de 5% din pragul de eficacitate stabilit de OMS.

Frecvențele de vindecare specifice vârstei, corectate pe baza reacției de polimerizare în lanț (PCR), la grupele de pacienți cu IDT-m, sunt prezentate în continuare sub formă de tabel, pentru studiile asiatic și, respectiv, african:

Studiu	Frecvența vindecărilor (IDT-m) corectată pe baza PCR			
	Eurartesim	AS + MQ	A + L	Î 95% bilateral privind diferența de tratament (Eurartesim- medicament comparator); valoare p
<b>DM040010</b> (n=1087)				
≤5 ani	100,0%	100,0%	-	-
>5 și ≤12 ani	98,2%	96,5%	-	(-3,67, 7,09) %; 0,605
>12 și ≤18 ani	97,3%	100,0%	-	(-6,40, 0,99) %; 1,000
>18 și ≤64 ani	96,6%	94,4%	-	(-0,98, 5,30) %; 0,146
<b>DM040011</b> (n=1524)				
≤1 an	91,5%	-	98,5%	(-12,66, -1,32) % <sup>(1)</sup> ; 0,064
>1 și ≤2 ani	92,6%	-	94,6%	(-6,76, 2,63) %; 0,413
>2 și ≤5 ani	93,0%	-	94,0%	(-4,41, 2,47) %; 0,590

<sup>(1)</sup> Acest Î este asimptotic deoarece Î exact nu a putut fi calculat

În Registrul de siguranță european, 25 pacienți cu greutatea ≥ 100 kg (interval: 100-121 kg) au fost tratați cu 4 comprimate de PQP/artenimol 320/40 mg timp de 3 zile. S-a evidențiat că 22 dintre acești pacienți nu mai prezentau paraziți la ultima analiză microscopică a probei de sânge; trei pacienți nu au efectuat analiza de sânge parazitologică. Toți pacienții au fost vindecați clinic.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

S-au investigat profilurile farmacocinetice ale artenimolului și piperachinei pe modele animale și la diferite grupuri de persoane (voluntari sănătoși, pacienți adulți, adolescenți și copii).

### Absorbție

Artenimolul este absorbit foarte rapid,  $T_{max}$  fiind de aproximativ 1-2 ore după administrarea de doze unice și repetate. La pacienți, valorile medii ale  $C_{max}$  (CV%) și  $ASC_{INF}$  ale artenimolului (observate după prima doză de Eurartesim) au fost de 752 (47%) ng/ml și, respectiv, de 2002 (45%) ng/ml\*oră.

Biodisponibilitatea arteminolului pare a fi mai mare la pacienții cu malarie comparativ cu voluntarii sănătoși, probabil deoarece malarie în sine are un efect asupra dispoziției arteminolului. Aceasta poate reflecta disfuncția hepatică asociată cu malarie, care provoacă o creștere a biodisponibilității arteminolului (scădere a efectului de prim pasaj hepatic), fără a influența timpul de înjumătățire plasmatică aparent prin eliminare al acesteia, limitat în funcție de ritmul absorbției. La voluntarii sănătoși de sex masculin și în condiții de repaus alimentar, valorile medii ale  $C_{max}$  și  $ASC_{INF}$  ale arteminolului au fost cuprinse între 180-252 ng/ml și, respectiv, 516-684 ng/ml\*oră.

Expunerea sistemică la arteminol a avut tendința de ușoară scădere după administrarea ultimei doze de Eurartesim (fiind cu până la 15% mai mică decât cea înregistrată după prima doză). Parametrii farmacocinetici ai arteminolului s-au dovedit a fi similari la voluntarii sănătoși de origine asiatică și caucaziană. Expunerea sistemică la arteminol în ultima zi de tratament s-a dovedit a fi mai mare la femei decât la bărbați, diferența fiind de maxim 30%.

La voluntarii sănătoși, expunerea la arteminol a fost crescută cu 43% când s-a administrat împreună cu alimente cu conținut hiperlipidic/hipercaloric.

Piperachina, o componentă înalt lipofilică, este absorbită lent. La om, piperachina are un  $T_{max}$  de aproximativ 5 ore după administrarea de doze unice și repetate. La pacienți, valorile medii (CV%) ale  $C_{max}$  și  $ASC_{0-24}$  (observate după prima doză de Eurartesim) au fost de 179 (62%) ng/ml și, respectiv, 1679 (47%) ng/ml\*oră. Din cauza eliminării sale lente, piperachina se acumulează în plasmă după administrarea de doze repetate, având un factor de acumulare de aproximativ 3. Parametrii farmacocinetici ai piperachinei s-au dovedit a fi similari la voluntarii sănătoși de origine asiatică și caucaziană. Pe de altă parte, în ultima zi de tratament cu Eurartesim, concentrația plasmatică maximă a piperachinei a fost mai mare la voluntarii sănătoși de sex feminin comparativ cu cei de sex masculin, diferența fiind cuprinsă în intervalul 30 - 50%.

La voluntarii sănătoși, expunerea la piperachină este de aproximativ 3 ori mai mare când aceasta se administrează împreună cu alimente cu conținut hiperlipidic/hipercaloric. Acest efect farmacocinetic este asociat cu un efect crescut de prelungire a intervalului QT. În consecință, Eurartesim trebuie administrat cu apă, la cel puțin 3 ore după ultimul consum de alimente, și nu trebuie consumate alimente timp de 3 ore după fiecare doză (vezi pct. 4.2).

#### Distribuție

Piperachina și arteminolul sunt legate în proporții crescute de proteinele plasmatice la om: legarea de proteine, observată în studiile *in vitro*, a fost de 44 - 93% pentru arteminol și >99% pentru piperachină. În plus, din datele *in vitro* și *in vivo* obținute la animale, s-a constatat că piperachina și arteminolul au tendința de a se acumula în eritrocite.

S-a observat că arteminolul prezintă un volum mic de distribuție la om (0,8 l/kg; CV 35,5%). Parametrii farmacocinetici observați pentru piperachină indică faptul că această substanță activă are un volum de distribuție crescut (730 l/kg; CV 37,5%) la om.

#### Metabolizare

Arteminolul este transformată în principal în  $\alpha$ -arteminol- $\beta$ -glucuronid ( $\alpha$ -arteminol-G). Studiile cu microzomi hepatici umani au arătat că arteminolul a fost metabolizat prin intermediul UDP-glucuronoziltransferazei (UGT1A9 și UGT2B7) la  $\alpha$ -arteminol-G, fără metabolizarea mediată de citocromul P450. Studiile privind interacțiunile medicamentoase *in-vitro* au arătat că arteminolul este un inhibitor al CYP1A2; prin urmare, există posibilitatea ca arteminolul să crească concentrațiile plasmatice ale substraturilor CYP1A2 (vezi pct. 4.5).

Studiile de metabolizare *in vitro* au demonstrat că piperachina este metabolizată de hepatocitele umane (aproximativ 85% din piperachină a rămas nemodificată după o incubare de 2 ore la 37°C). Piperachina a fost metabolizată în principal prin intermediul CYP3A4 și, în mai mică măsură, prin intermediul CYP2C9 și CYP2C19. Piperachina s-a dovedit a fi un inhibitor al CYP3A4 (de asemenea, în manieră dependentă de timp) și, în mai mică măsură, al CYP2C19, în timp ce a stimulat activitatea CYP2E1.

Nu s-a observat niciun efect asupra profilului metabolic al piperachinei în hepatocitele umane când aceasta a fost incubată concomitent cu artenimol. Metaboliții majori ai piperachinei au fost produșii de scindare ai acidului carboxilic și un produs mono-N-oxidat.

În studiile la om, s-a constatat că piperachina este un inhibitor slab al enzimei CYP3A4, iar inhibitorii puternici ai activității CYP3A4 au determinat o ușoară inhibare a metabolizării piperachinei (vezi pct. 4.5).

#### Eliminare

Timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare al artenimolului este de aproximativ 1 oră. Clearance-ul oral mediu la pacienții adulți cu malarie a fost de 1,34 l/oră și kg. Clearance-ul oral mediu a fost ușor mai mare la copii și adolescenți, cu toate că diferențele au fost minore (<20%). Artaninolul este eliminat prin metabolizare (în principal prin glucuronoconjugare). Clearance-ul acestuia s-a dovedit a fi ușor mai mic la voluntarii sănătoși de sex feminin comparativ cu cei de sex masculin. Există puține date privind excreția artenimolului la om. Cu toate acestea, în literatura de specialitate se raportează că excreția substanței active sub formă nemodificată în urină și materii fecale la om este neglijabilă în cazul derivaților de artemisinină.

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al piperachinei este de aproximativ 22 de zile la pacienții adulți și de aproximativ 20 de zile la copii și adolescenți. Clearance-ul oral mediu la pacienții adulți cu malarie a fost de 2,09 l/oră și kg, în timp ce la copii și adolescenți a fost de 2,43 l/oră și kg. Datorită timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare prelungit, piperachina se acumulează după administrarea unor doze repetate.

Studiile la animale au arătat că piperachina radiomarcată este excretată pe cale biliară, în timp ce excreția urinară este neglijabilă.

#### Farmacocinetica la grupe speciale de pacienți

Nu s-au efectuat studii specifice de farmacocinetică la pacienții cu insuficiență hepatică sau insuficiență renală sau la persoanele vârstnice.

Într-un studiu farmacocinetic efectuat la copii și adolescenți și bazat pe un eșantion foarte limitat, s-au observat diferențe minore privind farmacocinetica artenimolului între grupurile de copii și adolescenți și cele de adulți. Clearance-ul mediu (1,45 l/oră și kg) a fost ușor mai rapid la copii și adolescenți comparativ cu pacienții adulți (1,34 l/oră și kg), în timp ce volumul mediu de distribuție la copii și adolescenți (0,705 l/kg) a fost mai scăzut decât la adulți (0,801 l/kg).

Aceeași comparație a evidențiat faptul că, la copii, constanta ratei de absorbție a piperachinei și timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare au fost predominant similare cu cele observate la adulți. Cu toate acestea, clearance-ul aparent a fost mai rapid (1,30 comparativ cu 1,14 l/oră și kg) și volumul total aparent de distribuție a fost mai redus la copii și adolescenți (623 comparativ cu 730 l/kg).

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

#### Toxicitate generală

Datele din literatură cu privire la toxicitatea cronică a piperachinei la câini și maimuțe indică un anumit grad de hepatotoxicitate și scăderea ușoară, reversibilă, a numărului total de leucocite și de neutrofile.

Cea mai importantă caracteristică non-clinică privind siguranța după administrarea de doze repetate a fost infiltrarea macrofagelor cu material granular bazofil intracitoplasmatic, concordantă cu fosfolipidoza și leziunile degenerative în numeroase organe și țesuturi. Aceste reacții adverse au fost observate la animale, la valori de expunere similare cu cele clinice și cu posibilă relevanță pentru utilizarea clinică. Nu se cunoaște dacă aceste efecte toxice sunt reversibile.

Artenimolul și piperachina nu au fost genotoxice/clastogene pe baza testelor *in vitro* și *in vivo*.

Nu s-au efectuat studii privind carcinogenitatea.

Artenimolul provoacă embrioletalitate și teratogenitate la șobolani și iepuri.

Piperachina nu a indus malformații la șobolani și iepuri. Într-un studiu privind dezvoltarea perinatală și postnatală (segmentul III) la șobolani femele cărora li s-au administrat 80 mg/kg, unele animale au prezentat o întârziere a nașterii, care a provocat mortalitate la puii nou-născuți. La femelele cu nașteri normale, dezvoltarea, comportamentul și creșterea descendenților supraviețuitori au fost normale în urma expunerii intrauterine sau prin lapte.

Nu s-au efectuat studii privind toxicitatea asupra funcției de reproducere în urma administrării asocierii de artenimol și piperachină.

#### Efecte toxice asupra sistemului nervos central (SNC)

La om și la animale, derivații de artemisinină prezintă potențial de neurotoxicitate, strâns corelat cu doza, calea de administrare și formulările diferitelor prodroguri ale artenimolului. La om, neurotoxicitatea potențială a artenimolului administrat oral poate fi considerată foarte puțin probabilă, datorită clearance-ului rapid al artenimolului și expunerii sale de scurtă durată (3 zile de tratament pentru pacienții cu malarie). Nu au existat dovezi privind leziuni induse de artenimol în nucleii specifici la șobolani sau câini, chiar și la doză letală.

#### Efecte toxice cardiovasculare

Efectele asupra tensiunii arteriale și durata intervalului PR și complexului QRS au fost observate la doze mari de piperachină. Cel mai important efect cardiac potențial a fost legat de conducerea cardiacă.

În testul hERG,  $CI_{50}$  a fost de 0,15  $\mu$ mol pentru piperachină și de 7,7  $\mu$ mol pentru artenimol. Asocierea artenimolului și a piperachinei nu produce inhibarea hERG în măsură mai mare comparativ cu fiecare componentă.

#### Fototoxicitate

Nu există preocupări privind fototoxicitatea în cazul administrării de artenimol, deoarece aceasta nu absoarbe în intervalul 290 - 700 nm.

Piperachina are o absorbție maximă la 352 nm. Deoarece piperachina este prezentă în piele (aproximativ 9% la șoareci nepigmentați și numai 3% la șoareci pigmențați), s-au observat reacții fototoxice ușoare (edem și eritem) la 24 de ore după tratamentul administrat oral la șoareci expuși la radiații UV.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Nucleul comprimatului

Amidon pregelatinizat

Dextrină

Hipromeloză (E464)

Croscarmeloză sodică

Stearat de magneziu (E572)

#### Film

Hipromeloză (E464)

Dioxid de titan (E171)

Macrogol 400

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

2 ani

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Comprimatele de Eurartesim sunt ambalate în blistere din PVC-PVDC/aluminiu care conțin 3 comprimate.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

Telefon: +39 051 6489602  
Fax: +39 051 388689  
E-mail: [regulatorycorporate@alfasigma.com](mailto:regulatorycorporate@alfasigma.com)

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/11/716/005

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 27 octombrie 2011  
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 09 septembrie 2016

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.



## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Eurartesim 320 mg/40 mg comprimate filmate.

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține tetrafosfat de piperachină (sub formă de tetrahidrat; PQP) 320 mg și artenimol 40 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat).

Comprimat filmat biconvex, alungit, de culoare albă (dimensiuni 16 x 8 mm/grosime 5,5 mm), prevăzut cu o linie mediană și marcat pe o parte cu două litere „σ”.

Comprimatul poate fi divizat în doze egale.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Eurartesim este indicat pentru tratamentul malariei cu *Plasmodium falciparum*, necomplicate, la adulți, adolescenți, copii și sugari cu vârsta de cel puțin 6 luni și greutate de cel puțin 5 kg.

Trebuie luate în considerare ghidurile oficiale privind utilizarea corespunzătoare a medicamentelor antimalarice, inclusiv informațiile cu privire la prevalența rezistenței la artenimol/piperachină în regiunea geografică în care a fost dobândită infecția (vezi pct. 4.4).

### 4.2 Doze și mod de administrare

#### Doze

Doza de Eurartesim trebuie administrată timp de trei zile consecutive, pentru un număr total de trei doze, administrate la aceeași oră, în fiecare zi.

Dozele trebuie stabilite în funcție de greutatea corporală, după cum este prezentat în tabelul de mai jos.

Greutatea corporală (kg)	Doza zilnică (mg)		Concentrația comprimatului și numărul de comprimate per doză
	PQP	Artenimol	
între 5 și < 7	80	10	½ comprimat a 160 mg / 20 mg
între 7 și < 13	160	20	1 comprimat a 160 mg / 20 mg
între 13 și < 24	320	40	1 comprimat a 320 mg / 40 mg
între 24 și < 36	640	80	2 comprimate a 320 mg / 40 mg
între 36 și < 75	960	120	3 comprimate a 320 mg / 40 mg
> 75*	1280	160	4 comprimate a 320 mg / 40 mg

\* vezi pct. 5.1.

Dacă un pacient prezintă vărsături în interval de 30 de minute după administrarea Eurartesim, întreaga doză trebuie readministrată; dacă pacientul prezintă vărsături în interval de 30 - 60 de minute, trebuie readministrată o jumătate de doză. Repetarea dozei de Eurartesim nu trebuie efectuată mai mult decât

o singură dată. Dacă pacientul prezintă vărsături după readministrarea celei de a doua doze, trebuie utilizat un tratament antimalaric alternativ.

Dacă este omisă o doză, aceasta trebuie administrată de îndată ce pacientul își amintește iar ulterior trebuie continuată schema terapeutică recomandată până la terminarea întregului ciclu de tratament.

Nu există date privind un al doilea ciclu de tratament.

Nu se pot administra mai mult de două cicluri de tratament cu Eurartesim în decurs de 12 luni (vezi pct. 4.4 și 5.3).

Un al doilea ciclu de tratament cu Eurartesim nu trebuie administrat în decurs de două luni după primul ciclu de tratament, din cauza timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare lung al piperachinei (vezi pct. 4.4 și 5.2).

### Grupe speciale de pacienți

#### *Vârstnici*

Studiile clinice cu Eurartesim comprimate nu au inclus pacienți cu vârsta de 65 de ani și peste, prin urmare nu se pot face recomandări privind doza. Luând în considerare posibilitatea scăderii funcției hepatice și funcției renale, asociate cu vârsta, precum și a tulburărilor cardiace (vezi pct. 4.3 și 4.4), se impune prudență când se administrează medicamentul la vârstnici.

#### *Insuficiență hepatică și insuficiență renală*

Eurartesim nu a fost evaluat la subiecți cu insuficiență renală sau insuficiență hepatică de intensitate moderată sau severă. Prin urmare, se recomandă prudență când se administrează Eurartesim la acești pacienți (vezi pct. 4.4).

#### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea Eurartesim la sugari cu vârsta sub 6 luni și greutate sub 5 kg nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date pentru aceste subgrupe de copii.

### Mod de administrare

Eurartesim trebuie administrat oral, cu apă, fără alimente.

Fiecare doză trebuie administrată la cel puțin 3 ore după ultima masă.

Nu trebuie consumate alimente în decurs de 3 ore după administrarea fiecărei doze.

Pentru pacienții care nu pot înghiți comprimate, cum sunt sugarii și copiii mici, Eurartesim poate fi zdrobit și amestecat cu apă. Amestecul trebuie utilizat imediat după preparare.

## **4.3 Contraindicații**

- Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Malarie severă, conform definiției OMS.
- Antecedente familiale de moarte subită sau interval QTc prelungit congenital.
- Diagnostic de interval QTc prelungit congenital sau orice afecțiuni clinice despre care se cunoaște faptul că prelungesc intervalul QTc.
- Antecedente de aritmii cardiace simptomatice sau bradicardie relevantă din punct de vedere clinic.
- Orice afecțiuni cardiace care predispun la aritmii, cum sunt hipertensiune arterială severă, hipertrofie ventriculară stângă (incluzând cardiomiopatie hipertrofică) sau insuficiență cardiacă congestivă asociată cu scăderea fracției de ejeție a ventriculului stâng.

- Tulburări electrolitice, în special hipokaliemie, hipocalcemie sau hipomagneziemie.
- Administrarea de medicamente despre care se cunoaște faptul că prelungesc intervalul QTc. Acestea includ (fără a fi limitate la acestea):
  - Antiaritmice (de exemplu amiodaronă, disopiramidă, dofetilidă, ibutilidă, procainamidă, chinidină, hidrochinidină, sotalol).
  - Neuroleptice (de exemplu fenotiazine, sertindol, sultopridă, clorpromazină, haloperidol, mesoridazină, pimozidă sau tioridazină), medicamente antidepressive.
  - Anumite medicamente antimicrobiene, incluzând medicamente din următoarele clase:
    - macrolide (de exemplu eritromicină, claritromicină)
    - fluorochinolone (de exemplu moxifloxacină, sparfloxacină)
    - medicamente antifungice imidazolice și triazolice
    - și, de asemenea, pentamidină și saquinavir.
  - Anumite antihistaminice nesedative (de exemplu terfenadină, astemizol, mizolastină)
  - Cisapridă, droperidol, domperidonă, bepridil, difemanil, probucol, levometadil, metadonă, alcaloizi de Vinca, trioxid de arsen.
- Tratatament recent cu medicamente despre care se cunoaște faptul că prelungesc intervalul QTc și care pot fi încă prezente în circulația sanguină în momentul începerii tratamentului cu Eurartesim (de exemplu meflochina, halofantrina, lumefantrina, clorochina, chinina și alte medicamente antimalarice), ținând cont de valoarea timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare al acestor medicamente.

#### 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Eurartesim nu trebuie utilizat în tratamentul malariei severe provocate de *Plasmodium falciparum* (vezi pct. 4.3) și, din cauza datelor insuficiente, nu trebuie utilizat în tratamentul malariei provocate de *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae* sau *Plasmodium ovale*.

Timpul de înjumătățire plasmatică lung al piperachinei (aproximativ 22 de zile) trebuie avut în vedere în cazul în care se începe tratamentul cu un alt medicament antimalaric, din cauza insuccesului terapeutic sau unei noi infecții malarice (vezi mai jos și, de asemenea, pct. 4.3 și 4.5).

Piperachina este un inhibitor slab al CYP3A4. Se recomandă prudență când se administrează Eurartesim concomitent cu medicamente care prezintă caracteristici variabile de inhibare, inducție sau competiție pentru izoenzimele CYP3A4, deoarece efectele terapeutice și/sau toxice ale anumitor medicamente pot fi influențate.

Piperachina este, de asemenea, un substrat al CYP3A4. S-a observat o creștere moderată a concentrațiilor plasmatice de piperachină (< 2 ori) la administrarea concomitentă cu inhibitori puternici ai CYP3A4, având drept rezultat o posibilă exacerbare a efectului asupra prelungirii intervalului QTc (vezi pct. 4.5).

Expunerea la piperachină poate fi de asemenea crescută la administrarea concomitentă cu inhibitori slabi sau moderați ai CYP3A4 (de exemplu contraceptive orale). Prin urmare, se recomandă precauție la administrarea concomitentă a Eurartesim cu orice inhibitor al CYP3A4 și trebuie avută în vedere monitorizarea ECG.

Din cauza lipsei datelor de farmacocinetică privind administrarea unor doze multiple de piperachină, administrarea oricăror inhibitori puternici ai CYP3A4 trebuie descurajată după inițierea tratamentului cu Eurartesim (după administrarea primei doze) (vezi pct. 4.5 și 5.2).

Eurartesim nu trebuie utilizat în timpul primului trimestru de sarcină în situațiile în care sunt disponibile alte medicamente antimalarice adecvate și eficiente (vezi pct. 4.6).

În absența datelor provenite din studiile de carcinogenitate și din cauza lipsei experienței clinice cu cicluri repetate de tratament la om, nu se pot recomanda mai mult de două cicluri de tratament cu Eurartesim pe o perioadă de 12 luni (vezi pct. 4.2 și 5.3).

#### Efecte asupra repolarizării cardiace

În studiile clinice cu Eurartesim s-a efectuat un număr limitat de ECG-uri în timpul tratamentului. Acestea au demonstrat prelungirea intervalului QTc, apărută mai frecvent și în măsură mai mare în cazul tratamentului cu Eurartesim față de tratamentul cu medicamente comparatoare (vezi pct. 5.1 pentru detalii privind medicamentele comparatoare). Analiza evenimentelor cardiace adverse în aceste studii clinice a arătat că acestea erau raportate mai frecvent la pacienții cărora li s-a administrat Eurartesim, față de cei cărora li s-au administrat medicamente antimalarice comparatoare (vezi pct. 4.8). Înainte de administrarea celei de-a treia doze de Eurartesim, în unul din cele două studii de fază III, la 3 din 767 de pacienți (0,4%) s-a raportat o valoare a QTcF > 500 ms, față de niciun pacient în grupul-martor.

Posibilitatea prelungirii intervalului QTc în cazul administrării Eurartesim a fost investigată la grupuri paralele de voluntari sănătoși, cărora li s-a administrat fiecare doză concomitent cu alimente cu conținut lipidic/caloric crescut (aproximativ 1000 kcal) sau scăzut (aproximativ 400 kcal), sau în condiții de repaus alimentar. Comparativ cu placebo, creșterile medii maxime ale QTcF (intervalul QT corectat conform formulei de corecție Fridericia) în Ziua 3 de administrare a dozei de Eurartesim au fost de 45,2 msec, 35,5 msec și 21,0 msec, în condițiile respective de dozaj. Prolungirea intervalului QTcF observată în condiții de repaus alimentar s-a menținut între 4 și 11 ore după ce s-a administrat ultima doză, în Ziua 3. Prolungirea medie a QTcF comparativ cu placebo a scăzut la 11,8 msec după 24 ore și la 7,5 msec după 48 ore. Niciun subiect sănătos cărui i s-a administrat doza de medicament în condiții de repaus alimentar nu a prezentat valori ale QTcF mai mari de 480 msec sau o creștere de peste 60 msec față de valoarea inițială. Numărul subiecților cu valori ale QTcF mai mari de 480 msec după administrarea dozei împreună cu alimente cu conținut lipidic scăzut a fost de 3 din 64, în timp ce 10 pacienți din 64 au avut valori peste acest prag după administrarea dozei împreună cu alimente cu conținut lipidic crescut. Niciun subiect nu a prezentat valori ale QTcF mai mari de 500 msec în orice alte condiții de dozaj.

În timpul tratamentului cu Eurartesim, o ECG trebuie efectuată cât mai curând posibil, iar monitorizarea ECG trebuie efectuată la pacienții care ar putea avea un risc mai mare de apariție a aritmiei în asociere cu prelungirea intervalului QTc (vezi mai jos).

În condiții clinice adecvate, trebuie luată în considerare efectuarea unei ECG la toți pacienții înaintea administrării ultimei dintre cele trei doze zilnice și la aproximativ 4-6 ore după utilizarea ultimei doze, deoarece riscul prelungirii intervalului QTc poate fi maxim pe parcursul acestei perioade (vezi pct. 5.2). Intervalele QTc care depășesc 500 ms sunt asociate cu un risc pronunțat de tahiaritmii ventriculare cu potențial de punere în pericol a vieții. Prin urmare, trebuie efectuată monitorizarea ECG în decursul următoarelor 24-48 de ore la pacienții care prezintă asemenea valori mari ale prelungirii intervalului QTc. Acestor pacienți nu trebuie să li se administreze o altă doză de Eurartesim și trebuie inițiat tratament antimalaric alternativ.

Comparativ cu bărbații adulți, femeile și pacienții vârstnici prezintă intervale QTc mai lungi. Prin urmare, este posibil ca aceștia să fie mai sensibili la efectele medicamentelor care prelungesc intervalul QTc, cum este Eurartesim, și de aceea se impune o prudență specială.

#### Anemie hemolitică întârziată

Anemia hemolitică întârziată a fost observată în interval de maximum o lună în urma utilizării tratamentului asociat pe bază de artesunat intravenos și artemisinină orală (ACT), inclusiv Eurartesim, uneori suficient de severe încât să necesite transfuzie. Factorii de risc pot include vârsta tânără (copii cu vârsta sub 5 ani) și tratamentul anterior cu artesunat intravenos.

Pacienții și îngrijitorii trebuie consiliați să fie vigilenți pentru a depista semnele și simptomele hemolizei posttratament, cum sunt paloare, icter, urină de culoare închisă, febră, fatigabilitate, dispnee, amețeli și confuzie.

În plus, deoarece un subgrup de pacienți cu anemie hemolitică întârziată după administrarea Eurartesim prezintă dovezi de anemie hemolitică autoimună, trebuie luat în considerare un test antiglobulinic direct pentru a determina dacă este necesară terapia, de exemplu cu corticosteroizi.

#### Copii și adolescenți

Se recomandă precauții speciale la copiii mici care prezintă vărsături, deoarece este posibil ca aceștia să dezvolte tulburări electrolitice. Acestea pot mări efectul Eurartesim de prelungire a intervalului QTc (vezi pct. 4.3).

#### Insuficiență hepatică și renală

Eurartesim nu a fost evaluat la pacienți cu insuficiență renală sau insuficiență hepatică moderată sau severă (vezi pct. 4.2). Deoarece este posibilă apariția unor concentrații plasmatice mari ale piperachinei, se recomandă prudență când se administrează Eurartesim la pacienți cu icter și/sau insuficiență renală sau insuficiență hepatică moderată sau severă precum și monitorizarea ECG și a potasiemiei.

#### Rezistența la medicament în regiunea geografică

Profilele rezistenței la medicament ale *P. falciparum* pot varia din punct de vedere geografic. S-a raportat rezistența crescută a *P. falciparum* comparativ cu artemisinine și/sau piperachină, predominant în Asia de Sud-Est. În cazul recidivei dovedite sau suspectate a infecțiilor malarice după tratamentul cu artenimol/piperachină, pacienților trebuie să li se administreze un alt antimalaric.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Eurartesim este contraindicat la pacienții cărora li se administrează deja medicamente despre care se cunoaște faptul că prelungesc intervalul QTc, din cauza riscului de interacțiuni farmacodinamice care determină un efect aditiv asupra intervalului QTc (vezi pct. 4.3 și 4.4).

S-au efectuat un număr limitat de studii privind interacțiunile medicamentoase farmacocinetice cu Eurartesim la subiecți adulți sănătoși. Prin urmare, evaluarea posibilității apariției interacțiunilor medicamentoase se bazează pe studii *in vivo* sau *in vitro*.

#### Efectul Eurartesim asupra medicamentelor administrate concomitent

Piperachina este metabolizată de CYP3A4 și este un inhibitor al acesteia. Administrarea concomitentă de Eurartesim pe cale orală cu o doză orală de 7,5 mg midazolam, un substrat folosit pentru testarea activității CYP3A4, a determinat o creștere modestă ( $\leq 2$  ori) a expunerilor la midazolam și la metabolizării acestuia la subiecți adulți sănătoși. Acest efect inhibitor nu a mai fost evident după o săptămână de la ultima administrare a Eurartesim. Prin urmare, o atenție deosebită trebuie acordată atunci când medicamentele cu un indice terapeutic îngust (de exemplu medicamente anti-retrovirale și ciclosporină) se administrează concomitent cu Eurartesim.

Datele *in vitro* relevă că piperachina este supusă unei metabolizări reduse prin intermediul CYP2C19 și este, de asemenea, un inhibitor al acestei enzime. Există posibilitatea reducerii ratei de metabolizare a altor substraturi ale acestei enzime, cum este omeprazolul, având ca rezultat creșterea concentrației plasmatice și, prin urmare, a toxicității acestora.

Piperachina prezintă potențial de creștere a ratei de metabolizare pentru substraturi ale CYP2E1, ceea ce determină o scădere a concentrației plasmatice a substraturilor cum sunt paracetamolul sau teofilina și gazele anestezice enfluran, halotan și izofluran. Consecința principală a acestei interacțiuni ar putea fi o scădere a eficacității medicamentelor administrate concomitent.

Administrarea de artenimol poate să determine o scădere ușoară a activității CYP1A2. Prin urmare se impune prudență atunci când Eurartesim se administrează concomitent cu medicamente metabolizate

prin intermediul acestei enzime și care au un indice terapeutic îngust, cum este teofilina. Este puțin probabil ca efectele să persiste după 24 de ore de la ultima administrare a artenimolului.

#### Efectul medicamentelor administrate concomitent asupra Eurartesim

Piperachina este metabolizată de către CYP3A4 *in vitro*. Administrarea concomitentă, pe cale orală, a unei doze unice de claritromicină (un inhibitor puternic al CYP3A4, utilizat pentru testarea activității acestei izoenzime), cu o doză orală unică de Eurartesim, a determinat o creștere modestă ( $\leq 2$  ori) a expunerii la piperachină la subiecți adulți sănătoși. Această creștere a expunerii la tratamentul asociat antimalarie poate determina o exacerbare a efectului asupra intervalului QTc (vezi pct. 4.4). Prin urmare se recomandă o prudență deosebită atunci când Eurartesim este utilizat la pacienți cărora li se administrează inhibitori puternici ai CYP3A4 [de exemplu anumiți inhibitori de protează HIV (atazanavir, darunavir, indinavir, lopinavir, ritonavir) sau verapamil] și trebuie luată în considerare monitorizarea ECG din cauza riscului creșterii concentrațiilor plasmatice ale piperachinei (vezi pct. 4.4).

Concentrațiile plasmatice ale piperachinei pot fi scăzute de către medicamentele inductoare enzimatic, cum sunt rifampicina, carbamazepina, fenitoina, fenobarbitalul, sunătoarea (*Hypericum perforatum*). Concentrația de artenimol poate fi, de asemenea, scăzută.

La administrarea concomitentă cu efavirenz, concentrația plasmatică a piperachinei a scăzut cu 43%. Reducerea concentrațiilor plasmatice de piperachină și/sau artenimol poate duce la eșec terapeutic. Prin urmare, nu se recomandă tratamentul concomitent cu asemenea medicamente.

#### Copii și adolescenți

Studiile privind interacțiunile medicamentoase au fost efectuate numai la adulți. Nu se cunoaște amploarea interacțiunilor la copii și adolescenți. Interacțiunile menționate mai sus pentru adulți și avertizările de la pct. 4.4 trebuie avute în vedere pentru copii și adolescenți.

#### Contraceptive orale

La administrarea concomitentă la femei sănătoase, Eurartesim a avut doar un efect minim asupra unui tratament contraceptiv oral asociat, cu estrogen/progestogen, determinând o creștere a ratei de absorbție a etinilestradiolului (exprimată prin media geometrică a  $C_{max}$ ) de circa 28%, dar fără o modificare semnificativă a expunerii la etinilestradiol și levonorgestrel și fără a influența activitatea contraceptivă, fapt demonstrat de concentrațiile plasmatice similare ale hormonului de stimulare foliculară (FSH), ale hormonului luteinizant (LH) și ale progesteronului, observate în urma tratamentului contraceptiv oral, cu sau fără administrarea concomitentă de Eurartesim.

#### Interacțiuni cu alimente

Absorbția piperachinei este crescută în prezența alimentelor cu conținut lipidic bogat (vezi pct. 4.4 și 5.2), ceea ce poate duce la creșterea efectului asupra intervalului QTc. Prin urmare, Eurartesim trebuie administrat cu apă, numai conform descrierii de la pct. 4.2. Eurartesim nu trebuie administrat cu suc de grapefruit, deoarece acesta poate duce la creșterea concentrațiilor plasmatice ale piperachinei.

### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

#### Sarcina

Datele provenite din utilizarea artenimolului/piperachinei în timpul primului trimestru de sarcină sunt doar limitate ( $n = 3$ ).

Pe baza datelor obținute la animale, se presupune că Eurartesim provoacă anomalii congenitale grave atunci când se administrează în primul trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4. și 5.3). Studiile cu privire la toxicitatea asupra funcției de reproducere cu derivați de artemisinină au demonstrat potențialul teratogen al acestora, riscul fiind crescut la începutul gestației (vezi pct. 5.3). Piperachina nu a fost teratogenă la șobolan sau la iepure.

Prin urmare, Eurartesim nu trebuie utilizat în timpul primului trimestru de sarcină în situațiile în care sunt disponibile alte medicamente antimalarice adecvate și eficiente (vezi pct. 4.4).

Conform unui număr mare de date (peste 3000 de rezultate obținute din expunere) provenite din utilizarea artenimolului/piperachinei în al doilea și al treilea trimestru de sarcină, nu s-au evidențiat

efecte fetotoxice. În studiile perinatale și postnatale efectuate la șobolani, piperachina a fost asociată cu complicații ale nașterii. Cu toate acestea, nu au existat întârzieri ale dezvoltării neonatale în urma expunerii intrauterine sau prin lapte (vezi pct. 5.3).

În consecință, dacă Eurartesim este mai adecvat la o femeie gravidă decât alte tratamente combinate pe bază de artemisinină, cu o gamă de experiență mai mare (sau sulfadoxină-pirimetamină), Eurartesim poate fi utilizat în al doilea și al treilea trimestru de sarcină.

#### Alăptarea

Datele obținute la animale sugerează excreția piperachinei în laptele matern, dar nu există date disponibile la om. Femeile cărora li se administrează Eurartesim nu trebuie să alăpteze în timpul tratamentului.

#### Fertilitatea

Nu există date specifice privind efectele piperachinei asupra fertilității; cu toate acestea, nu s-au raportat reacții adverse în timpul utilizării clinice. Mai mult, datele obținute în studiile la animale evidențiază faptul că fertilitatea nu este afectată de către artenimol, atât la femele cât și la masculi.

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Datele privind reacțiile adverse, obținute din studiile clinice, sugerează că Eurartesim nu are nicio influență asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje, după vindecarea infecției acute a pacientului.

### **4.8 Reacții adverse**

#### Sumarul profilului de siguranță

Siguranța Eurartesim a fost evaluată în două studii deschise, de fază III, care au implicat 1239 de copii și adolescenți cu vârsta de până la 18 ani și 566 de pacienți adulți cu vârsta peste 18 ani, cărora li s-a administrat tratament cu Eurartesim.

Într-un studiu randomizat, în care 767 de adulți și copii cu malarie cu *P. falciparum* necomplicată au fost expuși la tratamentul cu Eurartesim, s-a considerat că 25% dintre subiecți au prezentat o reacție adversă la medicament (RAM). Nicio RAM nu a apărut cu frecvență  $\geq 5\%$ . Cele mai frecvente RAM observate cu o frecvență  $\geq 1,0\%$  au fost: cefalee (3,9%), prelungire a intervalului QTc pe electrocardiogramă (3,4%), infecție cu *P. falciparum* (3,0%), anemie (2,8%), eozinofilie (1,7%), scădere a valorii hemoglobinei (1,7%), tahicardie sinusală (1,7%), astenie (1,6%), scădere a hematocritului (1,6%), febră (1,5%), scădere a numărului de eritrocite (1,4%). Un număr total de 6 (0,8%) subiecți au prezentat RAM grave în acest studiu.

În cadrul celui de-al doilea studiu randomizat, 1038 de copii cu vârstă cuprinsă între 6 luni și 5 ani au fost expuși la tratamentul cu Eurartesim și s-a evaluat că 71% dintre subiecți au prezentat o RAM. Următoarele RAM au fost observate cu o frecvență  $\geq 5,0\%$ : tuse (32%), febră (22,4%), gripă (16,0%), infecție cu *P. falciparum* (14,1%), diaree (9,4%), vărsături (5,5%) și anorexie (5,2%). Un număr total de 15 (1,5%) subiecți au prezentat RAM grave în cadrul acestui studiu.

#### Lista reacțiilor adverse prezentată sub formă de tabel

În tabelul de mai jos, RAM sunt prezentate pe aparate, sisteme și organe (ASO) și sunt clasificate în funcție de frecvență. În cadrul fiecărei grupe de frecvență reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității, folosind următoarea convenție: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). Tabelul din această secțiune este numai pentru pacienții adulți. Un tabel corespunzător pentru copii și adolescenți este prezentat la punctul specific de mai jos.

Frecvența RAM la pacienții adulți care au participat la studii clinice cu Eurartesim și provenită din experiența de după punerea pe piață:

ASO	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
Infecții și infestări		Infecție cu <i>P. falciparum</i>	Infecții ale tractului respirator Gripă	
Tulburări hematologice și limfatice		Anemie		Anemie hemolitică autoimună Anemie hemolitică întârziată
Tulburări metabolice și de nutriție			Anorexie	
Tulburări ale sistemului nervos		Cefalee	Convulsii Amețeală	
Tulburări cardiace		Prelungire a intervalului QTc Tahicardie	Tulburări de conducere cardiacă Aritmii sinusale Bradycardie	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale			Tuse	
Tulburări gastro-intestinale			Vărsături Diaree Greață Durere abdominală	
Tulburări hepatobiliare			Hepatită Leziuni hepatocelulare Hepatomegalie Valori anormale ale testelor funcțiilor ficatului	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat			Prurit	
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv			Artralgie Mialgie	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Astenie Febră		

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

RAM observate în cazul administrării Eurartesim au fost în general de intensitate ușoară și majoritatea nu au fost grave. Reacții precum tuse, febră, cefalee, infecție cu *P. falciparum*, anemie, astenie, anorexie și modificările observate în valorile parametrilor hematologici sunt compatibile cu cele prevăzute la pacienții cu malarie acută. La copiii și adolescenții cărora li se administrează tratament pentru malarie acută se prevede, de asemenea, apariția diareei și a vărsăturilor. Efectul de prelungire a



intervalului QTc a fost observat în Ziua 2 și s-a remis până în Ziua 7 (următorul moment în care s-au efectuat ECG).

#### Copii și adolescenți

În continuare este prezentată o sinteză, sub formă de tabel, a RAM observate la copii și adolescenți. Cea mai mare parte a experienței la copii și adolescenți provine de la copii africani, cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 5 ani.

Frecvența RAM la copii și adolescenți care au participat la studii clinice cu Eurartesim și provenită din experiența de după punerea pe piață:

ASO	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
Infecții și infestări	Gripă Infecție cu <i>P. falciparum</i>	Infecții ale tractului respirator Otită		
Tulburări hematologice și limfatice		Trombocitopenie Leucopenie/ Neutropenie Leucocitoză (Neclasificată în altă parte) Anemie	Trombocitemie Splenomegalie Limfadenopatie Hipocromazie	Anemie hemolitică autoimună Anemie hemolitică întârziată
Tulburări metabolice și de nutriție		Anorexie		
Tulburări ale sistemului nervos			Convulsii Cefalee	
Tulburări oculare		Conjunctivită		
Tulburări cardiace		QT/QTc prelungit Ritm cardiac neregulat	Tulburări de conducere cardiacă Murmur cardiac	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Tuse		Rinoree Epistaxis	
Tulburări gastro-intestinale		Vărsături Diaree Durere abdominală	Stomatită Greață	
Tulburări hepatobiliare			Hepatită Hepatomegalie Valori anormale ale testelor funcțiilor ficatului Icter	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Dermatită Erupții cutanate tranzitorii	Acantoză Prurit	

ASO	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv			Artralgie	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Febră	Astenie		

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în **Anexa V**.

### 4.9 Supradozaj

În studiile clinice, nouă pacienți au primit o doză de Eurartesim dublă față de cea cumulativă stabilită. Profilul de siguranță la acești pacienți nu a fost diferit față de cel al pacienților cărora li s-a administrat doza recomandată, fără ca vreun pacient să raporteze evenimente adverse severe (EAS).

În cazul în care se suspectează supradozajul, trebuie administrat tratament simptomatic și de susținere a funcțiilor vitale, după cum este necesar, incluzând monitorizarea ECG, din cauza posibilității prelungirii intervalului QTc (vezi pct. 4.4).

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antiprotozoarice, antimalarice, artemisinin și derivate, combinații, codul ATC: P01BF05

#### Efecte farmacodinamice

Artenimolul poate atinge concentrații crescute în eritrocitele parazitare. Se presupune că punțile endoperoxidice ale acestora sunt esențiale pentru activitatea antimalarică, provocând distrugerea radicalilor liberi la nivelul sistemelor membranare ale parazitului, incluzând:

- Inhibiția ATP-azei calcice a reticulului sarcoplasmic-endoplasmic al *P. falciparum*
- Interferența cu transportul electronilor la nivel mitocondrial
- Interferența cu proteinele de transport ale parazitului
- Tulburarea funcției mitocondriale a parazitului.

Mecanismul exact de acțiune al piperachinei rămâne necunoscut, dar este probabil similar celui al clorochinei, un compus analog cu structură apropiată. În interiorul parazitului malaric, clorochina se leagă de hemul toxic (derivat din hemoglobina pacientului), împiedicând dezintoxicarea acestuia prin intermediul unei faze de polimerizare.

Piperachina este o bischinolină și această clasă a prezentat o activitate antimalarică bună împotriva tulpinilor de *Plasmodium* rezistente la clorochină *in vitro*. Structura voluminoasă a bischinolinei poate fi importantă pentru activitatea împotriva tulpinilor rezistente la clorochină și poate acționa prin următoarele mecanisme:

- Inhibiția transportorilor care determină efluxul clorochinei din fagozomul parazit
- Inhibiția mecanismului de digestie a hemului în fagozomul parazit.

S-a raportat rezistență la piperachină (când este utilizată în monoterapie).

Eficacitatea și siguranța Eurartesim au fost evaluate în două studii clinice mari, deschise, randomizate.

Studiul DM040010 a fost efectuat la pacienți asiatici adulți, adolescenți și copii cu malarie cu *P. falciparum*, necomplicată. Tratamentul cu Eurartesim a fost comparat cu Artesunat + Meflochină (AS + MQ). Criteriul final principal de evaluare a fost frecvența de vindecare, corectată pe baza reacției de polimerizare în lanț (PCR), în ziua 63.

Studiul DM040011 a fost efectuat la copii și adolescenți africani cu malarie cu *P. falciparum*, necomplicată. Tratamentul cu Eurartesim a fost comparat cu Artemeter + Lumefantrină (A + L). Criteriul final principal de evaluare a fost frecvența de vindecare, corectată pe baza reacției de polimerizare în lanț (PCR), în ziua 28.

Rezultatele pentru criteriul final principal de evaluare la pacienții cu intenție de tratament modificată (IDT-m) (definită prin toți pacienții repartizați randomizat, la care s-a administrat cel puțin o doză din tratamentul studiului, excluzând pacienții pierduți la urmărire din motive necunoscute) au fost următoarele:

Studiu	Frecvența vindecărilor (IDT-m) corectată pe baza PCR			
	Eurartesim	AS + MQ	A + L	ÎI 95% bilateral privind diferența de tratament (Eurartesim-medicament comparator); valoare p
DM040010 (n=1087)	97,0%	95,3%	-	(-0,84, 4,19) %; p=0,161
DM040011 (n=1524)	92,7%	-	94,8%	(-4,59, 0,45) %; p=0,128

În fiecare caz, rezultatele au confirmat că Eurartesim a fost non-inferior față de medicamentul comparator. În ambele studii, frecvența reală de eșec terapeutic a fost mai mică de 5% din pragul de eficacitate stabilit de OMS.

Frecvențele de vindecare specifice vârstei, corectate pe baza reacției de polimerizare în lanț (PCR), la grupele de pacienți cu IDT-m, sunt prezentate în continuare sub formă de tabel, pentru studiile asiatic și, respectiv, african:

Studiu	Frecvența vindecărilor (IDT-m) corectată pe baza PCR			
	Eurartesim	AS + MQ	A + L	ÎI 95% bilateral privind diferența de tratament (Eurartesim- medicament comparator); valoare p
<b>DM040010</b> (n=1087)				
≤5 ani	100,0%	100,0%	-	-
>5 și ≤12 ani	98,2%	96,5%	-	(-3,67, 7,09) %; 0,605
>12 și ≤18 ani	97,3%	100,0%	-	(-6,40, 0,99) %; 1,000
>18 și ≤64 ani	96,6%	94,4%	-	(-0,98, 5,30) %; 0,146
<b>DM040011</b> (n=1524)				
≤1 an	91,5%	-	98,5%	(-12,66, -1,32) % <sup>(1)</sup> ; 0,064
>1 și ≤2 ani	92,6%	-	94,6%	(-6,76, 2,63) %; 0,413
>2 și ≤5 ani	93,0%	-	94,0%	(-4,41, 2,47) %; 0,590

<sup>(1)</sup> Acest ÎI este asimptotic deoarece ÎI exact nu a putut fi calculat

În Registrul de siguranță european, 25 pacienți cu greutatea ≥ 100 kg (interval: 100-121 kg) au fost tratați cu 4 comprimate de PQP/artenimol 320/40 mg timp de 3 zile. S-a evidențiat că 22 dintre acești pacienți nu mai prezentau paraziți la ultima analiză microscopică a probei de sânge; trei pacienți nu au efectuat analiza de sânge parazitologică. Toți pacienții au fost vindecați clinic.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

S-au investigat profilurile farmacocinetice ale artenimolului și piperachinei pe modele animale și la diferite grupuri de persoane (voluntari sănătoși, pacienți adulți, adolescenți și copii).

### Absorbție

Artenimolul este absorbit foarte rapid,  $T_{max}$  fiind de aproximativ 1-2 ore după administrarea de doze unice și repetate. La pacienți, valorile medii ale  $C_{max}$  (CV%) și  $ASC_{INF}$  ale artenimolului (observate după prima doză de Eurartesim) au fost de 752 (47%) ng/ml și, respectiv, de 2002 (45%) ng/ml\*oră.

Biodisponibilitatea artenimolului pare a fi mai mare la pacienții cu malarie comparativ cu voluntarii sănătoși, probabil deoarece malarie în sine are un efect asupra dispoziției artenimolului. Aceasta poate reflecta disfuncția hepatică asociată cu malarie, care provoacă o creștere a biodisponibilității artenimolului (scădere a efectului de prim pasaj hepatic), fără a influența timpul de înjumătățire plasmatică aparent prin eliminare al acesteia, limitat în funcție de ritmul absorbției. La voluntarii sănătoși de sex masculin și în condiții de repaus alimentar, valorile medii ale  $C_{max}$  și  $ASC_{INF}$  ale artenimolului au fost cuprinse între 180-252 ng/ml și, respectiv, 516-684 ng/ml\*oră.

Expunerea sistemică la artenimol a avut tendința de ușoară scădere după administrarea ultimei doze de Eurartesim (fiind cu până la 15% mai mică decât cea înregistrată după prima doză). Parametrii farmacocinetici ai artenimolului s-au dovedit a fi similari la voluntarii sănătoși de origine asiatică și caucaziană. Expunerea sistemică la artenimol în ultima zi de tratament s-a dovedit a fi mai mare la femei decât la bărbați, diferența fiind de maxim 30%.

La voluntarii sănătoși, expunerea la artenimol a fost crescută cu 43% când s-a administrat împreună cu alimente cu conținut hiperlipidic/hipercaloric.

Piperachina, o componentă înalt lipofilică, este absorbită lent. La om, piperachina are un  $T_{max}$  de aproximativ 5 ore după administrarea de doze unice și repetate. La pacienți, valorile medii (CV%) ale  $C_{max}$  și  $ASC_{0-24}$  (observate după prima doză de Eurartesim) au fost de 179 (62%) ng/ml și, respectiv, 1679 (47%) ng/ml\*oră. Din cauza eliminării sale lente, piperachina se acumulează în plasmă după administrarea de doze repetate, având un factor de acumulare de aproximativ 3. Parametrii farmacocinetici ai piperachinei s-au dovedit a fi similari la voluntarii sănătoși de origine asiatică și caucaziană. Pe de altă parte, în ultima zi de tratament cu Eurartesim, concentrația plasmatică maximă a piperachinei a fost mai mare la voluntarii sănătoși de sex feminin comparativ cu cei de sex masculin, diferența fiind cuprinsă în intervalul 30 - 50%.

La voluntarii sănătoși, expunerea la piperachină este de aproximativ 3 ori mai mare când aceasta se administrează împreună cu alimente cu conținut hiperlipidic/hipercaloric. Acest efect farmacocinetic este asociat cu un efect crescut de prelungire a intervalului QT. În consecință, Eurartesim trebuie administrat cu apă, la cel puțin 3 ore după ultimul consum de alimente, și nu trebuie consumate alimente timp de 3 ore după fiecare doză (vezi pct. 4.2).

### Distribuție

Piperachina și artenimolul sunt legate în proporții crescute de proteinele plasmaticice la om: legarea de proteine, observată în studiile *in vitro*, a fost de 44 - 93% pentru artenimol și >99% pentru piperachină. În plus, din datele *in vitro* și *in vivo* obținute la animale, s-a constatat că piperachina și artenimolul au tendința de a se acumula în eritrocite.

S-a observat că artenimolul prezintă un volum mic de distribuție la om (0,8 l/kg; CV 35,5%).

Parametrii farmacocinetici observați pentru piperachină indică faptul că această substanță activă are un volum de distribuție crescut (730 l/kg; CV 37,5%) la om.

### Metabolizare

Artenimolul este transformat în principal în  $\alpha$ -artenimol- $\beta$ -glucuronid ( $\alpha$ -artenimol-G). Studiile cu microzomi hepatici umani au arătat că artenimolul a fost metabolizat prin intermediul UDP-glucuronoziltransferazei (UGT1A9 și UGT2B7) la  $\alpha$ -artenimol-G, fără metabolizarea mediată de

citocromul P450. Studiile privind interacțiunile medicamentoase *in-vitro* au arătat că arteminolul este un inhibitor al CYP1A2; prin urmare, există posibilitatea ca arteminolul să crească concentrațiile plasmatice ale substraturilor CYP1A2 (vezi pct. 4.5).

Studiile de metabolizare *in vitro* au demonstrat că piperachina este metabolizată de hepatocitele umane (aproximativ 85% din piperachină a rămas nemodificată după o incubare de 2 ore la 37°C).

Piperachina a fost metabolizată în principal prin intermediul CYP3A4 și, în mai mică măsură, prin intermediul CYP2C9 și CYP2C19. Piperachina s-a dovedit a fi un inhibitor al CYP3A4 (de asemenea, în manieră dependentă de timp) și, în mai mică măsură, al CYP2C19, în timp ce a stimulat activitatea CYP2E1.

Nu s-a observat niciun efect asupra profilului metabolic al piperachinei în hepatocitele umane când aceasta a fost incubată concomitent cu arteminol. Metabolii majori ai piperachinei au fost produșii de scindare ai acidului carboxilic și un produs mono-N-oxidat.

În studiile la om, s-a constatat că piperachina este un inhibitor slab al enzimei CYP3A4, iar inhibitorii puternici ai activității CYP3A4 au determinat o ușoară inhibare a metabolizării piperachinei (vezi pct. 4.5).

#### Eliminare

Timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare al arteminolului este de aproximativ 1 oră. Clearance-ul oral mediu la pacienții adulți cu malarie a fost de 1,34 l/oră și kg. Clearance-ul oral mediu a fost ușor mai mare la copii și adolescenți, cu toate că diferențele au fost minore (<20%). Arteminolul este eliminat prin metabolizare (în principal prin glucuronoconjugare). Clearance-ul acestuia s-a dovedit a fi ușor mai mic la voluntarii sănătoși de sex feminin comparativ cu cei de sex masculin. Există puține date privind excreția arteminolului la om. Cu toate acestea, în literatura de specialitate se raportează că excreția substanței active sub formă nemodificată în urină și materii fecale la om este neglijabilă în cazul derivaților de artemisinină.

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al piperachinei este de aproximativ 22 de zile la pacienții adulți și de aproximativ 20 de zile la copii și adolescenți. Clearance-ul oral mediu la pacienții adulți cu malarie a fost de 2,09 l/oră și kg, în timp ce la copii și adolescenți a fost de 2,43 l/oră și kg. Datorită timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare prelungit, piperachina se acumulează după administrarea unor doze repetate.

Studiile la animale au arătat că piperachina radiomarcată este excretată pe cale biliară, în timp ce excreția urinară este neglijabilă.

#### Farmacocinetica la grupe speciale de pacienți

Nu s-au efectuat studii specifice de farmacocinetică la pacienții cu insuficiență hepatică sau insuficiență renală sau la persoanele vârstnice.

Într-un studiu farmacocinetic efectuat la copii și adolescenți și bazat pe un eșantion foarte limitat, s-au observat diferențe minore privind farmacocinetica arteminolului între grupurile de copii și adolescenți și cele de adulți. Clearance-ul mediu (1,45 l/oră și kg) a fost ușor mai rapid la copii și adolescenți comparativ cu pacienții adulți (1,34 l/oră și kg), în timp ce volumul mediu de distribuție la copii și adolescenți (0,705 l/kg) a fost mai scăzut decât la adulți (0,801 l/kg).

Aceeași comparație a evidențiat faptul că, la copii, constanta ratei de absorbție a piperachinei și timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare au fost predominant similare cu cele observate la adulți. Cu toate acestea, clearance-ul aparent a fost mai rapid (1,30 comparativ cu 1,14 l/oră și kg) și volumul total aparent de distribuție a fost mai redus la copii și adolescenți (623 comparativ cu 730 l/kg).

### 5.3 Date preclinice de siguranță

#### Toxicitate generală

Datele din literatură cu privire la toxicitatea cronică a piperachinei la câini și maimuțe indică un anumit grad de hepatotoxicitate și scăderea ușoară, reversibilă, a numărului total de leucocite și de neutrofile.

Cea mai importantă caracteristică non-clinică privind siguranța după administrarea de doze repetate a fost infiltrarea macrofagelor cu material granular bazofil intracitoplasmatic, concordantă cu fosfolipidoza și leziunile degenerative în numeroase organe și țesuturi. Aceste reacții adverse au fost observate la animale, la valori de expunere similare cu cele clinice și cu posibilă relevanță pentru utilizarea clinică. Nu se cunoaște dacă aceste efecte toxice sunt reversibile.

Artenimolul și piperachina nu au fost genotoxice/clastogene pe baza testelor *in vitro* și *in vivo*.

Nu s-au efectuat studii privind carcinogenitatea.

Artenimolul provoacă embrioletalitate și teratogenitate la șobolani și iepuri.

Piperachina nu a indus malformații la șobolani și iepuri. Într-un studiu privind dezvoltarea perinatală și postnatală (segmentul III) la șobolani femele cărora li s-au administrat 80 mg/kg, unele animale au prezentat o întârziere a nașterii, care a provocat mortalitate la puii nou-născuți. La femelele cu nașteri normale, dezvoltarea, comportamentul și creșterea descendenților supraviețuitori au fost normale în urma expunerii intrauterine sau prin lapte.

Nu s-au efectuat studii privind toxicitatea asupra funcției de reproducere în urma administrării asocierii de artenimol și piperachină.

#### Efecte toxice asupra sistemului nervos central (SNC)

La om și la animale, derivații de artemisinină prezintă potențial de neurotoxicitate, strâns corelat cu doza, calea de administrare și formulările diferitelor prodroguri ale artenimolului. La om, neurotoxicitatea potențială a artenimolului administrat oral poate fi considerată foarte puțin probabilă, datorită clearance-ului rapid al artenimolului și expunerii sale de scurtă durată (3 zile de tratament pentru pacienții cu malarie). Nu au existat dovezi privind leziuni induse de artenimol în nucleii specifici la șobolani sau câini, chiar și la doză letală.

#### Efecte toxice cardiovasculare

Efectele asupra tensiunii arteriale și durata intervalului PR și complexului QRS au fost observate la doze mari de piperachină. Cel mai important efect cardiac potențial a fost legat de conducerea cardiacă.

În testul hERG,  $CI_{50}$  a fost de 0,15  $\mu$ mol pentru piperachină și de 7,7  $\mu$ mol pentru artenimol.

Asocierea artenimolului și a piperachinei nu produce inhibarea hERG în măsură mai mare comparativ cu fiecare componentă.

#### Fototoxicitate

Nu există preocupări privind fototoxicitatea în cazul administrării de artenimol, deoarece aceasta nu absoarbe în intervalul 290 - 700 nm.

Piperachina are o absorbție maximă la 352 nm. Deoarece piperachina este prezentă în piele (aproximativ 9% la șoareci nepigmentați și numai 3% la șoareci pigmențați), s-au observat reacții fototoxice ușoare (edem și eritem) la 24 de ore după tratamentul administrat oral la șoareci expuși la radiații UV.

## 6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

### 6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Amidon pregelatinizat

Dextrină

Hipromeloză (E464)

Croscarmeloză sodică

Stearat de magneziu (E572)

Film

Hipromeloză (E464)

Dioxid de titan (E171)

Macrogol 400

**6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

**6.3 Perioada de valabilitate**

2 ani

**6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

**6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Comprimatele de Eurartesim sunt ambalate în blistere din PVC-PVDC/aluminiu care conțin 3, 6, 9, 12, 270 sau 300 comprimate.

**6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

**7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Alfasigma S.p.A.

Via Ragazzi del '99, n. 5

40133 Bologna

Italia

Telefon: +39 051 6489602

Fax: +39 051 388689

E-mail: [regulatorycorporate@alfasigma.com](mailto:regulatorycorporate@alfasigma.com)

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/11/716/001

EU/1/11/716/002

EU/1/11/716/003

EU/1/11/716/004

EU/1/11/716/006

EU/1/11/716/007

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 27 octombrie 2011

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 09 septembrie 2016

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.



## **ANEXA II**

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

## **A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

### Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

## **B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

## **C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

## **D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

- **Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

Dacă data pentru depunerea RPAS-ului coincide cu data pentru actualizarea PMR-ului, acestea trebuie depuse în același timp.

- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Deținătorul autorizației de punere pe piață se va asigura că toți medicii preconizați să prescrie sau să utilizeze Eurartesim vor primi un pachet educațional pentru profesioniștii din domeniul sănătății, care conține următoarele:

- Rezumatul caracteristicilor produsului
- Prospectul cu informații pentru pacient
- Prospectul cu informații pentru medic, inclusiv Condițiile de utilizare contraindicate și Lista de verificare a medicamentelor contraindicate pentru administrare concomitentă

Prospectul cu informații pentru medic trebuie să conțină următoarele mesaje-cheie:

- Faptul că Eurartesim are potențialul de a prelungi intervalul QTc, ceea ce poate duce la aritmii potențial letale.
- Faptul că absorbția piperachinei crește în prezența alimentelor, prin urmare, pentru a reduce riscul de prelungire a intervalului QTc, pacienții trebuie sfătuiți să ia comprimatele cu apă, fără mâncare, cu nu mai puțin de trei ore după ultimul consum de alimente. Nu trebuie să fie consumate alimente la mai puțin de 3 ore de la administrarea fiecărei doze.
- Faptul că Eurartesim este contraindicat la pacienții cu malarie severă în conformitate cu definiția OMS, la pacienții cu antecedente de condiții clinice care pot duce la prelungirea intervalului QTc și la pacienții care utilizează medicamente despre care se știe că prelungesc intervalul QTc.
- Recomandările aferente monitorizării ECG.
- Domeniul și modul de folosire a Condițiilor de utilizare contraindicate și a Listei de verificare a medicamentelor contraindicate pentru administrare concomitentă.
- Faptul că există un risc potențial de teratogenitate și, prin urmare, Eurartesim nu trebuie utilizat în primul trimestru de sarcină în situații în care sunt disponibile alte medicamente antimalarice adecvate și eficiente.
- Necesitatea de a sfătui pacienții privind riscurile importante asociate cu terapia cu Eurartesim și măsurile de precauție adecvate atunci când se utilizează acest medicament.
- Faptul că pacienții trebuie sfătuiți să se adreseze medicului lor pentru a discuta evenimentele adverse, precum și faptul că medicii/farmacii trebuie să raporteze reacțiile adverse suspectate la Eurartesim, în special cele asociate cu o prelungire a intervalului QT.

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **A. ETICHETAREA**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Eurartesim 160 mg/20 mg comprimate filmate  
tetrafosfat de piperachină/artenimol

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține tetrafosfat de piperachină (sub formă de tetrahidrat) 160 mg și artenimol 20 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR****4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimate filmate  
3 comprimate

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare orală.  
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

A se administra cu cel puțin 3 ore înainte sau după masă.

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.  
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/11/716/005 3 comprimate filmate

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Eurartesim

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

<PC: {număr} [cod medicament]  
SN: {număr} [număr de serie]  
NN: {număr} [număr de rambursare național sau alt număr național de identificare a medicamentului]>

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**BLISTER**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Eurartesim 160 mg/20 mg comprimate  
tetrafosfat de piperachină/artenimol

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Alfasigma S.p.A.

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**



**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Eurartesim 320 mg/40 mg comprimate filmate  
tetrafosfat de piperachină/artenimol

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține tetrafosfat de piperachină (sub formă de tetrahidrat) 320 mg și artenimol 40 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR****4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimate filmate. 3 comprimate  
Comprimate filmate. 6 comprimate  
Comprimate filmate. 9 comprimate  
Comprimate filmate. 12 comprimate  
Comprimate filmate. 270 comprimate  
Comprimate filmate. 300 comprimate

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare orală.  
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

A se administra cu cel puțin 3 ore înainte sau după masă.

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/11/716/001 3 comprimate filmate  
EU/1/11/716/002 6 comprimate filmate  
EU/1/11/716/003 9 comprimate filmate  
EU/1/11/716/004 12 comprimate filmate  
EU/1/11/716/006 270 comprimate filmate  
EU/1/11/716/007 300 comprimate filmate

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Eurartesim

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

<b>18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE</b>
---

<PC: {număr} [cod medicament]

SN: {număr} [număr de serie]

NN: {număr} [număr de rambursare național sau alt număr național de identificare a medicamentului]>

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**BLISTER**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Eurartesim 320 mg/40 mg comprimate  
tetrafosfat de piperachină/artenimol

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Alfasigma S.p.A.

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot:

**5. ALTE INFORMAȚII**

## **B. PROSPECTUL**

## Prospect: Informații pentru utilizator

### Eurartesim 160 mg/20 mg comprimate filmate

Tetrafosfat de piperachină/artenimol

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

### Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Eurartesim și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte ca dumneavoastră sau copilul dumneavoastră să luați Eurartesim
3. Cum să luați Eurartesim
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Eurartesim
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### 1. Ce este Eurartesim și pentru ce se utilizează

Eurartesim conține substanțele active tetrafosfat de piperachină și artenimol. Este utilizat pentru tratarea malariei necomplicate, atunci când utilizarea unui medicament cu administrare orală este adecvată.

Malaria este provocată de o infecție cu un parazit numit *Plasmodium*, transmis prin înțepătura unui țânțar infectat. Există tipuri diferite ale parazitului *Plasmodium*. Eurartesim distruge parazitul *Plasmodium falciparum*.

Acest medicament poate fi administrat la adulți, adolescenți, copii și sugari cu vârsta peste 6 luni și greutate de cel puțin 5 kilograme.

#### 2. Ce trebuie să știți înainte ca dumneavoastră sau copilul dumneavoastră să luați Eurartesim

##### **Nu luați Eurartesim dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră:**

- sunteți alergic la substanțele active, tetrafosfat de piperachină sau artenimol, sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6);
- aveți o formă severă de infecție cu malarie, care afectează părți ale corpului precum creierul, plămânii sau rinichii;
- aveți o afecțiune cardiacă, cum sunt modificări ale ritmului sau frecvenței bătăilor inimii, sau o boală cardiacă;
- cunoașteți că un membru al familiei dumneavoastră (părinți, bunici, frați sau surori) a murit brusc datorită unei probleme de inimă sau s-a născut cu probleme de inimă;
- aveți modificări ale valorilor sărurilor din corp (dezechilibru electrolitic);
- luați medicamente care pot avea un efect asupra ritmului bătăilor inimii, cum sunt:
  - chinidină, disopiramidă, procainamidă, amiodaronă, dofetilidă, ibutilidă, hidrochinidină sau sotalol;

- medicamente utilizate în tratamentul depresiei, cum sunt amitriptilina, fluoxetina sau sertralina;
- medicamente utilizate pentru tratamentul problemelor de sănătate mintală, cum sunt fenotiazine, sertindol, sultopridă, clorpromazină, haloperidol, mesoridazină, pimozidă sau tioridazină;
- medicamente utilizate pentru tratamentul infecțiilor. Acestea includ unele tipuri de medicamente utilizate pentru tratamentul infecțiilor bacteriene [macrolide (cum sunt eritromicina sau claritromicina) și fluorochinolone (cum sunt moxifloxacină și sparfloxacină)] sau infecțiilor fungice (incluzând fluconazol și imidazol) și, de asemenea, pentamidină (utilizată pentru tratamentul unui tip specific de pneumonie) și saquinavir (pentru tratamentul HIV);
- antihistaminice utilizate pentru tratamentul alergiilor sau inflamației, cum sunt terfenadină, astemizol sau mizolastină;
- anumite medicamente utilizate pentru tratamentul problemelor de stomac, cum sunt cisapridă, domperidonă sau droperidol;
- alte medicamente, cum sunt alcaloizii de vinca și trioxidul de arsen (utilizate pentru tratamentul anumitor tipuri de cancer), bepridil (utilizat pentru tratamentul anginei), difemanil (utilizat pentru tratamentul tulburărilor de stomac), levometadil și metadonă (utilizate pentru tratamentul dependenței de droguri) și probucol (utilizat pentru tratamentul valorilor mari de colesterol în sânge).
- recent (de exemplu în decurs de o lună), vi s-a administrat halofantrină sau artemer/lumefantrină pentru tratamentul malariei sau ați luat anumite medicamente pentru prevenirea malariei. Aceste medicamente includ meflochină, halofantrină, lumefantrină, clorochină sau chinină.

Dacă oricare dintre situațiile de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră sau al copilului dumneavoastră sau dacă nu sunteți sigur, spuneți medicului sau farmacistului înainte de a lua sau de a administra Eurartesim.

### **Atenționări și precauții**

Înainte să luați acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră:

- aveți probleme de ficat sau de rinichi;
- aveți o infecție cu malarie, provocată de un alt parazit decât *Plasmodium falciparum*;
- luați sau ați luat orice alt medicament pentru tratamentul malariei (altul decât cele menționate mai sus);
- sunteți în primul trimestru de sarcină sau alăptați (vezi mai jos);
- sunteți femeie, sunteți în vârstă (peste 65 de ani) sau prezentați vărsături;
- luați alte medicamente care ar putea provoca interacțiuni metabolice. Exemplele sunt prezentate la pct. „Eurartesim împreună cu alte medicamente”;
- dacă după tratamentul cu Eurartesim, malaria apare din nou în mod repetat sau nu se vindecă, medicul dumneavoastră vă poate prescrie un alt medicament.

Dacă nu sunteți sigur despre oricare din situațiile de mai sus, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă după tratament apar simptome specifice reacțiilor adverse severe: paloarea pielii, slăbiciune generalizată, dureri de cap, senzație de lipsă de aer și ritm rapid al bătăilor inimii – în special în asociere cu efortul fizic, confuzie, amețală sau urină de culoare închisă (pentru detalii vezi pct. 4).

### **Copii**

Nu administrați acest medicament la copii cu vârsta sub 6 luni sau care au greutatea corporală sub 5 kg.

### **Eurartesim împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Unele medicamente pot afecta modul în care acționează Eurartesim și este posibil ca medicul dumneavoastră să decidă că Eurartesim nu este adecvat sau că sunt necesare verificări suplimentare în timp ce dumneavoastră sau copilul dumneavoastră luați medicamente care ar putea provoca interacțiuni. Exemplele sunt enumerate mai jos (dar există multe alte exemple):

- unele medicamente utilizate pentru tratamentul valorilor mari de colesterol în sânge (cum sunt atorvastatină, lovastatină, simvastatină)
- medicamente utilizate pentru tratamentul tensiunii arteriale mari și problemelor cardiace (cum sunt diltiazem, nifedipină, nitrendipină, verapamil, felodipină, amlodipină)
- unele medicamente utilizate pentru tratamentul HIV (medicamente antiretrovirale): inhibitori de protează HIV (cum sunt atazanavir, darunavir, indinavir, lopinavir, ritonavir), inhibitori non-nucleozidici ai revers-transcriptazei (cum sunt efavirenz, nevirapină)
- unele medicamente utilizate pentru tratamentul infecțiilor microbiene (cum sunt telitromicină, rifampicină, dapsonă)
- medicamente utilizate pentru a vă ajuta să adormiți: benzodiazepine (cum sunt midazolam, triazolam, diazepam, alprazolam, zaleplon, zolpidem)
- medicamente utilizate pentru prevenirea/tratamentul convulsiilor epileptice: barbiturice (cum este fenobarbital), carbamazepină sau fenitoină
- medicamente utilizate după un transplant de organ și în boli autoimune (cum sunt ciclosporină, tacrolimus)
- hormoni sexuali, inclusiv cei conținuți în medicamentele contraceptive hormonale (cum sunt gestoden, progesteron, estradiol, testosteron)
- glucocorticoizi (cum sunt hidrocortizon, dexametazonă)
- omeprazol (utilizat pentru tratamentul afecțiunilor asociate cu producția de acid gastric)
- paracetamol (utilizat pentru tratamentul durerii și febrei)
- teofilină (utilizată pentru îmbunătățirea fluxului de aer la nivelul bronhiilor)
- nefazodonă (utilizată pentru tratamentul depresiei)
- aprepitant (utilizat pentru tratamentul senzației de greață)
- unele gaze (cum sunt enfluran, halotan și izofluran) utilizate pentru administrarea unui anestezic general.

### **Eurartesim împreună cu alimente și băuturi**

Trebuie să luați comprimatele de Eurartesim numai cu apă.

Nu trebuie să luați Eurartesim cu suc de grapefruit, din cauza interacțiunilor posibile.

### **Sarcina și alăptarea**

Spuneți medicului dumneavoastră dacă sunteți în primul trimestru de sarcină, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă sau dacă alăptați. Pe baza datelor obținute la animale, se suspectează că Eurartesim face rău copilului nenăscut atunci când este utilizat în primele trei luni de sarcină. Prin urmare, Eurartesim nu trebuie utilizat în timpul primului trimestru de sarcină dacă medicul dumneavoastră vă poate da un medicament alternativ. Dacă aflați că sunteți gravidă în interval de o lună după ce luați Eurartesim, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră. Expunerea femeilor gravide aflate în al doilea și al treilea trimestru de sarcină nu a fost asociată cu nicio vătămare a copilului nenăscut. Dacă Eurartesim este mai adecvat la o femeie gravidă decât alte tratamente combinate pe bază de artemisinină, cu o gamă de experiență mai mare (sau sulfadoxină-pirimetamină), Eurartesim poate fi utilizat în al doilea și al treilea trimestru de sarcină.

Nu trebuie să alăptați în timp ce luați acest medicament, întrucât medicamentul poate trece prin laptele matern la copilul dumneavoastră.

Dacă luați suplimente care conțin foliați pentru a preveni posibile defecte congenitale ale tubului neural, puteți continua să le utilizați concomitent cu Eurartesim.

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua orice medicament în timpul sarcinii sau alăptării.



### Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Puteți conduce vehicule sau folosi utilaje după administrarea Eurartesim, după ce vă recuperați în urma bolii dumneavoastră.

### 3. Cum să luați Eurartesim

Luați întotdeauna Eurartesim exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Dumneavoastră sau copilul dumneavoastră trebuie să luați acest medicament pe stomacul gol. Dumneavoastră sau copilul dumneavoastră trebuie să luați fiecare doză la cel puțin 3 ore după ultimul consum de alimente și nu trebuie să consumați alimente timp de 3 ore după administrarea fiecărei doze de Eurartesim. Dumneavoastră sau copilul dumneavoastră puteți bea apă oricând.

Dacă comprimatele sunt dificil de înghițit, le puteți zdrobi și amesteca cu apă. Beți amestecul imediat.

Un ciclu de tratament cu Eurartesim durează trei zile consecutive. Luați o doză în fiecare zi. Trebuie să încercați să luați doza aproximativ în același moment al fiecăreia dintre cele trei zile.

Doza zilnică depinde de **greutatea corporală** a pacientului. Medicul dumneavoastră trebuie să vă prescrie o doză adecvată pentru greutatea dumneavoastră sau a copilului dumneavoastră, după cum urmează:

Greutate corporală (kg)	Doza zilnică (mg)	Numărul total de comprimate pentru tratament
între 5 și mai puțin de 7	Jumătate de comprimat a 160 mg/20 mg pe zi	1,5 comprimate
între 7 și mai puțin de 13	Un comprimat de 160 mg/20 mg pe zi	3 comprimate
între 13 și mai puțin de 24	Un comprimat de 320 mg/40 mg pe zi	3 comprimate
între 24 și mai puțin de 36	Două comprimate de 320 mg/40 mg pe zi	6 comprimate
între 36 și mai puțin de 75	Trei comprimate de 320 mg/40 mg pe zi	9 comprimate
> 75	Patru comprimate de 320 mg/40 mg pe zi	12 comprimate

#### Vărsături la administrarea acestui medicament

Dacă acest lucru se întâmplă în interval de:

- 30 de minute după administrarea Eurartesim, trebuie luată din nou întreaga doză.
- 31-60 de minute, trebuie luată din nou jumătate de doză.

Nu luați și nu dați copilului dumneavoastră o altă doză dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră prezentați vărsături după administrarea celei de a doua doze. Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră pentru a obține un tratament alternativ pentru malarie.

#### Administrarea acestui medicament, în cazul în care reapare infecția cu malarie

- Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră prezentați un alt atac de malarie, puteți lua un al doilea ciclu de tratament cu Eurartesim în decurs de un an, dacă medicul dumneavoastră consideră că acesta este un tratament adecvat. Dumneavoastră sau copilul dumneavoastră nu trebuie să luați mai mult de două cicluri de tratament în decurs de un an. Dacă se întâmplă acest lucru, discutați cu medicul dumneavoastră. Dumneavoastră sau copilul dumneavoastră nu trebuie să luați un al doilea ciclu de tratament cu Eurartesim în decurs de 2 luni după administrarea primului ciclu.

- Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră sunteți infectați de mai mult de două ori pe an, medicul dumneavoastră vă va prescrie un tratament alternativ.

#### **Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră luați mai mult Eurartesim comprimate decât trebuie**

Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră luați mai mult decât doza recomandată, spuneți medicului dumneavoastră. Medicul dumneavoastră poate recomanda o monitorizare specială a dumneavoastră sau a copilului dumneavoastră, deoarece dozele mai mari decât cea recomandată pot avea un efect advers sever asupra inimii (vezi și pct. 4).

#### **Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră uitați să luați Eurartesim**

Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră uitați să luați a doua doză de Eurartesim la timpul potrivit, trebuie să o luați imediat ce vă aduceți aminte. Apoi luați cea de-a treia (ultima) doză la aproximativ 24 de ore după cea de-a doua doză. Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră uitați să luați cea de-a treia (ultima) doză la timpul potrivit, trebuie să o luați imediat ce vă aduceți aminte. Nu luați niciodată mai mult de o doză în aceeași zi pentru a compensa doza uitată. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

#### **Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră încetați să luați Eurartesim**

Pentru ca medicamentul să acționeze eficient, dumneavoastră sau copilul dumneavoastră trebuie să luați comprimatele conform instrucțiunilor și trebuie să încheiați un ciclu de tratament de 3 zile. În cazul în care dumneavoastră sau copilul dumneavoastră nu puteți face acest lucru, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

## **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Majoritatea reacțiilor adverse nu sunt severe și dispar în mod normal în decurs de câteva zile sau săptămâni după tratament.

#### **Probleme cu inima**

În timpul administrării Eurartesim și timp de câteva zile după ultima doză poate să apară o problemă cardiacă, numită prelungirea intervalului QT. Aceasta poate provoca o anomalie a ritmului cardiac, care poate pune viața în pericol. La adulți și copii s-au observat alte tulburări ale ritmului cardiac cu simptome precum bătăi rapide ale inimii (tahicardie) și bătăi puternice ale inimii care pot fi rapide sau neregulate (palpitații). Aceste reacții adverse sunt frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane). În plus, la adulți s-au observat ritmuri neregulate ale bătăilor inimii (aritmii sinusale) sau lente (bradicardie). Aceste reacții adverse sunt mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane).

**Dacă observați schimbări ale ritmului bătăilor inimii dumneavoastră sau a copilului dumneavoastră sau dacă prezentați simptome (cum sunt palpitații sau bătăi neregulate ale inimii), trebuie să vă adresați medicului dumneavoastră cât mai curând posibil și înaintea momentului administrării celei de-a doua doze.**

**Este posibil ca medicul dumneavoastră să înregistreze activitatea electrică a inimii (electrocardiogramă, ECG) în timp ce dumneavoastră sau copilul dumneavoastră primiți tratament și după administrarea ultimei doze. Medicul dumneavoastră vă va anunța când se vor efectua aceste investigații.**

#### **Probleme cu globulele roșii**

Uneori, după administrarea tratamentului împotriva malariei poate apărea o problemă a globulelor roșii din sânge, numită anemie hemolitică. Afecțiunea poate fi întârziată și poate apărea cu până la o lună după utilizarea de Eurartesim (anemie hemolitică întârziată). În cele mai multe cazuri, anemia se

recuperează fără tratament specific, dar uneori, în cazuri severe, poate fi necesară o transfuzie de sânge. Medicul dumneavoastră vă va efectua periodic analize de sânge. Dacă se suspectează că lipsa globulelor roșii este cauzată de sistemul dumneavoastră imunitar (anemie hemolitică autoimună), aceste teste pot include un test direct de antiglobulină, pentru a determina dacă este necesar tratamentul, de exemplu cu corticosteroizi. Frecvența acestor reacții adverse este necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile). Adresați-vă imediat medicului dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră dezvoltați unul sau mai multe dintre următoarele simptome în urma tratamentului cu Eurartesim: paloarea pielii, slăbiciune generală, durere de cap, senzație de lipsă de aer și bătăi rapide ale inimii – în special în asociere cu efortul fizic, confuzie, amețelă sau urină de culoare închisă.

### **Alte reacții adverse la adulți**

#### *Frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 10)*

Anemie, durere de cap, febră, slăbiciune generală.

#### *Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 100)*

Gripă, infecție respiratorie, poftă de mâncare scăzută sau lipsă a poftei de mâncare, amețeli, convulsii, tuse, vărsături, durere abdominală, diaree, greață, inflamație sau mărire a ficatului, deteriorarea celulelor ficatului, valori anormale ale testelor funcțiilor ficatului, mâncărime, durere la nivelul mușchilor sau articulațiilor.

### **Alte reacții adverse la copii**

#### *Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 persoană din 10)*

Gripă, tuse, febră.

#### *Frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 10)*

Infecții respiratorii, infecție la nivelul urechii, anemie, anomalii ale diferitelor tipuri de celule din sânge (globule albe și trombocite), poftă de mâncare scăzută sau lipsă a poftei de mâncare, infecție la nivelul ochilor, durere abdominală, vărsături, diaree, inflamație la nivelul pielii, erupție trecătoare pe piele, stare generală de slăbiciune.

#### *Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 100)*

Anomalii ale globulelor roșii din sânge, număr crescut de trombocite, mărire a unor organe (cum sunt ficatul și splina), umflare a ganglionilor limfatici, convulsii, durere de cap, bătăi anormale ale inimii (auzite cu stetoscopul de către medicul dumneavoastră), efecte asupra ritmului inimii, sângerări nazale, scurgeri nazale, greață, inflamație la nivelul gurii, inflamație sau mărire a ficatului, icter, valori anormale ale testelor de sânge privind funcțiile ficatului, mâncărime și inflamație la nivelul pielii, dureri la nivelul articulațiilor.

### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## **5. Cum se păstrează Eurartesim**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

Nu utilizați acest medicament dacă observați că blisterul este deschis.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **Ce conține Eurartesim**

Substanțele active sunt tetrafosfat de piperachină și artenimol.

Fiecare comprimat filmat conține tetrafosfat de piperachină (sub formă de tetrahidrat) 160 mg și artenimol 20 mg.

Celelalte componente sunt:

Nucleul comprimatului: amidon pregelatinizat, dextrină, hipromeloză (E464), croscarmeloză sodică, stearat de magneziu (E572).

Film: hipromeloză, dioxid de titan (E171), macrogol 400.

### **Cum arată Eurartesim și conținutul ambalajului**

Eurartesim se prezintă sub formă de comprimate filmate de culoare albă, marcate și cu o linie mediană de divizare.

Comprimatele a 160 mg/20 mg au literele „S” și „T” marcate pe una dintre fețe și sunt furnizate în blistere care conțin 3 comprimate.

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață**

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

Telefon: +39 051 6489602  
Fax: +39 051 388689  
E-mail: [regulatorycorporate@alfasigma.com](mailto:regulatorycorporate@alfasigma.com)

### **Fabricantul**

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

**België/Belgique/Belgien,  
Luxembourg/Luxemburg**  
Alfasigma Belgium sprl/bvba  
Tel: +32 (0)2 420 93 16  
[eurartesim.be@alfasigma.com](mailto:eurartesim.be@alfasigma.com)

**Nederland**

**Deutschland**

Alfasigma Nederland BV  
Tel: +31 30 6702020  
[info.nl@alfasigma.com](mailto:info.nl@alfasigma.com)

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

**España**

Alfasigma España, S.L.  
Tel: +34 93 415 48 22  
[info.es@alfasigma.com](mailto:info.es@alfasigma.com)

**Portugal**

Alfasigma Portugal, Lda  
Tel: +351 217 226 110  
[geral@alfasigma.com](mailto:geral@alfasigma.com)

**France**

Alfasigma France  
Tél: +33 1 45 21 0269  
[regulatory.fr@alfasigma.com](mailto:regulatory.fr@alfasigma.com)

**Ελλάδα**

A VIPharma International A.E.  
Τηλ: +30 210-6194170  
[info@avipharma.gr](mailto:info@avipharma.gr)

**Italia**

Alfasigma S.p.A.  
Tel: +39 051 6489602  
[regulatorycorporate@alfasigma.com](mailto:regulatorycorporate@alfasigma.com)

**Κύπρος**

ISANGEN PHARMA CYPRUS LTD  
Τηλ: +357 24-638833  
[info@isangenpharma.com.cy](mailto:info@isangenpharma.com.cy)

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

Alfasigma S.p.A.

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

Тел/Tel/Tlf/Sími/Puh: +39 051 6489602

[regulatorycorporate@alfasigma.com](mailto:regulatorycorporate@alfasigma.com)

**Acest prospect a fost revizuit în luna AAAA**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

## Prospect: Informații pentru utilizator

### **Eurartesim 320 mg/40 mg comprimate filmate** Tetrafosfat de piperachină/artenimol

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### **Ce găsiți în acest prospect**

1. Ce este Eurartesim și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte ca dumneavoastră sau copilul dumneavoastră să luați Eurartesim
3. Cum să luați Eurartesim
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Eurartesim
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### **1. Ce este Eurartesim și pentru ce se utilizează**

Eurartesim conține substanțele active tetrafosfat de piperachină și artenimol. Este utilizat pentru tratarea malariei necomplicate, atunci când utilizarea unui medicament cu administrare orală este adecvată.

Malaria este provocată de o infecție cu un parazit numit *Plasmodium*, transmis prin înțepătura unui țânțar infectat. Există tipuri diferite ale parazitului *Plasmodium*. Eurartesim distruge parazitul *Plasmodium falciparum*.

Acest medicament poate fi administrat la adulți, adolescenți, copii și sugari cu vârsta peste 6 luni și greutate de cel puțin 5 kilograme.

#### **2. Ce trebuie să știți înainte ca dumneavoastră sau copilul dumneavoastră să luați Eurartesim**

##### **Nu luați Eurartesim dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră:**

- sunteți alergic la substanțele active, tetrafosfat de piperachină sau artenimol, sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6);
- aveți o formă severă de infecție cu malarie, care afectează părți ale corpului precum creierul, plămânii sau rinichii;
- aveți o afecțiune cardiacă, cum sunt modificări ale ritmului sau frecvenței bătăilor inimii, sau o boală cardiacă;
- cunoașteți că un membru al familiei dumneavoastră (părinți, bunici, frați sau surori) a murit brusc datorită unei probleme de inimă sau s-a născut cu probleme de inimă;
- aveți modificări ale valorilor sărurilor din corp (dezechilibru electrolitic);
- luați medicamente care pot avea un efect asupra ritmului bătăilor inimii, cum sunt:
  - chinidină, disopiramidă, procainamidă, amiodaronă, dofetilidă, ibutilidă, hidrochinidină sau sotalol;

- medicamente utilizate în tratamentul depresiei, cum sunt amitriptilina, fluoxetina sau sertralina;
- medicamente utilizate pentru tratamentul problemelor de sănătate mintală, cum sunt fenotiazine, sertindol, sultopridă, clorpromazină, haloperidol, mesoridazină, pimozidă sau tioridazină;
- medicamente utilizate pentru tratamentul infecțiilor. Acestea includ unele tipuri de medicamente utilizate pentru tratamentul infecțiilor bacteriene [macrolide (cum sunt eritromicina sau claritromicina) și fluorochinolone (cum sunt moxifloxacină și sparfloxacină)] sau infecțiilor fungice (incluzând fluconazol și imidazol) și, de asemenea, pentamidină (utilizată pentru tratamentul unui tip specific de pneumonie) și saquinavir (pentru tratamentul HIV);
- antihistaminice utilizate pentru tratamentul alergiilor sau inflamației, cum sunt terfenadină, astemizol sau mizolastină;
- anumite medicamente utilizate pentru tratamentul problemelor de stomac, cum sunt cisapridă, domperidonă sau droperidol;
- alte medicamente, cum sunt alcaloizii de vinca și trioxidul de arsen (utilizate pentru tratamentul anumitor tipuri de cancer), bepridil (utilizat pentru tratamentul anginei), difemanil (utilizat pentru tratamentul tulburărilor de stomac), levometadil și metadonă (utilizate pentru tratamentul dependenței de droguri) și probucol (utilizat pentru tratamentul valorilor mari de colesterol în sânge).
- recent (de exemplu în decurs de o lună), vi s-a administrat halofantrină sau artemer/lumefantrină pentru tratamentul malariei sau ați luat anumite medicamente pentru prevenirea malariei. Aceste medicamente includ meflochină, halofantrină, lumefantrină, clorochină sau chinină.

Dacă oricare dintre situațiile de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră sau al copilului dumneavoastră sau dacă nu sunteți sigur, spuneți medicului sau farmacistului înainte de a lua sau de a administra Eurartesim.

### **Atenționări și precauții**

Înainte să luați acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră:

- aveți probleme de ficat sau de rinichi;
- aveți o infecție cu malarie, provocată de un alt parazit decât *Plasmodium falciparum*;
- luați sau ați luat orice alt medicament pentru tratamentul malariei (altul decât cele menționate mai sus);
- sunteți în primul trimestru de sarcină sau alăptați (vezi mai jos);
- sunteți femeie, sunteți în vârstă (peste 65 de ani) sau prezentați vărsături;
- luați alte medicamente care ar putea provoca interacțiuni metabolice. Exemplele sunt prezentate la pct. „Eurartesim împreună cu alte medicamente”;
- dacă după tratamentul cu Eurartesim, malaria apare din nou în mod repetat sau nu se vindecă, medicul dumneavoastră vă poate prescrie un alt medicament.

Dacă nu sunteți sigur despre oricare din situațiile de mai sus, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă după tratament apar simptome specifice reacțiilor adverse severe: paloarea pielii, slăbiciune generalizată, dureri de cap, senzație de lipsă de aer și ritm rapid al bătăilor inimii – în special în asociere cu efortul fizic, confuzie, amețală sau urină de culoare închisă (pentru detalii vezi pct. 4).

### **Copii**

Nu administrați acest medicament la copii cu vârsta sub 6 luni sau care au greutatea corporală sub 5 kg.

### **Eurartesim împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Unele medicamente pot afecta modul în care acționează Eurartesim și este posibil ca medicul dumneavoastră să decidă că Eurartesim

nu este adecvat sau că sunt necesare verificări suplimentare în timp ce dumneavoastră sau copilului dumneavoastră luați medicamente care ar putea provoca interacțiuni. Exemplele sunt enumerate mai jos (dar există multe alte exemple):

- unele medicamente utilizate pentru tratamentul valorilor mari de colesterol în sânge (cum sunt atorvastatină, lovastatină, simvastatină)
- medicamente utilizate pentru tratamentul tensiunii arteriale mari și problemelor cardiace (cum sunt diltiazem, nifedipină, nitrendipină, verapamil, felodipină, amlodipină)
- unele medicamente utilizate pentru tratamentul HIV (medicamente antiretrovirale): inhibitori de protează HIV (cum sunt atazanavir, darunavir, indinavir, lopinavir, ritonavir), inhibitori non-nucleozidici ai revers-transcriptazei (cum sunt efavirenz, nevirapină)
- unele medicamente utilizate pentru tratamentul infecțiilor microbiene (cum sunt telitromicină, rifampicină, dapsonă)
- medicamente utilizate pentru a vă ajuta să adormiți: benzodiazepine (cum sunt midazolam, triazolam, diazepam, alprazolam, zaleplon, zolpidem)
- medicamente utilizate pentru prevenirea/tratamentul convulsiilor epileptice: barbiturice (cum este fenobarbital), carbamazepină sau fenitoină
- medicamente utilizate după un transplant de organ și în boli autoimune (cum sunt ciclosporină, tacrolimus)
- hormoni sexuali, inclusiv cei conținuți în medicamentele contraceptive hormonale (cum sunt gestoden, progesteron, estradiol, testosteron)
- glucocorticoizi (cum sunt hidrocortizon, dexametazonă)
- omeprazol (utilizat pentru tratamentul afecțiunilor asociate cu producția de acid gastric)
- paracetamol (utilizat pentru tratamentul durerii și febrei)
- teofilină (utilizată pentru îmbunătățirea fluxului de aer la nivelul bronhiilor)
- nefazodonă (utilizată pentru tratamentul depresiei)
- aprepitant (utilizat pentru tratamentul senzației de greață)
- unele gaze (cum sunt enfluran, halotan și izofluran) utilizate pentru administrarea unui anestezic general.

### **Eurartesim împreună cu alimente și băuturi**

Trebuie să luați comprimatele de Eurartesim numai cu apă.

Nu trebuie să luați Eurartesim cu suc de grapefruit, din cauza interacțiunilor posibile.

### **Sarcina și alăptarea**

Spuneți medicului dumneavoastră dacă sunteți în primul trimestru de sarcină, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă sau dacă alăptați. Pe baza datelor obținute la animale, se suspectează că Eurartesim face rău copilului nenăscut atunci când este utilizat în primele trei luni de sarcină. Prin urmare, Eurartesim nu trebuie utilizat în timpul primului trimestru de sarcină dacă medicul dumneavoastră vă poate da un medicament alternativ. Dacă aflați că sunteți gravidă în interval de o lună după ce luați Eurartesim, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră. Expunerea femeilor gravide aflate în al doilea și al treilea trimestru de sarcină nu a fost asociată cu nicio vătămare a copilului nenăscut. Dacă Eurartesim este mai adecvat la o femeie gravidă decât alte tratamente combinate pe bază de artemisinină, cu o gamă de experiență mai mare (sau sulfadoxină-pirimetamină), Eurartesim poate fi utilizat în al doilea și al treilea trimestru de sarcină.

Nu trebuie să alăptați în timp ce luați acest medicament, întrucât medicamentul poate trece prin laptele matern la copilul dumneavoastră.

Dacă luați suplimente care conțin foliați pentru a preveni posibile defecte congenitale ale tubului neural, puteți continua să le utilizați concomitent cu Eurartesim.

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua orice medicament în timpul sarcinii sau alăptării.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Puteți conduce vehicule sau folosi utilaje după administrarea Eurartesim, după ce vă recuperați în urma bolii dumneavoastră.



### 3. Cum să luați Eurartesim

Luați întotdeauna Eurartesim exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Dumneavoastră sau copilul dumneavoastră trebuie să luați acest medicament pe stomacul gol. Dumneavoastră sau copilul dumneavoastră trebuie să luați fiecare doză la cel puțin 3 ore după ultimul consum de alimente și nu trebuie să consumați alimente timp de 3 ore după administrarea fiecărei doze de Eurartesim. Dumneavoastră sau copilul dumneavoastră puteți bea apă oricând.

Dacă comprimatele sunt dificil de înghițit, le puteți zdrobi și amesteca cu apă. Beți amestecul imediat.

Un ciclu de tratament cu Eurartesim durează trei zile consecutive. Luați o doză în fiecare zi. Trebuie să încercați să luați doza aproximativ în același moment al fiecăreia dintre cele trei zile.

Doza zilnică depinde de **greutatea corporală** a pacientului. Medicul dumneavoastră trebuie să vă prescrie o doză adecvată pentru greutatea dumneavoastră sau a copilului dumneavoastră, după cum urmează:

Greutate corporală (kg)	Doza zilnică (mg)	Numărul total de comprimate pentru tratament
între 5 și mai puțin de 7	Jumătate de comprimat a 160 mg/20 mg pe zi	1,5 comprimate
între 7 și mai puțin de 13	Un comprimat de 160 mg/20 mg pe zi	3 comprimate
între 13 și mai puțin de 24	Un comprimat de 320 mg/40 mg pe zi	3 comprimate
între 24 și mai puțin de 36	Două comprimate de 320 mg/40 mg pe zi	6 comprimate
între 36 și mai puțin de 75	Trei comprimate de 320 mg/40 mg pe zi	9 comprimate
> 75	Patru comprimate de 320 mg/40 mg pe zi	12 comprimate

#### Vărsături la administrarea acestui medicament

Dacă acest lucru se întâmplă în interval de:

- 30 de minute după administrarea Eurartesim, trebuie luată din nou întreaga doză.
- 31-60 de minute, trebuie luată din nou jumătate de doză.

Nu luați și nu dați copilului dumneavoastră o altă doză dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră prezentați vărsături după administrarea celei de a doua doze. Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră pentru a obține un tratament alternativ pentru malarie.

#### Administrarea acestui medicament, în cazul în care reapare infecția cu malarie

- Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră prezentați un alt atac de malarie, puteți lua un al doilea ciclu de tratament cu Eurartesim în decurs de un an, dacă medicul dumneavoastră consideră că acesta este un tratament adecvat. Dumneavoastră sau copilul dumneavoastră nu trebuie să luați mai mult de două cicluri de tratament în decurs de un an. Dacă se întâmplă acest lucru, discutați cu medicul dumneavoastră. Dumneavoastră sau copilul dumneavoastră nu trebuie să luați un al doilea ciclu de tratament cu Eurartesim în decurs de 2 luni după administrarea primului ciclu.
- Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră sunteți infectați de mai mult de două ori pe an, medicul dumneavoastră vă va prescrie un tratament alternativ.

#### **Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră luați mai mult Eurartesim comprimate decât trebuie**

Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră luați mai mult decât doza recomandată, spuneți medicului dumneavoastră. Medicul dumneavoastră poate recomanda o monitorizare specială a dumneavoastră sau a copilului dumneavoastră, deoarece dozele mai mari decât cea recomandată pot avea un efect advers sever asupra inimii (vezi și pct. 4).

#### **Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră uitați să luați Eurartesim**

Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră uitați să luați a doua doză de Eurartesim la timpul potrivit, trebuie să o luați imediat ce vă aduceți aminte. Apoi luați cea de-a treia (ultima) doză la aproximativ 24 de ore după cea de-a doua doză. Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră uitați să luați cea de-a treia (ultima) doză la timpul potrivit, trebuie să o luați imediat ce vă aduceți aminte. Nu luați niciodată mai mult de o doză în aceeași zi pentru a compensa doza uitată. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

#### **Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră încetați să luați Eurartesim**

Pentru ca medicamentul să acționeze eficient, dumneavoastră sau copilul dumneavoastră trebuie să luați comprimatele conform instrucțiunilor și trebuie să încheiați un ciclu de tratament de 3 zile. În cazul în care dumneavoastră sau copilul dumneavoastră nu puteți face acest lucru, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

### **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Majoritatea reacțiilor adverse nu sunt severe și dispar în mod normal în decurs de câteva zile sau săptămâni după tratament.

#### **Probleme cu inima**

În timpul administrării Eurartesim și timp de câteva zile după ultima doză poate să apară o problemă cardiacă, numită prelungirea intervalului QT. Aceasta poate provoca o anomalie a ritmului cardiac, care poate pune viața în pericol. La adulți și copii s-au observat alte tulburări ale ritmului cardiac cu simptome precum bătăi rapide ale inimii (tahicardie) și bătăi puternice ale inimii care pot fi rapide sau neregulate (palpitații). Aceste reacții adverse sunt frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane). În plus, la adulți s-au observat ritmuri neregulate ale bătăilor inimii (aritmii sinusale) sau lente (bradicardie). Aceste reacții adverse sunt mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane).

**Dacă observați schimbări ale ritmului bătăilor inimii dumneavoastră sau a copilului dumneavoastră sau dacă prezentați simptome (cum sunt palpitații sau bătăi neregulate ale inimii), trebuie să vă adresați medicului dumneavoastră cât mai curând posibil și înaintea momentului administrării celei de-a doua doze.**

**Este posibil ca medicul dumneavoastră să înregistreze activitatea electrică a inimii (electrocardiogramă, ECG) în timp ce dumneavoastră sau copilul dumneavoastră primiți tratament și după administrarea ultimei doze. Medicul dumneavoastră vă va anunța când se vor efectua aceste investigații.**

#### **Probleme cu globulele roșii**

Uneori, după administrarea tratamentului împotriva malariei poate apărea o problemă a globulelor roșii din sânge, numită anemie hemolitică. Afectiunea poate fi întârziată și poate apărea cu până la o lună după utilizarea de Eurartesim (anemie hemolitică întârziată). În cele mai multe cazuri, anemia se recuperează fără tratament specific, dar uneori, în cazuri severe, poate fi necesară o transfuzie de sânge. Medicul dumneavoastră vă va efectua periodic analize de sânge. Dacă se suspectează că lipsa globulelor roșii este cauzată de sistemul dumneavoastră imunitar (anemie hemolitică autoimună),

aceste teste pot include un test direct de antiglobulină, pentru a determina dacă este necesar tratamentul, de exemplu cu corticosteroizi. Frecvența acestor reacții adverse este necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile). Adresați-vă imediat medicului dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră dezvoltați unul sau mai multe dintre următoarele simptome în urma tratamentului cu Eurartesim: paloarea pielii, slăbiciune generală, durere de cap, senzație de lipsă de aer și bătăi rapide ale inimii – în special în asociere cu efortul fizic, confuzie, amețelă sau urină de culoare închisă.

### **Alte reacții adverse la adulți**

#### *Frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 10)*

Anemie, durere de cap, febră, slăbiciune generală.

#### *Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 100)*

Gripă, infecție respiratorie, poftă de mâncare scăzută sau lipsă a poftei de mâncare, amețeli, convulsii, tuse, vărsături, durere abdominală, diaree, greață, inflamație sau mărire a ficatului, deteriorarea celulelor ficatului, valori anormale ale testelor funcțiilor ficatului, mâncărime, durere la nivelul mușchilor sau articulațiilor.

### **Alte reacții adverse la copii**

#### *Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 persoană din 10)*

Gripă, tuse, febră.

#### *Frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 10)*

Infecții respiratorii, infecție la nivelul urechii, anemie, anomalii ale diferitelor tipuri de celule din sânge (globule albe și trombocite), poftă de mâncare scăzută sau lipsă a poftei de mâncare, infecție la nivelul ochilor, durere abdominală, vărsături, diaree, inflamație la nivelul pielii, erupție trecătoare pe piele, stare generală de slăbiciune.

#### *Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 100)*

Anomalii ale globulelor roșii din sânge, număr crescut de trombocite, mărire a unor organe (cum sunt ficatul și splina), umflare a ganglionilor limfatici, convulsii, durere de cap, bătăi anormale ale inimii (auzite cu stetoscopul de către medicul dumneavoastră), efecte asupra ritmului inimii, sângerări nazale, scurgeri nazale, greață, inflamație la nivelul gurii, inflamație sau mărire a ficatului, icter, valori anormale ale testelor de sânge privind funcțiile ficatului, mâncărime și inflamație la nivelul pielii, dureri la nivelul articulațiilor.

### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## **5. Cum se păstrează Eurartesim**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

Nu utilizați acest medicament dacă observați că blisterul este deschis.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **Ce conține Eurartesim**

Substanțele active sunt tetrafosfat de piperachină și artenimol.

Fiecare comprimat filmat conține tetrafosfat de piperachină (sub formă de tetrahidrat) 320 mg și artenimol 40 mg.

Celelalte componente sunt:

Nucleul comprimatului: amidon pregelatinizat, dextrină, hipromeloză (E464), croscarmeloză sodică, stearat de magneziu (E572).

Film: hipromeloză, dioxid de titan (E171), macrogol 400.

### **Cum arată Eurartesim și conținutul ambalajului**

Eurartesim se prezintă sub formă de comprimate filmate de culoare albă, marcate și cu o linie mediană de divizare.

Comprimatele a 320 mg/40 mg au două litere „σ” pe una din fețe și sunt furnizate în blistere care conțin 3, 6, 9, 12, 270 sau 300 comprimate.

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață**

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

Telefon: +39 051 6489602  
Fax: +39 051 388689  
E-mail: [regulatorycorporate@alfasigma.com](mailto:regulatorycorporate@alfasigma.com)

### **Fabricantul**

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

#### **België/Belgique/Belgien**

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Nederland**

Alfasigma Nederland BV

#### **Deutschland**

Pharmore GmbH

Tel: +31 30 6702020  
[info.nl@alfasigma.com](mailto:info.nl@alfasigma.com)

Tel: +49 (0) 5451 9690-0  
[service@pharmore.de](mailto:service@pharmore.de)

**España**

Alfasigma España, S.L.  
Tel: +34 93 415 48 22  
[info.es@alfasigma.com](mailto:info.es@alfasigma.com)

**Portugal**

Alfasigma Portugal, Lda  
Tel: +351 217 226 110  
[geral@alfasigma.com](mailto:geral@alfasigma.com)

**France**

Alfasigma France  
Tél: +33 1 45 21 0269  
[regulatory.fr@alfasigma.com](mailto:regulatory.fr@alfasigma.com)

**Ελλάδα**

A VIPharma International A.E.  
Τηλ: +30 210-6194170  
[info@avipharma.gr](mailto:info@avipharma.gr)

**Italia**

Alfasigma S.p.A.  
Tel: +39 051 6489602  
[regulatorycorporate@alfasigma.com](mailto:regulatorycorporate@alfasigma.com)

**Κύπρος**

ISANGEN PHARMA CYPRUS LTD  
Τηλ: +357 24-638833  
[info@isangenpharma.com.cy](mailto:info@isangenpharma.com.cy)

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

Alfasigma S.p.A.

Италия, Olaszország, Itàlie, Italja, Italien, Italia, Itaalìa, Włochy, Italija, Ítalía, taliansko, Itälìja

Тел/Tel/Tlf/Sími/Puh:

+39 051 6489602

[regulatorycorporate@alfasigma.com](mailto:regulatorycorporate@alfasigma.com)

**Acest prospect a fost revizuit în luna AAAA**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

#### **ANEXA IV**

#### **CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE PENTRU MODIFICAREA CONDIȚIILOR AUTORIZAȚIEI/AUTORIZAȚIILOR DE PUNERE PE PIAȚĂ**

## **Concluzii științifice**

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC cu privire la RPAS(-uri) pentru artenimol/tetrafosfat de piperachină, concluziile științifice ale CHMP sunt următoarele:

Având în vedere datele disponibile privind leziunile hepatocelulare provenite din raportările spontane la adulți, inclusiv în unele cazuri o relație temporală strânsă și dispariția leziunilor după întreruperea administrării, PRAC consideră că o relație cauzală între artenimol/tetrafosfat de piperachină și leziunile hepatocelulare este cel puțin o posibilitate rezonabilă. PRAC a concluzionat că informațiile referitoare la medicament pentru medicamentele care conțin artenimol/tetrafosfat de piperachină trebuie modificate în consecință.

CHMP este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

## **Motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață**

Pe baza concluziilor științifice pentru artenimol/tetrafosfat de piperachină, CHMP consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conțin artenimol/tetrafosfat de piperachină este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CHMP recomandă modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață.