

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Eurartesim 160 mg/20 mg apvalkotās tabletes.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 160 mg piperahīna tetrafosfāta (tetrahidrāta veidā; PQP) (piperaquine tetraphosphate) un 20 mg artenimola (*artenimol*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete).

Balta, garena, abpusēji izliekta, apvalkota tablete (izmērs 11,5 x 5,5 mm/biezums 4,4 mm) ar dalījuma līniju un vienā pusē marķēta ar burtiem „S” un „T”.

Tableti var sadalīt vienādās devās.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Eurartesim ir paredzēts nekomplicētas *Plasmodium falciparum* malārijas ārstēšanai pieaugušajiem, pusaudžiem, bērniem un zīdaiņiem, kuri sasnieguši vismaz 6 mēnešu vecumu un sver vismaz 5 kg.

Jāievēro oficiālie ieteikumi par pretmalārijas zāļu pareizu lietošanu, tostarp informācija par rezistences pret artenimolu/piperahīnu izplatību ģeogrāfiskajā reģionā, kurā iegūta infekcija (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Eurartesim jālieto trīs dienas pēc kārtas katru dienu vienā un tajā pašā laikā, kopumā saņemot trīs devas.

Deva jāaprēķina, ņemot vērā ķermeņa masu, kā parādīts tālāk redzamajā tabulā.

Ķermeņa masa (kg)	Dienas deva (mg)		Tabletes stiprums un tablešu skaits vienā devā
	PQP	Artenimols	
no 5 līdz <7	80	10	½ x 160 mg/20 mg tablete
no 7 līdz <13	160	20	1 x 160 mg/20 mg tablete
no 13 līdz <24	320	40	1 x 320 mg/40 mg tablete
no 24 līdz <36	640	80	2 x 320 mg/40 mg tabletes
no 36 līdz <75	960	120	3 x 320 mg/40 mg tabletes
> 75*	1280	160	4 x 320 mg/40 mg tabletes

* Skatīt 5.1. apakšpunktu.

Ja pacientam sākas vemšana 30 minūšu laikā pēc Eurartesim lietošanas, vēlreiz jālieto pilna deva; ja vemšana sākas pēc 30–60 minūtēm, atkārtoti jālieto puse devas. Eurartesim devu atkārtoti drīkst dot tikai vienu reizi. Ja otrā deva tiek izņemta, jāsāk alternatīva pretmalārijas terapija.

Ja ir izlaista deva, zāles lieto uzreiz pēc tā konstatēšanas un turpina ieteikto režīmu, līdz pabeigts pilns ārstēšanas kurss.

Nav datu par otru ārstēšanas kursu.

12 mēnešu laikā nedrīkst dot vairāk par diviem Eurartesim kursiem (skatīt 4.4. un 5.3. apakšpunktu). Otru Eurartesim kursu nedrīkst nozīmēt divu mēnešu laikā pēc pirmā kursa piperahīna ilgā eliminācijas pusperioda dēļ (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Klīniskajos Eurartesim pētījumos netika iekļauti pacienti 65 gadu vecumā un vecāki, tādēļ ieteikumu par devām nav. Ņemot vērā iespējamo ar vecumu saistīto aknu un nieru funkciju samazināšanos, kā arī iespējamās sirds slimības (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu), zāles gados vecākiem cilvēkiem jānozīmē piesardzīgi.

Aknu un nieru darbības traucējumi

Eurartesim lietošana pacientiem ar vidēji smagu vai smagu nieru vai aknu mazspēju nav izvērtēta. Tādēļ šiem pacientiem Eurartesim ieteicams lietot piesardzīgi (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Eurartesim drošums un efektivitāte, lietojot zīdaiņiem līdz 6 mēnešu vecumam un bērniem, kas vieglāki par 5 kg, nav pierādīta. Dati nav pieejami par šīm pediātriskajām apakšgrupām.

Lietošanas veids

Eurartesim jālieto perorāli starp ēdienreizēm, uzdzerot ūdeni.
Katra deva jālieto vismaz 3 stundas pēc pēdējās ēdiena uzņemšanas.
Trīs stundas pēc katras devas neko nedrīkst ēst.

Pacientiem, kuri nespēj norīt tabletes, piemēram, zīdaiņiem un maziem bērniem, Eurartesim var sasmalcināt un sajaukt ar ūdeni. Maisījums jāizdzer nekavējoties pēc sagatavošanas.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvajām vielām vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Smaga malārija (saskaņā ar PVO definīciju).
- Ģimenes anamnēzē bijusi pēkšņa nāve vai iedzimta QTc intervāla pagarināšanās.
- Zināma iedzimta QTc intervāla pagarināšanās vai kāds klīnisks stāvoklis, kas, kā zināms, pagarina QTc intervālu.
- Simptomātiska sirds aritmija anamnēzē vai klīniski nozīmīga bradikardija.
- Jebkurš aritmiju veicinošs kardiāls stāvoklis, piemēram, smaga hipertensija, kreisā kambara hipertrofija (ieskaitot hipertrofisko kardiomiopātiju) vai sastrēguma sirds mazspēja, ko pavada samazināta kreisā kambara izviedes frakcija.
- Elektrolītu līdzsvara traucējumi, jo īpaši hipokaliēmija, hipokalciēmija vai hipomagnēmija.

- Tādu zāļu lietošana, kas, kā zināms, pagarina QTc intervālu. Pie šīm zālēm pieder (bet ne tikai šīs minētās):
 - antiaritmiskie līdzekļi (piem., amiodarons, dizopiramīds, dofetilīds, ibutilīds, prokaīnamīds, hinidīns, hidrohinidīns, sotalols);
 - neiroleptiski līdzekļi (piem., fenotiazīni, sertindols, sultoprīds, hlorpromazīns, haloperidols, mezoridazīns, pimozijs vai tioridazīns), antidepresanti;
 - noteiktas pretmikrobu zāles, to skaitā zāles no šādām klasēm:
 - makrolīdi (piem., eritromicīns, klaritromicīns),
 - fluorhinoloni (piem., moksifloksacīns, sparfloksacīns),
 - imidazola un triazola pretsēnīšu zāles,
 - kā arī pentamidīns un sahinavīrs;
 - noteikti nesedatīvie prethistamīna līdzekļi (piem., terfenadīns, astemizols, mizolastīns);
 - cisaprīds, droperidols, domperidons, bepridils, difemanils, probukols, levometadils, metadons, mirtes (*vinca*) alkaloīdi, arsēna trioksīds.
- Nesena ārstēšana ar zālēm, kuras, kā zināms, pagarina QTc intervālu un kuras vēl aizvien var būt asinsritē laikā, kad sāk lietot Eurartesim (piem., meflohīns, halofantrīns, lumefantrīns, hlorohīns, hinīns un citas pretmalārijas zāles), ņemot vērā to eliminācijas pusperiodu.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Eurartesim nedrīkst lietot smagas *falciparum* izraisītas malārijas ārstēšanai (skatīt 4.3. apakšpunktu) un, tā kā nav pietiekamu datu, to nedrīkst izmantot *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae* vai *Plasmodium ovale* izraisītas malārijas ārstēšanai.

Gadījumā, ja neveiksmīgas ārstēšanas vai jaunas malārijas infekcijas dēļ tiek sākta ārstēšana ar citu pretmalārijas līdzekli, jāpatur prātā garais piperahīna eliminācijas pusperiods (apmēram 22 dienas) (skatīt turpmāk tekstā un 4.3. un 4.5. apakšpunktu).

Piperahīns ir vājš CYP3A4 inhibitors. Piesardzību ieteicams ievērot gadījumos, kad Eurartesim lieto kopā ar zālēm, kurām ir mainīgas inhibīcijas, indukcijas vai konkurences par CYP3A4 īpašības, jo var mainīties dažu vienlaikus lietoto zāļu terapeitiskā un/vai toksiskā iedarbība.

Piperahīns ir arī CYP3A4 substrāts. Tika novērota piperahīna koncentrācijas plazmā vidēja pastiprināšanās (< 2 reizes), lietojot to kopā ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem, kā rezultātā potenciāli pastiprinājās iedarbība uz QTc intervāla pagarināšanos (skatīt 4.5. apakšpunktā).

Vēl piperahīna ietekme var palielināties, ja to lieto līdztekus vājiem vai vidēji stipriem CYP3A4 inhibitoriem (piem., perorāli lietojamiem kontracepcijas līdzekļiem). Tāpēc jāievēro piesardzība, ja Eurartesim lieto līdztekus kādam CYP3A4 inhibitoram, un jāapsver EKG pieraksts.

Tā kā nav datu par piperahīna farmakokinētiku, lietojot vairākas devas, tad pēc Eurartesim lietošanas sākšanas (t. i., pirmās devas) ikviena spēcīga CYP3A4 inhibitora lietošana jāpārtrauc (skatīt 4.5. un 5.2. apakšpunktu).

Eurartesim nedrīkst lietot grūtniecības 1. trimestra laikā, ja ir pieejami citi piemēroti un efektīvi pretmalārijas līdzekļi (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Tā kā kancerogenitātes pētījumu datu nav, un nav arī klīniskās pieredzes par atkārtotiem ārstēšanas kursiem cilvēkiem, 12 mēnešu laikā drīkst nozīmēt ne vairāk kā divus Eurartesim kursus (skatīt 4.2. un 5.3. apakšpunktu).

Ietekme uz sirds repolarizāciju

Klīniskajos Eurartesim pētījumos ārstēšanas laikā iegūts ierobežots skaits EKG. Tās pierādīja, ka QTc pagarināšanās Eurartesim terapijas gadījumā notika biežāk un plašākā mērā, nekā lietojot salīdzinājuma zāles (detalizētāku informāciju par salīdzinājuma zālēm skatīt 5.1. apakšpunktā). Nevēlamo sirds blakusparādību analīze klīniskajos pētījumos parādīja, ka par tām biežāk ziņo pacienti, kuri ārstēti ar Eurartesim, nekā pacienti, kuri ārstēti ar salīdzinājuma pretmalārijas zālēm (skatīt 4.8. apakšpunktu). Vienā no diviem III fāzes pētījumiem ziņots, ka 3/767 pacientiem (0,4%) pirms trešās Eurartesim devas QTcF vērtība bija > 500 ms, bet salīdzinājuma grupā – nevienam.

Eurartesim spēju pagarināt QTc intervālu pētīja paralēlās veselu brīvprātīgo grupās, kurās katra deva tika uzņemta kopā ar augsta (~1000 kkal) vai zema (~400 kkal) tauku satura/enerģētiskās vērtības ēdienu vai tukšā dūšā. Salīdzinot ar placebo, maksimālais vidējais QTcF pagarinājums trešajā Eurartesim lietošanas dienā attiecīgā devas režīmā bija 45,2, 35,5 un 21,0 msek. QTcF pagarinājums, kas tika novērots tukšā dūšā, ilga 4–11 stundas pēc pēdējās devas trešajā dienā. Vidējais QTcF pagarinājums, salīdzinot ar placebo, samazinājās līdz 11,8 msek. pēc 24 stundām un līdz 7,5 msek. pēc 48 stundām. Nevienai no veselajām pētāmajām personām, kuras saņēma zāles tukšā dūšā, nenovēroja QTcF garāku par 480 msek., vai tā pagarināšanos, salīdzinot ar sākotnējo rādītāju, kas pārsniegtu 60 msek. To pētāmo personu skaits, kurām QTcF pēc devas saņemšanas kopā ar zema tauku satura ēdienu pārsniedza 480 msek., bija 3 no 64, bet 10 personām no 64 QTcF vērtības šo sliekšni pārsniedza pēc devas saņemšanas kopā ar augsta tauku satura ēdienu. Nevienai pētāmajai personai QTcF vērtība nevienā devas režīmā nepārsniedza 500 msek.

Ārstēšanas ar Eurartesim laikā pēc iespējas agrāk ir jāpieraksta EKG, un pacientiem, kuriem var būt augstāks ar QTc pagarināšanos saistīts aritmijas attīstības risks, jākontrolē EKG (skatīt tālāk tekstā).

Kad tas ir klīniski atbilstoši, jāapsver EKG pierakstīšana visiem pacientiem, pirms tiek saņemta pēdējā dienas deva no trim, un aptuveni 4–6 stundas pēc pēdējās devas, jo QTc intervāla pagarināšanās risks šajā laikā var būt visaugstākais (skatīt 5.2. apakšpunktu). QTc intervāli, kas pārsniedz 500 msek., ir saistīti ar izteiktu iespējami dzīvībai bīstamu ventrikulāru tahiaritmiju risku. Tādēļ turpmākās 24–48 stundas pacientiem, kuriem konstatēta šāda pagarināšanās, jākontrolē EKG. Šie pacienti nedrīkst saņemt nākamo Eurartesim devu, un viņiem jāuzsāk alternatīva pretmalārijas terapija.

Salīdzinājumā ar pieaugušiem vīriešiem, sievietēm un gados vecākiem pacientiem QTc intervāli ir garāki. Tādēļ viņi var būt jutīgāki pret QTc pagarināšanu, piemēram, Eurartesim, iedarbību, tāpēc jābūt īpaši piesardzīgiem.

Aizkavēta hemolītiska anēmija

Aizkavēta hemolītiska anēmija novērota līdz vienam mēnesim pēc i.v. ievadāma artesunāta lietošanas un pēc kombinētās ārstēšanas, kuras pamatā ir perorāli lietojams artemizīnīns (*artemisinin-based combination treatment, ACT*), tostarp ņemot vērā ziņojumus par Eurartesim lietošanu. Iespējamie riska faktori var būt agrīns vecums (par 5 gadiem jaunāki bērni) un iepriekšēja ārstēšana ar i.v. ievadāmu artesunātu.

Pacientiem un aprūpētājiem jāiesaka būt modriem, vai pēc ārstēšanas neparādās hemolīzes pazīmes un simptomi, piemēram, bālums, dzelte, tumšas krāsas urīns, drudzis, nogurums, elpas trūkums, reibonis un apjukums.

Pediātriskā populācija

Īpašu piesardzību ieteicams ievērot gadījumos, kad vemšana ir maziem bērniem, jo tad viņiem, visticamāk, radīsies elektrolītu līdzsvara traucējumi. Šie traucējumi var pastiprināt Eurartesim izraisīto QTc pagarināšanu iedarbību (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Aknu un nieru darbības traucējumi

Eurartesim lietošana nav izvērtēta pacientiem ar vidēji smagu vai smagu nieru vai aknu mazspēju (skatīt 4.2. apakšpunktu). Tā kā iespējama piperahīna koncentrācijas plazmā paaugstināšanās, Eurartesim lietojot pacientiem ar dzelti un/vai vidēji smagu vai smagu nieru vai aknu mazspēju, ieteicams ievērot piesardzību un kontrolēt EKG un kālija līmeni asinīs.

Ģeogrāfiskā rezistence pret zālēm

P. falciparum rezistences pret zālēm modeļi var ģeogrāfiski atšķirties. Galvenokārt Dienvidaustrumāzijā ziņots par pastiprinātu *P. falciparum* rezistenci pret artemizīniem un/vai piperahīnu. Ja pēc ārstēšanas ar artemimolu/piperahīnu ir pierādītas recidivējošas malārijas infekcijas vai ir aizdomas par tām, pacienti jāārstē ar citu pretmalārijas līdzekli.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Eurartesim ir kontrindicēts pacientiem, kuri jau lieto citas zāles, kas, kā zināms, pagarina QTc intervālu, jo pastāv farmakodinamiskās mijiedarbības risks, kas izraisa papildu iedarbību uz QTc intervālu (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Ierobežots skaits zāļu–zāļu farmakokinētiskās mijiedarbības pētījumu ar Eurartesim tika veikti, piedaloties praktiski veseliem pieaugušajiem. Tātad zāļu–zāļu mijiedarbības iespējamības novērtējumu pamato gan pētījumi *in vivo*, gan pētījumi *in vitro*.

Eurartesim iedarbība uz vienlaikus lietotajām zālēm

Piperahīnu metabolizē CYP3A4, un tas ir šī enzīma inhibitors. Pēc Eurartesim perorālās formas un 7,5 mg perorālā midazolāma (CYP3A4 parauga substrāta) vienlaikus lietošanas tika konstatēts niecīgs midazolāma un tā metabolītu iespaids pieaugums (≤ 2 reizes) uz praktiski veselu pieaugušo cilvēku organismu. Vienu nedēļu pēc Eurartesim pēdējās devas lietošanas šāda kavējoša iedarbība vairs netika konstatēta. Tātad īpaša uzmanība jāpievērš zālēm, kurām ir šaurs terapeitiskais indekss (piemēram, zālēm pret retrovirusu un ciklosporīnam), ja tās lieto vienlaikus ar Eurartesim.

Dati no pētījumiem *in vitro* liecina, ka piperahīnu zemā pakāpē metabolizē CYP2C19, un tas ir arī šī enzīma inhibitors. Iespējama citu šī enzīma substrātu, piemēram, omeprazola, metabolisma ātruma samazināšanās ar sekojošu to koncentrācijas paaugstināšanos plazmā un toksicitātes palielināšanos.

Piperahīns var palielināt CYP2E1 metabolisma ātrumu, kas samazina tādu substrātu kā paracetamola vai teofilīna un anestēzijas gāzu enflurāna, halotāna un izoflurāna koncentrāciju plazmā. Galvenās šīs mijiedarbības sekas varētu būt vienlaikus lietoto zāļu efektivitātes samazināšanās.

Artemimola lietošana var nedaudz samazināt CYP1A2 aktivitāti. Tādēļ, lietojot Eurartesim kopā ar citām zālēm, kuras metabolizē šis enzīms un kurām ir šaurs terapeitiskais indekss, piemēram, teofilīnu, ieteicams ievērot piesardzību. Visi efekti parasti izzūd 24 stundu laikā pēc pēdējās artemimola devas.

Vienlaikus lietoto zāļu iedarbība uz Eurartesim

Piperahīnu *in vitro* metabolizē CYP3A4. Pēc klaritromicīna (spēcīga CYP3A4 inhibitora parauga) perorālās formas vienas devas un Eurartesim perorālās formas vienas devas vienlaikus lietošanas tika konstatēts niecīgs piperahīna iespaids pieaugums (≤ 2 reizes) uz praktiski veselu pieaugušo cilvēku organismu. Šis ietekmes palielināšanās dēļ uz pretmalārijas kombināciju, iespējams, var pagarināties QTc intervāls (skatīt 4.4. apakšpunktu). Tādēļ, dodot Eurartesim pacientiem, kuri lieto spēcīgus CYP3A4 inhibitorus (piem., daži HIV proteāzes inhibitori [atazanavīrs, darunavīrs, indinavīrs, lopinavīrs, ritonavīrs] vai verapamils), jāievēro īpaša piesardzība un, tā kā iespējama piperahīna koncentrācijas plazmā paaugstināšanās, jāapsver nepieciešamība kontrolēt EKG (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Enzīmus inducējošas zāles, piemēram, rifampicīns, karbamazepīns, fenitoīns, fenobarbitāls, divšķautņu asinszāle (*Hypericum perforatum*), iespējams, samazina piperahīna koncentrāciju plazmā. Var samazināties arī artemimola koncentrācija.

Lietojot kopā ar efavirenu, piperahīna koncentrācija plazmā samazinājās par 43%. Ja piperahīna un/vai artemimola koncentrācija plazmā ir samazināta, terapija var būt nesekmīga. Tāpēc vienlaicīgi ārstēt ar šādām zālēm nav ieteicams.

Pediātriskā populācija

Pētījumi par zāļu–zāļu mijiedarbību veikti tikai pieaugušajiem. Mijiedarbības pakāpe pediātriskajā populācijā nav zināma. Ārstējot pediātriskās populācijas pacientus, jāņem vērā iepriekš aprakstītie mijiedarbības veidi pieaugušajiem un brīdinājumi 4.4. apakšpunktā.

Perorāli lietojamie kontracepcijas līdzekļi

Kad praktiski veselas sievietes lietoja līdztekus, Eurartesim ietekme izpaudās tikai ar minimālu efektu uz terapiju ar estrogēnu/progestēnu perorāli lietojamo kontracepcijas līdzekļu kombināciju, par apmēram 28% palielinot etinilestradiola uzsūkšanās ātrumu (izteiktu ar ģeometrisko vidējo C_{max}), bet nozīmīgi nemainot etinilestradiola un levonorgestrela iespaidu un neietekmējot kontracepcijas aktivitāti, par ko liecināja folikulus stimulējošā hormona (FSH), luteinizējošā hormona (LH) un progesterona līdzīgā koncentrācija plazmā, ko novēroja pēc perorāli lietojamo kontracepcijas līdzekļu terapijas līdztekus Eurartesim lietošanai vai bez tās.

Mijiedarbība ar uzturu

Trekna ēdiena klātbūtnē piperahīna absorbcija palielinās (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu), kas var pastiprināt tā ietekmi uz QTc intervālu. Tādēļ Eurartesim jālieto, tikai uzdzerot ūdeni, kā aprakstīts 4.2. apakšpunktā. Eurartesim nedrīkst lietot, uzdzerot greipfrūtu sulu, jo tad, iespējams, var palielināties piperahīna koncentrācija plazmā.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par artemimola/piperahīna lietošanu grūtniecības 1. trimestra laikā ir ierobežoti (n = 3). Pamatojoties uz datiem par dzīvniekiem, ir aizdomas, ka Eurartesim, lietojot to grūtniecības pirmajā trimestrī, izraisa smagus iedzimtus defektus (skatīt 4.4. un 5.3. apakšpunktu). Reproductivitātes pētījumi par artemizininā atvasinājumiem ir parādījuši to teratogēno potenciālu un paaugstinātu risku agrīnā grūtniecības periodā (skatīt 5.3. apakšpunktu). Piperahīns nebija teratogēns žurkām un trušiem. Tāpēc Eurartesim nedrīkst lietot grūtniecības 1. trimestra laikā, ja ir pieejami citi piemēroti un efektīvi pretmalārijas līdzekļi (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Dati par lielu skaitu (vairāk kā 3000 grūtniecības iznākumu) artemimola/piperahīna lietošanas gadījumu 2. un 3. trimestrī neuzrāda toksisku ietekmi uz augli. Perinatālos un postnatālos pētījumos ar žurkām piperahīns bija saistīts ar dzemdību sarežģījumiem. Tomēr pēc iedarbības *in utero* vai ar pienu netika novērota jaundzimušā attīstības aizkavēšanās (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Līdz ar to, ja Eurartesim ir piemērotāks grūtniecēm nekā citas artemizininu saturošas kombinētās terapijas, kuru lietošanā ir gūta lielāka pieredze (vai sulfadoksīns–pirimetamīns), Eurartesim drīkst lietot 2. un 3. trimestrī.

Barošana ar krūti

Dzīvnieku dati liecina, ka piperahīns izdalās mātes pienā, bet par cilvēkiem dati nav pieejami. Sievietes, kuras saņem Eurartesim, ārstēšanas laikā barot ar krūti nedrīkst.

Fertilitāte

Nav īpašu datu par piperahīna ietekmi uz fertilitāti, tomēr līdz šim klīniskās lietošanas laikā nav ziņots par jebkādu nevēlamu blakusparādību. Turklāt pētījumos ar dzīvniekiem iegūtie dati liecina, ka artemimols neietekmē nedz mātīšu, nedz tēviņu fertilitāti.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Klīniskajos pētījumos apkopotie dati par nevēlamām blakusparādībām liecina, ka Eurartesim neietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, ja pacients ir izārstējies no aktīvas infekcijas.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Eurartesim drošums ir izvērtēts divos III fāzes atklātos pētījumos, kuros piedalījās 1239 pediatrikie pacienti līdz 18 gadu vecumam un 566 pieaugušie >18 gadu vecumā, kuri tika ārstēti ar Eurartesim.

Nejaušinātā pētījumā, kurā 767 pieaugušie un bērni ar nekomplicētu *P. falciparum* izraisītu malāriju tika pakļauti Eurartesim iedarbībai, 25% pētāmo personu tika konstatētas nevēlamas zāļu blakusparādības (NZB). Nevienas atsevišķas NZB biežums nebija $\geq 5\%$. Visbiežāk novērojamo NZB biežums bija $\geq 1,0\%$, kuru starpā: galvassāpes (3,9%), pagarināts QTc elektrokardiogrammā (3,4%), *P. falciparum* infekcija (3,0%), anēmija (2,8%), eozinofīlija (1,7%), pazemināts hemoglobīna līmenis (1,7%), sinusa tahikardija (1,7%), astēnija (1,6%), [pazemināts] hematokrīta līmenis (1,6%), drudzis (1,5%), samazināts sarkano asins šūnu skaits (1,4%). Pētījumā kopumā 6 (0,8%) personām bija smagas NZB.

Otrā nejaušinātā pētījumā Eurartesim iedarbībai tika pakļauti 1038 bērni vecumā no 6 mēnešiem līdz 5 gadiem, un 71% tika konstatētas NZB. Tālāk minētās NZB tika novērotas ar biežumu $\geq 5,0\%$: klepus (32%), drudzis (22,4%), gripa (16,0%), *P. falciparum* infekcija (14,1%), caureja (9,4%), vemšana (5,5%) un anoreksija (5,2%). Pētījumā kopumā 15 (1,5%) personām bija smagas NZB.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Tālāk redzamajās tabulās NZB ir uzskaitītas atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai un sakārtotas pēc biežuma. Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to būtiskuma samazinājuma secībā, izmantojot šādus vispārpieņemtus apzīmējumus: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Šajā apakšpunktā dotā tabula attiecas tikai uz pieaugušajiem. Atbilstoša tabula pediatriiskajiem pacientiem ir dota attiecīgajā apakšpunktā.

NZB biežums pieaugušajiem, kuri piedalījās klīniskajos pētījumos par Eurartesim, un no pēcreģistrācijas datiem:

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži	Retāk
Infekcijas un infestācijas		<i>P. falciparum</i> infekcija	Elpošanas ceļu infekcija Gripa
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		Anēmija	
Vielmaiņas un uztures traucējumi			Anoreksija
Nervu sistēmas traucējumi		Galvassāpes	Krampji Reibonis
Sirds funkcijas traucējumi		Pagarināts QTc Tahikardija	Sirds vadīšanas traucējumi Sinusa aritmijas Bradikardija
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības			Klepus
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi			Vemšana Caureja Slikta dūša Sāpes vēderā
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi			Hepaīts Hepatocelulārs bojājums Hepatomegālija Patoloģiski aknu funkcionālie testi
Ādas un zemādas audu bojājumi			Nieze
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi			Locītavu sāpes Muskuļu sāpes
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā		Astēnija Drudzis	

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Minētās Eurartesim NZB galvenokārt bija vieglas un vairums nebija nopietnas. Tādas blakusparādības kā klepus, drudzis, galvassāpes, *P. falciparum* infekcija, anēmija, astēnija, anoreksija un novērotās asins šūnu parametru izmaiņas atbilst tām, kas sagaidāmas pacientiem ar akūtu malāriju. Ietekme uz QTc intervāla pagarināšanos radās 2. dienā un izzuda 7. dienā (nākamajā laika punktā, kad tika veikta EKG).

Pediatriiskā populācija

Tālāk dots NZB biežumu pārskats pediatriiskajiem pacientiem tabulas veidā. Lielākā daļa pediatriisko datu ir iegūta par Āfrikas bērniem vecumā no 6 mēnešiem līdz 5 gadiem.

NZB biežums pediatriiskajiem pacientiem, kuri piedalījās klīniskajā pētījumā par Eurartesim:

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži	Retāk
Infekcijas un infestācijas	Gripa <i>P. falciparum</i> infekcija	Elpošanas ceļu infekcija Ausu infekcija	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		Trombocitopēnija Leikopēnija/neitropēnija Citur neklasificētas leikocitozes Anēmija	Trombocitēmija Splenomegālija Limfadenopātija Hipohromāzija
Vielmaiņas un uztures traucējumi		Anoreksija	
Nervu sistēmas traucējumi			Krampji Galvassāpes
Acu bojājumi		Konjunktivīts	
Sirds funkcijas traucējumi		Pagarināts QT/QTc Neregulārs sirds ritms	Sirds vadīšanas traucējumi Sirds trokšņi
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Klepus		Iesnas Deguna asiņošana
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi		Vemšana Caureja Sāpes vēderā	Stomatīts Slikta dūša
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi			Hepatīts Hepatomegālija Patoloģiski aknu funkcionālie testi Dzelte
Ādas un zemādas audu bojājumi		Dermatīts Izsitumi	Akantoze Nieze
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi			Locītavu sāpes
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Drudzis	Astēnija	

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot **V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.**

4.9. Pārdozēšana

Klīniskajos pētījumos deviņi pacienti saņēma dubultu kumulatīvo paredzēto Eurartesim devu. Šo pacientu drošuma profils neatšķīrās no to pacientu profila, kas saņēma ieteicamo devu, un neviens pacients neziņoja par nopietnām nevēlamām blakusparādībām.

Ja ir aizdomas par pārdozēšanu, jānodrošina atbilstoša simptomātiska un atbalsta terapija, ieskaitot EKG novērošanu, jo iespējama QTc intervāla pagarināšanās (skatīt 4.4. apakšpunktu).

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretprotozoju līdzekļi, pretmalārijas līdzekļi, artemizinīna un tā atvasinājumu kombinācijas, ATĶ kods: P01BF05

Farmakodinamiskā iedarbība

Artenimols eritrocītos, kuros iemitinājušies parazīti, spēj sasniegt augstu koncentrāciju. Tā endoperoksīda saite tiek uzskatīta par būtisku pretmalārijas iedarbībai – tā rada brīvo radikāļu izraisītu parazītu membrānu sistēmas bojājumu, kas ietver:

- *falciparum* sarkoplazmātiskā–endoplazmātiskā tīkla kalcija ATF-āzes nomākumu;
- mitohondriālā elektronu transporta traucējumus;
- parazītu transporta olbaltumvielu traucējumus;
- parazītu mitohondriju funkcijas sagraušanu.

Precīzs piperahīna darbības mehānisms nav zināms, bet tas, iespējams, ir hlorohīna – tuva strukturāla analoga – spoguļattēls. Hlorohīns piesaistās toksiskajai hēma grupai (veidojas no pacienta hemoglobīna) malārijas parazītā, nepieļaujot tā detoksikāciju polimerizācijas ceļā.

Piperahīns ir bihinolīns, un šī klase ir uzrādījusi labu pretmalārijas aktivitāti pret hlorohīna rezistentiem *Plasmodium* štammiem *in vitro*. Bihinolīna lielizmēra struktūra var būt nozīmīga aktivitātei pret hlorohīna rezistentiem štammiem, un tās darbības pamatā var būt šādi mehānismi:

- transportētāji, kuras izvada hlorohīnu no parazītu barības vielu vakuolām, nomākšana;
- hēma sadalīšanās procesa parazītu barības vielu vakuolās nomākšana.

Ir ziņots par rezistenci pret piperahīnu (lietojot monoterapijas veidā).

Eurartesim efektivitāte un drošums ir novērtēts divos lielos nejaušinātos atklātos klīniskajos pētījumos:

pētījumā DM040010, kurā piedalījās aziātu izcelsmes pieaugušie un pediatrikie pacienti ar nekomplīcētu *P. falciparum* malāriju. Eurartesim ārstēšanu salīdzināja ar artesunātu + meflohīnu (AS + MQ). Primārais mērķa kritērijs bija izārstēšanās rādītājs, kas koriģēts attiecībā uz PCR, 63. dienā;

pētījumā DM040011, kurā piedalījās afrikāņu izcelsmes pediatrikie pacienti ar nekomplīcētu *P. falciparum* malāriju. Eurartesim ārstēšanu salīdzināja ar artemetru + lumefantrīnu (A + L). Primārais mērķa kritērijs bija izārstēšanās rādītājs, kas koriģēts attiecībā uz PCR, 28. dienā.

Modificētajās ārstēšanai paredzētajās (m-ITT – *modified intent to treat*) populācijās (definētas kā visi randomizētie pacienti, kas saņēmuši vismaz vienu pētījuma terapijas devu, izņemot pacientus, kuri nezināmu iemeslu dēļ pēc pētījumā netika novēroti) primārā mērķa kritērija rezultāti bija šādi:

Pētījums	Izārstēšanās rādītājs, kas koriģēts attiecībā uz PCR (m-ITT)			Divpusējs 95% ticamības intervāls attiecībā uz ārstēšanas atšķirību (Eurartesim – salīdzinājuma zāles); p-vērtība
	Eurartesim	AS + MQ	A + L	
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

Abos gadījumos rezultāti apstiprināja, ka Eurartesim nav pārāks par salīdzinājuma zālēm. Abos pētījumos reālais neveiksmīgas ārstēšanas rādītājs bija mazāks par 5% efektivitātes robežvērtību, ko noteikusi PVO.

Zemāk redzamajā tabulā doti vecumam raksturīgie izārstēšanās rādītāji, kas koriģēti attiecībā uz PCR, m-ITT populācijās attiecīgi Āzijas un Āfrikas pētījumos:

Pētījums	Izārstēšanās rādītājs, kas koriģēts attiecībā uz PCR (m-ITT)			Divpusējs 95% ticamības intervāls attiecībā uz ārstēšanas atšķirību (Eurartesim – salīdzinājuma zāles); p-vērtība
	Eurartesim	AS + MQ	A + L	
DM040010 (n=1087)				
≤5 gadi	100,0%	100,0%	-	-
>5 līdz ≤12 gadi	98,2%	96,5%	-	(-3,67, 7,09) %; 0,605
>12 līdz ≤18 gadi	97,3%	100,0%	-	(-6,40, 0,99) %; 1,000
>18 līdz ≤64 gadi	96,6%	94,4%	-	(-0,98, 5,30) %; 0,146
DM040011 (n=1524)				
≤1 gads	91,5%	-	98,5%	(-12,66, -1,32) % ⁽¹⁾ ; 0,064
>1 līdz ≤2 gadi	92,6%	-	94,6%	(-6,76, 2,63) %; 0,413
>2 līdz ≤5 gadi	93,0%	-	94,0%	(-4,41, 2,47) %; 0,590

⁽¹⁾ Šis ticamības intervāls ir asimptotisks, jo reālo ticamības intervālu nav iespējams aprēķināt.

Saskaņā ar Eiropas Drošuma reģistru 25 pacienti, kuru ķermeņa masa bija ≥ 100 kg (100–121 kg diapazonā), tika 3 dienas ārstēti ar 4 tabletēm 320/40 mg PQP/artenimola. Divdesmit diviem no šiem pacientiem pēdējā asins parauga mikroskopiskajā analīzē parazīti netika konstatēti, trīs pacienti neveica asins analīzes parazītu noteikšanai. Visi pacienti bija klīniski izārstēti.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Artenimola un piperahīna farmakokinētiskais profils ir pētīts dzīvnieku modeļos un dažādās cilvēku populācijās (veselu brīvprātīgo, pieaugušo un pediatriko pacientu).

Uzsūkšanās

Artenimols uzsūcas ļoti ātri, T_{max} tika sasniegts apmēram 1–2 stundas pēc vienas un vairākām devām. Pacientiem artenimola vidējais C_{max} (CV%) un AUC_{INF} (novērots pēc pirmās Eurartesim devas) bija attiecīgi 752 (47%) ng/ml un 2,002 (45%) ng/ml*h.

Artenimola biopieejamība, salīdzinot ar veselīem brīvprātīgajiem, šķiet, ir augstāka malārijas pacientiem, iespējams, tādēļ, ka malārija *per se* ietekmē artenimola dispozīciju. Tā var atspoguļot ar malāriju saistītus aknu darbības traucējumus, paaugstinot artenimola biopieejamību (pirmās iedarbības uz aknām samazināšanās), bet neietekmējot tā šķietamo eliminācijas pusperiodu, ko ierobežo uzsūkšanās ātrums. Veselīem vīriešu dzimuma brīvprātīgajiem tukšā dūšā artenimola vidējais C_{max} un AUC_{INF} bija attiecīgi 180–252 ng/ml un 516–684 ng/ml*h.

Artenimola sistēmiskā iedarbība pēc pēdējās Eurartesim devas bija nedaudz mazāka (par ne vairāk kā 15% mazāka nekā pēc pirmās devas). Konstatēts, ka artenimola farmakokinētiskie parametri veselīem aziātu izcelsmes un baltās rases brīvprātīgajiem ir līdzīgi. Artenimola sistēmiskā iedarbība pēdējā ārstēšanas dienā sievietēm bija izteiktāka nekā vīriešiem, un atšķirība bija līdz 30%.

Veselīem brīvprātīgajiem, lietojot artenimolu kopā ar augsta tauku satura/lielas enerģētiskās vērtības ēdienu, tā iedarbība palielinājās par 43%.

Izteikti lipofilais savienojums – piperahīns – uzsūcas lēni. Cilvēkiem piperahīna T_{max} pēc vienas un pēc atkārtotas devas ir apmēram 5 stundas. Pacientiem vidējais (CV%) C_{max} un AUC_{0-24} (novērots pēc pirmās Eurartesim devas) bija attiecīgi 179 (62%) ng/ml un 1 679 (47%) ng/ml*h. Piperahīns tā lēnās eliminācijas dēļ pēc vairākām devām uzkrājas plazmā; tā uzkrāšanās faktors ir apmēram 3. Konstatēts,

ka piperahīna farmakokinētiskie parametri veselām aziātu izcelsmes un baltās rases brīvprātīgajiem ir līdzīgi. No otras puses, pēdējā Eurartesim terapijas dienā piperahīna maksimālā koncentrācija plazmā veselām brīvprātīgajām sievietēm bija augstāka nekā vīriešiem, un atšķirība bija no 30 līdz 50%.

Veselām brīvprātīgajiem, lietojot piperahīnu ar augsta tauku satura/lielas enerģētiskās vērtības ēdienu, tā iedarbība palielinājās trīskārtīgi. Šo farmakokinētisko iedarbību pavada pastiprināta iedarbība uz QT intervāla pagarināšanos. Tādēļ Eurartesim jālieto kopā ar ūdeni vismaz 3 stundas pēc pēdējās ēdiena uzņemšanas, un 3 stundas pēc katras devas neko nedrīkst ēst (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Izkliede

Gan piperahīns, gan artemimols izteikti saistās ar cilvēka plazmas olbaltumvielām: saistīšanās ar olbaltumvielām, kas tika novērota *in vitro* pētījumos, bija 44–93% artemimolam un >99% piperahīnam. Turklāt, spriežot pēc *in vitro* un *in vivo* dzīvnieku pētījumu datiem, piperahīns un artemimols uzkrājas eritrocītos.

Cilvēkiem novērots mazs artemimola izkļedes tilpums (0,8 l/kg; CV 35,5%).

Novērotie piperahīna farmakokinētiskie parametri cilvēkiem liecina, ka šai aktīvajai vielai ir liels izkļedes tilpums (730 l/kg; CV 37,5%).

Biotransformācija

Artemimols tiek galvenokārt pārvērsts par α -artemimol- β -glikuronīdu (α -artemimol-G). Pētījumi par cilvēka aknu mikrosomām parādīja, ka UDF-glikuronoziltransferāze (UGT1A9 un UGT2B7) metabolizē artemimolu par α -artemimol-G bez citohroma P450 līdzdalības. *In vitro* zāļu mijiedarbības pētījumi atklāja, ka artemimols ir CYP1A2 inhibitors, tādēļ artemimols var palielināt CYP1A2 substrātu koncentrāciju plazmā (skatīt 4.5. apakšpunktu).

In vitro metabolisma pētījumi parādīja, ka piperahīnu metabolizē cilvēka hepatocīti (pēc 2 stundu inkubēšanas 37 °C temperatūrā saglabājas apmēram 85% piperahīna). Piperahīnu galvenokārt metabolizēja CYP3A4 un mazākā mērā CYP2C9 un CYP2C19. Ir atklāts, ka piperahīns ir CYP3A4 inhibitors (arī no laika atkarīgā veidā) un mazākā mērā arī CYP2C19 inhibitors, bet CYP2E1 funkciju tas veicina.

Inkubējot piperahīnu kopā ar artemimolu, cilvēka hepatocītos netika novērota nekāda ietekme uz piperahīna metabolītu profilu. Piperahīna galvenie metabolīti bija karboksilskābes sadalīšanās produkts un mono-N-oksidētais produkts.

Pētījumos ar cilvēkiem tika pierādīts, ka piperahīns ir vājš CYP3A4 enzīma inhibitors, bet spēcīgi CYP3A4 aktivitātes inhibitori izraisa niecīgu piperahīna metabolisma kavēšanu (skatīt 4.5. apakšpunktā).

Eliminācija

Artemimola eliminācijas pusperiods ir apmēram 1 stunda. Vidējais perorālais klīrenss ar malāriju slimiem pieaugušajiem pacientiem bija apmēram 1,34 l/h/kg. Vidējais perorālais klīrenss pediatriiskajiem pacientiem bija nedaudz lielāks, tomēr kopumā atšķirības bija nelielas (<20%). Artemimols eliminējas metabolizējoties (galvenokārt glikuronkonjugācijas ceļā). Tā klīrenss veselām brīvprātīgajām sievietēm bija nedaudz mazāks kā vīriešiem. Ir maz datu par artemimola izvadīšanu cilvēkiem. Tomēr literatūrā ir ziņojumi par to, ka neizmainītas aktīvās vielas izdalīšanās cilvēka urīnā un izkārnījumos ir nenozīmīga artemizīna atvasinājumiem.

Piperahīna eliminācijas pusperiods ir apmēram 22 dienas pieaugušajiem un apmēram 20 dienas pediatriiskajiem pacientiem. Vidējais perorālais klīrenss ar malāriju slimiem pieaugušajiem bija 2,09 l/h/kg, bet pediatriiskajiem pacientiem – 2,43 l/h/kg. Sava garā eliminācijas pusperioda dēļ piperahīns pēc vairāku devu uzņemšanas uzkrājas.

Dzīvnieku pētījumi parādīja, ka radioaktīvi iezīmēts piperahīns izdalās žultī, bet izdalīšanās urīnā ir nenozīmīga.

Farmakokinētika īpašām pacientu populācijām

Nav veikti īpaši farmakokinētiskie pētījumi pacientiem ar aknu vai nieru mazspēju vai gados vecākiem cilvēkiem.

Pediatrikā farmakokinētikas pētījumā, pamatojoties uz ļoti ierobežotu skaitu paraugu, starp pediatriko un pieaugušo populāciju tika novērotas nelielas artemimola farmakokinētikas atšķirības. Vidējais klīrenss (1,45 l/h/kg) bija nedaudz ātrāks pediatrikajiem pacientiem, salīdzinot ar pieaugušajiem (1,34 l/h/kg), bet vidējais izkliedes tilpums pediatrikajiem pacientiem (0,705 l/kg) bija mazāks kā pieaugušajiem (0,801 l/kg).

Tajā pašā salīdzinājumā pierādījās, ka piperahīna uzsūkšanās ātruma konstante un beigu pusperiods bērniem lielākoties bija tāds pat kā pieaugušajiem pacientiem. Tomēr pediatrikajā populācijā šķietamais klīrenss bija ātrāks (1,30, salīdzinot ar 1,14 l/h/kg) un šķietamais kopējais izkliedes tilpums bija mazāks (623, salīdzinot ar 730 l/kg).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Vispārējā toksicitāte

Literatūras dati par piperahīna hronisko toksicitāti suņiem un mērķaķiem liecina par hepatotoksicitāti un nelielu visu balto asinsšūnu un neitrofilo leikocītu skaita nomākumu.

Vissvarīgākā neklīniskā drošuma atrade pēc atkārtotām zāļu devām bija makrofāgu infiltrācija ar intracitoplazmatisku bazofilo granulu materiālu, radot fosfolipidozi un deģeneratīvus bojājumus daudzos orgānos un audos. Šīs blakusparādības tika novērotas pētījumos ar dzīvniekiem, izmantojot klīniskajā praksē lietotajām līdzīgas devas un iedarbības ilgumu, kā arī iespējami atbilstošu lietošanas veidu. Nav zināms, vai šī toksiskā ietekme ir atgriezeniska.

Saskaņā ar *in vitro* un *in vivo* pārbaudēm artemimols un piperahīns nav genotoksiski/klastogēniski.

Nav veikti kancerogenitātes pētījumi.

Artemimols izraisa embrioletalitāti un teratogenitāti žurkām un trušiem.

Piperahīns neradīja malformācijas žurkām un trušiem. Perinatālās un postnatālās attīstības pētījumā (III segments) ar žurkām, kuras saņēma 80 mg/kg zāļu, dažiem dzīvniekiem bija novēlotas dzemdības, izraisot jaundzimušo nāvi. Mātītēm, kurām bija normālas dzemdības, izdzīvojušo pēcnācēju attīstība, uzvedība un augšana bija normāla pēc zāļu iedarbības *in utero* vai caur pienu.

Nav veikti reproduktīvās toksicitātes pētījumi, lietojot artemimolu kopā ar piperahīnu.

Centrālās nervu sistēmas (CNS) toksicitāte

Iespējama artemizīnīna atvasinājumu neirotoksiska iedarbība uz cilvēkiem un dzīvniekiem, kas ir izteikti atkarīga no devas, lietošanas veida un dažādiem artemimola priekšzāļu savienojumiem. Perorāli uzņemta artemimola iespējamo neirotoksicitāti cilvēkiem var uzskatīt par maz ticamu, ņemot vērā artemimola ātro klīrensu un īso iedarbību (3 dienu ārstēšanas kurss malārijas pacientiem). Nav pierādījumu par artemimola izraisītiem specifisku kodolu bojājumiem žurkām un suņiem, pat lietojot letālu devu.

Kardiovaskulārā toksicitāte

Ietekmi uz asinsspiedienu un PR un QRS garumu novēroja pie augstām piperahīna devām.

Vissvarīgākā iespējamā ietekme uz sirdi bija saistīta ar sirds vadīšanas sistēmu.

hERG testā IC₅₀ piperahīnam bija 0,15 μmol, bet artemimolam – 7,7 μmol. Artemimola un piperahīna lietošana kombinācijā, salīdzinot ar atsevišķu savienojumu lietošanu, nepadziļina hERG nomākumu.

Fototoksicitāte

Artemimolam nepiemīt fototoksicitāte, jo tas neabsorbē gaismas viļņus robežās no 290 līdz 700 nm.

Piperahīns maksimāli absorbē 352 nm. Tā kā piperahīns ir atrodams ādā (apmēram 9% nepigmentēto žurku un tikai 3% pigmentēto žurku), vieglas fototoksiskas reakcijas (tūska un apsārtums) tika novērotas 24 stundas pēc perorālas preparāta lietošanas pelēm, kas pakļautas UV starojumam.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols:

Preželatinizēta ciete

Dekstrīns

Hipromeloze (E464)

Kroskarmelozes nātrija sāls

Magnija stearāts (E572)

Apvalks:

Hipromeloze (E464)

Titāna dioksīds (E171)

Makrogols 400

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas un mitruma.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Eurartesim tabletes ir iepakotas PVH/PVDH/alumīnija blisteros, kas satur 3 tabletes.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Alfasigma S.p.A

Via Ragazzi del '99, n. 5

40133 Bologna

Itālija

Tel.: +39 051 6489602

Fakss:+39 051 388689

E-pasts: antonietta.pazardjikian@alfasigma.com

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/11/716/005

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2011. gada 27. oktobris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2016. Gada 09. septembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

<http://www.ema.europa.eu/>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Eurartesim 320 mg/40 mg apvalkotās tabletes.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 320 mg piperahīna tetrafosfāta (tetrahidrāta veidā; PQP) (piperakuīne tetraphosphate) un 40 mg artenimola (*artenimol*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete).

Balta, garena, abpusēji izliekta, apvalkota tablete (izmērs 16 x 8 mm/biezums 5,5 mm) ar dalījuma līniju un vienā pusē marķēta ar diviem burtiem „σ”.

Tableti var sadalīt vienādās devās.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Eurartesim ir paredzēts nekomplicētas *Plasmodium falciparum* malārijas ārstēšanai pieaugušajiem, pusaudžiem, bērniem un zīdaiņiem, kuri sasnieguši vismaz 6 mēnešu vecumu un sver vismaz 5 kg.

Jāievēro oficiālie ieteikumi par pretmalārijas zāļu pareizu lietošanu, tostarp informācija par rezistences pret artenimolu/piperahīnu izplatību ģeogrāfiskajā reģionā, kurā iegūta infekcija (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Eurartesim jālieto trīs dienas pēc kārtas katru dienu vienā un tajā pašā laikā, kopumā saņemot trīs devas.

Deva jāaprēķina, ņemot vērā ķermeņa masu, kā parādīts tālāk redzamajā tabulā.

Ķermeņa masa (kg)	Dienas deva (mg)		Tabletes stiprums un tablešu skaits vienā devā
	PQP	Artenimols	
no 5 līdz <7	80	10	½ x 160 mg/20 mg tablete
no 7 līdz <13	160	20	1 x 160 mg/20 mg tablete
no 13 līdz <24	320	40	1 x 320 mg/40 mg tablete
no 24 līdz <36	640	80	2 x 320 mg/40 mg tabletes
no 36 līdz <75	960	120	3 x 320 mg/40 mg tabletes
> 75*	1280	160	4 x 320 mg/40 mg tabletes

* Skatīt 5.1. apakšpunktu.

Ja pacientam sākas vemšana 30 minūšu laikā pēc Eurartesim lietošanas, vēlreiz jālieto pilna deva; ja vemšana sākas pēc 30–60 minūtēm, atkārtoti jālieto puse devas. Eurartesim devu atkārtoti drīkst dot tikai vienu reizi. Ja otrā deva tiek izņemta, jāsāk alternatīva pretmalārijas terapija.

Ja ir izlaista deva, zāles lieto uzreiz pēc tā konstatēšanas un turpina ieteikto režīmu, līdz pabeigts pilns ārstēšanas kurss.

Nav datu par otru ārstēšanas kursu.

12 mēnešu laikā nedrīkst dot vairāk par diviem Eurartesim kursiem (skatīt 4.4. un 5.3. apakšpunktu). Otru Eurartesim kursu nedrīkst nozīmēt divu mēnešu laikā pēc pirmā kursa piperahīna ilgā eliminācijas pusperioda dēļ (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Klīniskajos Eurartesim pētījumos netika iekļauti pacienti 65 gadu vecumā un vecāki, tādēļ ieteikumu par devām nav. Ņemot vērā iespējamo ar vecumu saistīto aknu un nieru funkciju samazināšanos, kā arī iespējamās sirds slimības (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu), zāles gados vecākiem cilvēkiem jānozīmē piesardzīgi.

Aknu un nieru darbības traucējumi

Eurartesim lietošana pacientiem ar vidēji smagu vai smagu nieru vai aknu mazspēju nav izvērtēta. Tādēļ šiem pacientiem Eurartesim ieteicams lietot piesardzīgi (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Eurartesim drošums un efektivitāte, lietojot zīdaiņiem līdz 6 mēnešu vecumam un bērniem, kas vieglāki par 5 kg, nav pierādīta. Dati nav pieejami par šīm pediātriskajām apakšgrupām.

Lietošanas veids

Eurartesim jālieto perorāli starp ēdienreizēm, uzdzerot ūdeni.
Katra deva jālieto vismaz 3 stundas pēc pēdējās ēdiena uzņemšanas.
Trīs stundas pēc katras devas neko nedrīkst ēst.

Pacientiem, kuri nespēj norīt tabletes, piemēram, zīdaiņiem un maziem bērniem, Eurartesim var sasmalcināt un sajaukt ar ūdeni. Maisījums jāizdzer nekavējoties pēc sagatavošanas.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvajām vielām vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Smaga malārija (saskaņā ar PVO definīciju).
- Ģimenes anamnēzē bijusi pēkšņa nāve vai iedzimta QTc intervāla pagarināšanās.
- Zināma iedzimta QTc intervāla pagarināšanās vai kāds klīnisks stāvoklis, kas, kā zināms, pagarina QTc intervālu.
- Simptomātiska sirds aritmija anamnēzē vai klīniski nozīmīga bradikardija.
- Jebkurš aritmiju veicinošs kardiāls stāvoklis, piemēram, smaga hipertensija, kreisā kambara hipertrofija (ieskaitot hipertrofisko kardiomiopātiju) vai sastrēguma sirds mazspēja, ko pavada samazināta kreisā kambara izviedes frakcija.
- Elektrolītu līdzsvara traucējumi, jo īpaši hipokaliēmija, hipokalciēmija vai hipomagnēmija.

- Tādu zāļu lietošana, kas, kā zināms, pagarina QTc intervālu. Pie šīm zālēm pieder (bet ne tikai šīs minētās):
 - antiaritmiskie līdzekļi (piem., amiodarons, dizopiramīds, dofetilīds, ibutilīds, prokaīnamīds, hinidīns, hidrohinidīns, sotalols);
 - neiroleptiski līdzekļi (piem., fenotiazīni, sertindols, sultoprīds, hlorpromazīns, haloperidols, mezoridazīns, pimozijs vai tioridazīns), antidepresanti;
 - noteiktas zāles, to skaitā zāles no šādām klasēm:
 - makrolīdi (piem., eritromicīns, klaritromicīns),
 - fluorhinoloni (piem., moksifloksacīns, sparfloksacīns),
 - imidazola un triazola pretsēnīšu zāles,
 - kā arī pentamidīns un sahinavīrs;
 - noteikti nesedatīvie prethistamīna līdzekļi (piem., terfenadīns, astemizols, mizolastīns);
 - cisaprīds, droperidols, domperidons, bepridils, difemanils, probukols, levometadils, metadons, mirtes (*vinca*) alkaloidi, arsēna trioksīds.
- Nesena ārstēšana ar zālēm, kuras, kā zināms, pagarina QTc intervālu un kuras vēl aizvien var būt asinsritē laikā, kad sāk lietot Eurartesim (piem., meflohīns, halofantrīns, lumefantrīns, hlorohīns, hinīns un citas pretmalārijas zāles), ņemot vērā to eliminācijas pusperiodu.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Eurartesim nedrīkst lietot smagas *falciparum* izraisītas malārijas ārstēšanai (skatīt 4.3. apakšpunktu) un, tā kā nav pietiekamu datu, to nedrīkst izmantot *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae* vai *Plasmodium ovale* izraisītas malārijas ārstēšanai.

Gadījumā, ja neveiksmīgas ārstēšanas vai jaunas malārijas infekcijas dēļ tiek sākta ārstēšana ar citu pretmalārijas līdzekli, jāpatur prātā garais piperahīna eliminācijas pusperiods (apmēram 22 dienas) (skatīt turpmāk tekstā un 4.3. un 4.5. apakšpunktu).

Piperahīns ir vājš CYP3A4 inhibitors. Piesardzību ieteicams ievērot gadījumos, kad Eurartesim lieto kopā ar zālēm, kurām ir mainīgas inhibīcijas, indukcijas vai konkurences par CYP3A4 īpašības, jo var mainīties dažu vienlaikus lietoto zāļu terapeitiskā un/vai toksiskā iedarbība.

Piperahīns ir arī CYP3A4 substrāts. Tika novērota piperahīna koncentrācijas plazmā vidēja pastiprināšanās (< 2 reizes), lietojot to kopā ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem, kā rezultātā potenciāli pastiprinājās iedarbība uz QTc intervāla pagarināšanos (skatīt 4.5. apakšpunktā).

Vēl piperahīna ietekme var palielināties, ja to lieto līdztekus vājiem vai vidēji stipriem CYP3A4 inhibitoriem (piem., perorāli lietojamiem kontracepcijas līdzekļiem). Tāpēc jāievēro piesardzība, ja Eurartesim lieto līdztekus kādam CYP3A4 inhibitoram, un jāapsver EKG pieraksts.

Tā kā nav datu par piperahīna farmakokinētiku, lietojot vairākas devas, tad pēc Eurartesim lietošanas sākšanas (t. i., pirmās devas) ikviena spēcīga CYP3A4 inhibitora lietošana jāpārtrauc (skatīt 4.5. un 5.2. apakšpunktu).

Eurartesim nedrīkst lietot grūtniecības 1. trimestra laikā, ja ir pieejami citi piemēroti un efektīvi pretmalārijas līdzekļi (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Tā kā kancerogenitātes pētījumu datu nav, un nav arī klīniskās pieredzes par atkārtotiem ārstēšanas kursiem cilvēkiem, 12 mēnešu laikā drīkst nozīmēt ne vairāk kā divus Eurartesim kursus (skatīt 4.2. un 5.3. apakšpunktu).

Ietekme uz sirds repolarizāciju

Klīniskajos Eurartesim pētījumos ārstēšanas laikā iegūts ierobežots skaits EKG. Tās pierādīja, ka QTc pagarināšanās Eurartesim terapijas gadījumā notika biežāk un plašākā mērā, nekā lietojot salīdzinājuma zāles (detalizētāku informāciju par salīdzinājuma zālēm skatīt 5.1. apakšpunktā). Nevēlamo sirds blakusparādību analīze klīniskajos pētījumos parādīja, ka par tām biežāk ziņo pacienti, kuri ārstēti ar Eurartesim, nekā pacienti, kuri ārstēti ar salīdzinājuma pretmalārijas zālēm (skatīt 4.8. apakšpunktu). Vienā no diviem III fāzes pētījumiem ziņots, ka 3/767 pacientiem (0,4%) pirms trešās Eurartesim devas QTcF vērtība bija > 500 ms, bet salīdzinājuma grupā – nevienam.

Eurartesim spēju pagarināt QTc intervālu pētīja paralēlās veselu brīvprātīgo grupās, kurās katra deva tika uzņemta kopā ar augsta (~1000 kkal) vai zema (~400 kkal) tauku satura/enerģētiskās vērtības ēdienu vai tukšā dūšā. Salīdzinot ar placebo, maksimālais vidējais QTcF pagarinājums trešajā Eurartesim lietošanas dienā attiecīgā devas režīmā bija 45,2, 35,5 un 21,0 msek. QTcF pagarinājums, kas tika novērots tukšā dūšā, ilga 4–11 stundas pēc pēdējās devas trešajā dienā. Vidējais QTcF pagarinājums, salīdzinot ar placebo, samazinājās līdz 11,8 msek. pēc 24 stundām un līdz 7,5 msek. pēc 48 stundām. Nevienai no veselajām pētāmajām personām, kuras saņēma zāles tukšā dūšā, nenovēroja QTcF garāku par 480 msek., vai tā pagarināšanos, salīdzinot ar sākotnējo rādītāju, kas pārsniegtu 60 msek. To pētāmo personu skaits, kurām QTcF pēc devas saņemšanas kopā ar zema tauku satura ēdienu pārsniedza 480 msek., bija 3 no 64, bet 10 personām no 64 QTcF vērtības šo sliekšni pārsniedza pēc devas saņemšanas kopā ar augsta tauku satura ēdienu. Nevienai pētāmajai personai QTcF vērtība nevienā devas režīmā nepārsniedza 500 msek.

Ārstēšanas ar Eurartesim laikā pēc iespējas agrāk ir jāpieraksta EKG, un pacientiem, kuriem var būt augstāks ar QTc pagarināšanos saistīts aritmijas attīstības risks, jākontrolē EKG (skatīt tālāk tekstā).

Kad tas ir klīniski atbilstoši, jāapsver EKG pierakstīšana visiem pacientiem, pirms tiek saņemta pēdējā dienas deva no trim, un aptuveni 4–6 stundas pēc pēdējās devas, jo QTc intervāla pagarināšanās risks šajā laikā var būt visaugstākais (skatīt 5.2. apakšpunktu). QTc intervāli, kas pārsniedz 500 msek., ir saistīti ar izteiktu iespējami dzīvībai bīstamu ventrikulāru tahiaritmiju risku. Tādēļ turpmākās 24–48 stundas pacientiem, kuriem konstatēta šāda pagarināšanās, jākontrolē EKG. Šie pacienti nedrīkst saņemt nākamo Eurartesim devu, un viņiem jāuzsāk alternatīva pretmalārijas terapija.

Salīdzinājumā ar pieaugušiem vīriešiem, sievietēm un gados vecākiem pacientiem QTc intervāli ir garāki. Tādēļ viņi var būt jutīgāki pret QTc pagarināšanu, piemēram, Eurartesim, iedarbību, tāpēc jābūt īpaši piesardzīgiem.

Aizkavēta hemolītiska anēmija

Aizkavēta hemolītiska anēmija novērota līdz vienam mēnesim pēc i.v. ievadāma artesunāta lietošanas un pēc kombinētās ārstēšanas, kuras pamatā ir perorāli lietojams artemizīns (*artemisinin-based combination treatment, ACT*), tostarp ņemot vērā ziņojumus par Eurartesim lietošanu. Iespējamie riska faktori var būt agrīns vecums (par 5 gadiem jaunāki bērni) un iepriekšēja ārstēšana ar i.v. ievadāmu artesunātu.

Pacientiem un aprūpētājiem jāiesaka būt modriem, vai pēc ārstēšanas neparādās hemolīzes pazīmes un simptomi, piemēram, bālums, dzelte, tumšas krāsas urīns, drudzis, nogurums, elpas trūkums, reibonis un apjukums.

Pediātriskā populācija

Īpašu piesardzību ieteicams ievērot gadījumos, kad vemšana ir maziem bērniem, jo tad viņiem, visticamāk, radīsies elektrolītu līdzsvara traucējumi. Šie traucējumi var pastiprināt Eurartesim izraisīto QTc pagarināšanu iedarbību (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Aknu un nieru darbības traucējumi

Eurartesim lietošana nav izvērtēta pacientiem ar vidēji smagu vai smagu nieru vai aknu mazspēju (skatīt 4.2. apakšpunktu). Tā kā iespējama piperahīna koncentrācijas plazmā paaugstināšanās, Eurartesim lietojot pacientiem ar dzelti un/vai vidēji smagu vai smagu nieru vai aknu mazspēju, ieteicams ievērot piesardzību un kontrolēt EKG un kālija līmeni asinīs.

Ģeogrāfiskā rezistence pret zālēm

P. falciparum rezistences pret zālēm modeļi var ģeogrāfiski atšķirties. Galvenokārt Dienvidaustrumāzijā ziņots par pastiprinātu *P. falciparum* rezistenci pret artemizinizīniem un/vai piperahīnu. Ja pēc ārstēšanas ar artemimolu/piperahīnu ir pierādītas recidivējošas malārijas infekcijas vai ir aizdomas par tām, pacienti jāārstē ar citu pretmalārijas līdzekli.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Eurartesim ir kontrindicēts pacientiem, kuri jau lieto citas zāles, kas, kā zināms, pagarina QTc intervālu, jo pastāv farmakodinamiskās mijiedarbības risks, kas izraisa papildu iedarbību uz QTc intervālu (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Ierobežots skaits zāļu–zāļu farmakokinētiskās mijiedarbības pētījumu ar Eurartesim tika veikti, piedaloties praktiski veseliem pieaugušajiem. Tātad zāļu–zāļu mijiedarbības iespējamības novērtējumu pamato gan pētījumi *in vivo*, gan pētījumi *in vitro*.

Eurartesim iedarbība uz vienlaikus lietotajām zālēm

Piperahīnu metabolizē CYP3A4, un tas ir šī enzīma inhibitors. Pēc Eurartesim perorālās formas un 7,5 mg perorālā midazolāma (CYP3A4 parauga substrāta) vienlaikus lietošanas tika konstatēts niecīgs midazolāma un tā metabolītu iespaids pieaugums (≤ 2 reizes) uz praktiski veselu pieaugušo cilvēku organismu. Vienu nedēļu pēc Eurartesim pēdējās devas lietošanas šāda kavējoša iedarbība vairs netika konstatēta. Tātad īpaša uzmanība jāpievērš zālēm, kurām ir šaurs terapeitiskais indekss (piemēram, zālēm pret retrovīrusu un ciklosporīnam), ja tās lieto vienlaikus ar Eurartesim.

Dati no pētījumiem *in vitro* liecina, ka piperahīnu zemā pakāpē metabolizē CYP2C19, un tas ir arī šī enzīma inhibitors. Iespējama citu šī enzīma substrātu, piemēram, omeprazola, metabolisma ātruma samazināšanās ar sekojošu to koncentrācijas paaugstināšanos plazmā un toksicitātes palielināšanos.

Piperahīns var palielināt CYP2E1 metabolisma ātrumu, kas samazina tādu substrātu kā paracetamola vai teofilīna un anestēzijas gāzu enflurāna, halotāna un izoflurāna koncentrāciju plazmā. Galvenās šīs mijiedarbības sekas varētu būt vienlaikus lietoto zāļu efektivitātes samazināšanās.

Artemimola lietošana var nedaudz samazināt CYP1A2 aktivitāti. Tādēļ, lietojot Eurartesim kopā ar citām zālēm, kuras metabolizē šis enzīms un kurām ir šaurs terapeitiskais indekss, piemēram, teofilīnu, ieteicams ievērot piesardzību. Visi efekti parasti izzūd 24 stundu laikā pēc pēdējās artemimola devas.

Vienlaikus lietoto zāļu iedarbība uz Eurartesim

Piperahīnu *in vitro* metabolizē CYP3A4. Pēc klaritromicīna (spēcīga CYP3A4 inhibitora parauga) perorālās formas vienas devas un Eurartesim perorālās formas vienas devas vienlaikus lietošanas tika konstatēts niecīgs piperahīna iespaids pieaugums (≤ 2 reizes) uz praktiski veselu pieaugušo cilvēku organismu. Šis ietekmes palielināšanās dēļ uz pretmalārijas kombināciju, iespējams, var pagarināties QTc intervāls (skatīt 4.4. apakšpunktu). Tādēļ, dodot Eurartesim pacientiem, kuri lieto spēcīgus CYP3A4 inhibitorus (piem., daži HIV proteāzes inhibitori [atazanavīrs, darunavīrs, indinavīrs, lopinavīrs, ritonavīrs] vai verapamils), jāievēro īpaša piesardzība un, tā kā iespējama piperahīna koncentrācijas plazmā paaugstināšanās, jāapsver nepieciešamība kontrolēt EKG (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Enzīmus inducējošas zāles, piemēram, rifampicīns, karbamazepīns, fenitoīns, fenobarbitāls, divšķautņu asinszāle (*Hypericum perforatum*), iespējams, samazina piperahīna koncentrāciju plazmā. Var samazināties arī artemimola koncentrācija.

Lietojot kopā ar efavirenzu, piperahīna koncentrācija plazmā samazinājās par 43%. Ja piperahīna un/vai artemimola koncentrācija plazmā ir samazināta, terapija var būt nesekmīga. Tāpēc vienlaicīgi ārstēt ar šādām zālēm nav ieteicams.

Pediātriskā populācija

Pētījumi par zāļu–zāļu mijiedarbību veikti tikai pieaugušajiem. Mijiedarbības pakāpe pediātriskajā populācijā nav zināma. Ārstējot pediātriskās populācijas pacientus, jāņem vērā iepriekš aprakstītie mijiedarbības veidi pieaugušajiem un brīdinājumi 4.4. apakšpunktā.

Perorāli lietojamie kontracepcijas līdzekļi

Kad praktiski veselas sievietes lietoja līdztekus, Eurartesim ietekme izpaudās tikai ar minimālu efektu uz terapiju ar estrogēnu/progestēnu perorāli lietojamo kontracepcijas līdzekļu kombināciju, par apmēram 28% palielinot etinilestradiola uzsūkšanās ātrumu (izteiktu ar ģeometrisko vidējo C_{max}), bet nozīmīgi nemainot etinilestradiola un levonorgestrela iespaidu un neietekmējot kontracepcijas aktivitāti, par ko liecināja folikulus stimulējošā hormona (FSH), luteinizējošā hormona (LH) un progesterona līdzīgā koncentrācija plazmā, ko novēroja pēc perorāli lietojamo kontracepcijas līdzekļu terapijas līdztekus Eurartesim lietošanai vai bez tās.

Mijiedarbība ar uzturu

Trekna ēdiena klātbūtnē piperahīna absorbcija palielinās (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu), kas var pastiprināt tā ietekmi uz QTc intervālu. Tādēļ Eurartesim jālieto, tikai uzdzerot ūdeni, kā aprakstīts 4.2. apakšpunktā. Eurartesim nedrīkst lietot, uzdzerot greipfrūtu sulu, jo tad, iespējams, var palielināties piperahīna koncentrācija plazmā.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par artemimola/piperahīna lietošanu grūtniecības 1. trimestra laikā ir ierobežoti ($n = 3$). Pamatojoties uz datiem par dzīvniekiem, ir aizdomas, ka Eurartesim, lietojot to grūtniecības pirmajā trimestrī, izraisa smagus iedzimtus defektus (skatīt 4.4. un 5.3. apakšpunktu). Reproductivitātes pētījumi par artemizininā atvasinājumiem ir parādījuši to teratogēno potenciālu un paaugstinātu risku agrīnā grūtniecības periodā (skatīt 5.3. apakšpunktu). Piperahīns nebija teratogēns žurkām un trušiem. Tāpēc Eurartesim nedrīkst lietot grūtniecības 1. trimestra laikā, ja ir pieejami citi piemēroti un efektīvi pretmalārijas līdzekļi (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Dati par lielu skaitu (vairāk kā 3000 grūtniecības iznākumu) artemimola/piperahīna lietošanas gadījumu 2. un 3. trimestrī neuzrāda toksisku ietekmi uz augli. Perinatālos un postnatālos pētījumos ar žurkām piperahīns bija saistīts ar dzemdību sarežģījumiem. Tomēr pēc iedarbības *in utero* vai ar pienu netika novērota jaundzimušā attīstības aizkavēšanās (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Līdz ar to, ja Eurartesim ir piemērotāks grūtniecēm nekā citas artemizininu saturošas kombinētās terapijas, kuru lietošanā ir gūta lielāka pieredze (vai sulfadoksīns–pirimetamīns), Eurartesim drīkst lietot 2. un 3. trimestrī.

Barošana ar krūti

Dzīvnieku dati liecina, ka piperahīns izdalās mātes pienā, bet par cilvēkiem dati nav pieejami. Sievietes, kuras saņem Eurartesim, ārstēšanas laikā barot ar krūti nedrīkst.

Fertilitāte

Nav īpašu datu par piperahīna ietekmi uz fertilitāti, tomēr līdz šim klīniskās lietošanas laikā nav ziņots par jebkādu nevēlamu blakusparādību. Turklāt pētījumos ar dzīvniekiem iegūtie dati liecina, ka artemimols neietekmē nedz mātīšu, nedz tēviņu fertilitāti.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Klīniskajos pētījumos apkopotie dati par nevēlamām blakusparādībām liecina, ka Eurartesim neietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, ja pacients ir izārstējies no aktīvas infekcijas.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Eurartesim drošums ir izvērtēts divos III fāzes atklātos pētījumos, kuros piedalījās 1239 pediatrikie pacienti līdz 18 gadu vecumam un 566 pieaugušie >18 gadu vecumā, kuri tika ārstēti ar Eurartesim.

Nejaušinātā pētījumā, kurā 767 pieaugušie un bērni ar nekomplicētu *P. falciparum* izraisītu malāriju tika pakļauti Eurartesim iedarbībai, 25% pētāmo personu tika konstatētas nevēlamas zāļu blakusparādības (NZB). Nevienas atsevišķas NZB biežums nebija $\geq 5\%$. Visbiežāk novērojamo NZB biežums bija $\geq 1,0\%$, kuru starpā: galvassāpes (3,9%), pagarināts QTc elektrokardiogrammā (3,4%), *P. falciparum* infekcija (3,0%), anēmija (2,8%), eozinofīlija (1,7%), pazemināts hemoglobīna līmenis (1,7%), sinusa tahikardija (1,7%), astēnija (1,6%), [pazemināts] hematokrīta līmenis (1,6%), drudzis (1,5%), samazināts sarkano asins šūnu skaits (1,4%). Pētījumā kopumā 6 (0,8%) personām bija smagas NZB.

Otrā nejaušinātā pētījumā Eurartesim iedarbībai tika pakļauti 1038 bērni vecumā no 6 mēnešiem līdz 5 gadiem, un 71% tika konstatētas NZB. Tālāk minētās NZB tika novērotas ar biežumu $\geq 5,0\%$: klepus (32%), drudzis (22,4%), gripa (16,0%), *P. falciparum* infekcija (14,1%), caureja (9,4%), vemšana (5,5%) un anoreksija (5,2%). Pētījumā kopumā 15 (1,5%) personām bija smagas NZB.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Tālāk redzamajās tabulās NZB ir uzskaitītas atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai un sakārtotas pēc biežuma. Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to būtiskuma samazinājuma secībā, izmantojot šādus vispārpieņemtus apzīmējumus: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Šajā apakšpunktā dotā tabula attiecas tikai uz pieaugušajiem. Atbilstoša tabula pediatrikajiem pacientiem ir dota attiecīgajā apakšpunktā.

NZB biežums pieaugušajiem, kuri piedalījās klīniskajos pētījumos par Eurartesim, un no pēcreģistrācijas datiem:

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži	Retāk
Infekcijas un infestācijas		<i>P. falciparum</i> infekcija	Elpošanas ceļu infekcija Gripa
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		Anēmija	
Vielmaiņas un uztures traucējumi			Anoreksija
Nervu sistēmas traucējumi		Galvassāpes	Krampji Reibonis
Sirds funkcijas traucējumi		Pagarināts QTc Tahikardija	Sirds vadīšanas traucējumi Sinusa aritmijas Bradikardija
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības			Klepus
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi			Vemšana Caureja Slikta dūša Sāpes vēderā
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi			Hepatīts Hepatocelulārs bojājums Hepatomegālija Patoloģiski aknu funkcionālie testi
Ādas un zemādas audu bojājumi			Nieze
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi			Locītavu sāpes Muskuļu sāpes
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā		Astēnija Drudzis	

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Minētās Eurartesim NZB galvenokārt bija vieglas un vairums nebija nopietnas. Tādas blakusparādības kā klepus, drudzis, galvassāpes, *P. falciparum* infekcija, anēmija, astēnija, anoreksija un novērotās asins šūnu parametru izmaiņas atbilst tām, kas sagaidāmas pacientiem ar akūtu malāriju. Ietekme uz QTc intervāla pagarināšanos radās 2. dienā un izzuda 7. dienā (nākamajā laika punktā, kad tika veikta EKG).

Pediātriskā populācija

Tālāk dots NZB biežumu pārskats pediātriskajiem pacientiem tabulas veidā. Lielākā daļa pediātrisko datu ir iegūta par Āfrikas bērniem vecumā no 6 mēnešiem līdz 5 gadiem.

NZB biežums pediatrikajiem pacientiem, kuri piedalījās klīniskajā pētījumā par Eurartesim:

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži	Retāk
Infekcijas un infestācijas	Gripa <i>P. falciparum</i> infekcija	Elpošanas ceļu infekcija Ausu infekcija	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		Trombocitopēnija Leikopēnija/neitropēnija Citur neklasificētas leukocitozes Anēmija	Trombocitēmija Splenomegālija Limfadenopātija Hipohromāzija
Vielmaiņas un uztures traucējumi		Anoreksija	
Nervu sistēmas traucējumi			Krampji Galvassāpes
Acu bojājumi		Konjunktivīts	
Sirds funkcijas traucējumi		Pagarināts QT/QTc Neregulārs sirds ritms	Sirds vadīšanas traucējumi Sirds trokšņi
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Klepus		Iesnas Deguna asiņošana
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi		Vemšana Caureja Sāpes vēderā	Stomatīts Slikta dūša
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi			Hepatīts Hepatomegālija Patoloģiski aknu funkcionālie testi Dzelte
Ādas un zemādas audu bojājumi		Dermatīts Izsitumi	Akantoze Nieze
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi			Locītavu sāpes
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Drudzis	Astēnija	

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Klīniskajos pētījumos deviņi pacienti saņēma dubultu kumulatīvo paredzēto Eurartesim devu. Šo pacientu drošuma profils neatšķīrās no to pacientu profila, kas saņēma ieteicamo devu, un neviens pacients neziņoja par nopietnām nevēlamām blakusparādībām.

Ja ir aizdomas par pārdozēšanu, jānodrošina atbilstoša simptomātiska un atbalsta terapija, ieskaitot EKG novērošanu, jo iespējama QTc intervāla pagarināšanās (skatīt 4.4. apakšpunktu).

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretprotozoju līdzekļi, pretmalārijas līdzekļi, artemizinīna un tā atvasinājumu kombinācijas, ATKĶ kods: P01BF05

Farmakodinamiskā iedarbība

Artenimols eritrocītos, kuros iemitinājušies parazīti, spēj sasniegt augstu koncentrāciju. Tā endoperoksīda saite tiek uzskatīta par būtisku pretmalārijas iedarbībai – tā rada brīvo radikāļu izraisītu parazītu membrānu sistēmas bojājumu, kas ietver:

- *falciparum* sarkoplazmātiskā–endoplazmātiskā tīkla kalcija ATF-āzes nomākumu;
- mitohondriālā elektronu transporta traucējumus;
- parazītu transporta olbaltumvielu traucējumus;
- parazītu mitohondriju funkcijas sagraušanu.

Precīzs piperahīna darbības mehānisms nav zināms, bet tas, iespējams, ir hlorohīna – tuva strukturāla analoga – spoguļattēls. Hlorohīns piesaistās toksiskajai hēma grupai (veidojas no pacienta hemoglobīna) malārijas parazītā, nepieļaujot tā detoksikāciju polimerizācijas ceļā.

Piperahīns ir bihinolīns, un šī klase ir uzrādījusi labu pretmalārijas aktivitāti pret hlorohīna rezistentiem *Plasmodium* štammiem *in vitro*. Bihinolīna lielizmēra struktūra var būt nozīmīga aktivitātei pret hlorohīna rezistentiem štammiem, un tās darbības pamatā var būt šādi mehānismi:

- transportētāji, kuras izvada hlorohīnu no parazītu barības vielu vakuolām, nomākšana;
- hēma sadalīšanās procesa parazītu barības vielu vakuolās nomākšana.

Ir ziņots par rezistenci pret piperahīnu (lietojot monoterapijas veidā).

Eurartesim efektivitāte un drošums ir novērtēts divos lielos nejaušinātos atklātos klīniskajos pētījumos:

pētījumā DM040010, kurā piedalījās aziātu izcelsmes pieaugušie un pediatrikie pacienti ar nekomplicētu *P. falciparum* malāriju. Eurartesim ārstēšanu salīdzināja ar artesunātu + meflohīnu (AS + MQ). Primārais mērķa kritērijs bija izārstēšanās rādītājs, kas koriģēts attiecībā uz PCR, 63. dienā;

pētījumā DM040011, kurā piedalījās afrikāņu izcelsmes pediatrikie pacienti ar nekomplicētu *P. falciparum* malāriju. Eurartesim ārstēšanu salīdzināja ar artemetru + lumefantrīnu (A + L). Primārais mērķa kritērijs bija izārstēšanās rādītājs, kas koriģēts attiecībā uz PCR, 28. dienā.

Modificētajās ārstēšanai paredzētajās (m-ITT – *modified intent to treat*) populācijās (definētas kā visi randomizētie pacienti, kas saņēmuši vismaz vienu pētījuma terapijas devu, izņemot pacientus, kuri nezināmu iemeslu dēļ pēc pētījumā netika novēroti) primārā mērķa kritērija rezultāti bija šādi:

Pētījums	Izārstēšanās rādītājs, kas koriģēts attiecībā uz PCR (m-ITT)			Divpusējs 95% ticamības intervāls attiecībā uz ārstēšanas atšķirību (Eurartesim – salīdzinājuma zāles); p-vērtība
	Eurartesim	AS + MQ	A + L	
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

Abos gadījumos rezultāti apstiprināja, ka Eurartesim nav pārāks par salīdzinājuma zālēm. Abos pētījumos reālais neveiksmīgas ārstēšanas rādītājs bija mazāks par 5% efektivitātes robežvērtību, ko noteikusi PVO.

Zemāk redzamajā tabulā doti vecumam raksturīgie izārstēšanās rādītāji, kas koriģēti attiecībā uz PCR, m-ITT populācijās attiecīgi Āzijas un Āfrikas pētījumos:

Pētījums	Izārstēšanās rādītājs, kas koriģēts attiecībā uz PCR (m-ITT)			Divpusējs 95% ticamības intervāls attiecībā uz ārstēšanas atšķirību (Eurartesim – salīdzinājuma zāles); p-vērtība
	Eurartesim	AS + MQ	A + L	
DM040010 (n=1087)				
≤5 gadi	100,0%	100,0%	-	-
>5 līdz ≤12 gadi	98,2%	96,5%	-	(-3,67, 7,09) %; 0,605
>12 līdz ≤18 gadi	97,3%	100,0%	-	(-6,40, 0,99) %; 1,000
>18 līdz ≤64 gadi	96,6%	94,4%	-	(-0,98, 5,30) %; 0,146
DM040011 (n=1524)				
≤1 gads	91,5%	-	98,5%	(-12,66, -1,32) % ⁽¹⁾ ; 0,064
>1 līdz ≤2 gadi	92,6%	-	94,6%	(-6,76, 2,63) %; 0,413
>2 līdz ≤5 gadi	93,0%	-	94,0%	(-4,41, 2,47) %; 0,590

⁽¹⁾ Šis ticamības intervāls ir asimptotisks, jo reālo ticamības intervālu nav iespējams aprēķināt.

Saskaņā ar Eiropas Drošuma reģistru 25 pacienti, kuru ķermeņa masa bija ≥ 100 kg (100–121 kg diapazonā), tika 3 dienas ārstēti ar 4 tabletēm 320/40 mg PQP/artenimola. Divdesmit diviem no šiem pacientiem pēdējā asins parauga mikroskopiskajā analizē parazīti netika konstatēti, trīs pacienti neveica asins analīzes parazītu noteikšanai. Visi pacienti bija klīniski izārstēti.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Artenimola un piperahīna farmakokinētiskais profils ir pētīts dzīvnieku modeļos un dažādās cilvēku populācijās (veselu brīvprātīgo, pieaugušo un pediatriko pacientu).

Uzsūkšanās

Artenimols uzsūcas ļoti ātri, T_{max} tika sasniegts apmēram 1–2 stundas pēc vienas un vairākām devām. Pacientiem artenimola vidējais C_{max} (CV%) un AUC_{INF} (novērots pēc pirmās Eurartesim devas) bija attiecīgi 752 (47%) ng/ml un 2,002 (45%) ng/ml*h.

Artenimola biopieejamība, salīdzinot ar veselīgiem brīvprātīgajiem, šķiet, ir augstāka malārijas pacientiem, iespējams, tādēļ, ka malārija *per se* ietekmē artenimola dispozīciju. Tā var atspoguļot ar malāriju saistītus aknu darbības traucējumus, paaugstinot artenimola biopieejamību (pirmās iedarbības uz aknām samazināšanās), bet neietekmējot tā šķietamo eliminācijas pusperiodu, ko ierobežo uzsūkšanās ātrums. Veselīgiem vīriešu dzimuma brīvprātīgajiem tukšā dūšā artenimola vidējais C_{max} un AUC_{INF} bija attiecīgi 180–252 ng/ml un 516–684 ng/ml*h.

Artenimola sistēmiskā iedarbība pēc pēdējās Eurartesim devas bija nedaudz mazāka (par ne vairāk kā 15% mazāka nekā pēc pirmās devas). Konstatēts, ka artenimola farmakokinētiskie parametri veselīgiem aziātu izcelsmes un baltās rases brīvprātīgajiem ir līdzīgi. Artenimola sistēmiskā iedarbība pēdējā ārstēšanas dienā sievietēm bija izteiktāka nekā vīriešiem, un atšķirība bija līdz 30%.

Veselīgiem brīvprātīgajiem, lietojot artenimolu kopā ar augsta tauku satura/lielas enerģētiskās vērtības ēdienu, tā iedarbība palielinājās par 43%.

Izteikti lipofilais savienojums – piperahīns – uzsūcas lēni. Cilvēkiem piperahīna T_{max} pēc vienas un pēc atkārtotas devas ir apmēram 5 stundas. Pacienti vidējais (CV%) C_{max} un AUC_{0-24} (novērots pēc pirmās Eurartesim devas) bija attiecīgi 179 (62%) ng/ml un 1 679 (47%) ng/ml*h. Piperahīns tā lēnās eliminācijas dēļ pēc vairākām devām uzkrājas plazmā; tā uzkrāšanās faktors ir apmēram 3. Konstatēts, ka piperahīna farmakokinētiskie parametri veseliem aziātu izcelsmes un baltās rases brīvprātīgajiem ir līdzīgi. No otras puses, pēdējā Eurartesim terapijas dienā piperahīna maksimālā koncentrācija plazmā veselām brīvprātīgajām sievietēm bija augstāka nekā vīriešiem, un atšķirība bija no 30 līdz 50%.

Veseliem brīvprātīgajiem, lietojot piperahīnu ar augsta tauku satura/lielas enerģētiskās vērtības ēdienu, tā iedarbība palielinājās trīskārtīgi. Šo farmakokinētisko iedarbību pavada pastiprināta iedarbība uz QT intervāla pagarināšanos. Tādēļ Eurartesim jālieto kopā ar ūdeni vismaz 3 stundas pēc pēdējās ēdiena uzņemšanas, un 3 stundas pēc katras devas neko nedrīkst ēst (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Izkliede

Gan piperahīns, gan artemimols izteikti saistās ar cilvēka plazmas olbaltumvielām: saistīšanās ar olbaltumvielām, kas tika novērota *in vitro* pētījumos, bija 44–93% artemimolam un >99% piperahīnam. Turklāt, spriežot pēc *in vitro* un *in vivo* dzīvnieku pētījumu datiem, piperahīns un artemimols uzkrājas eritrocītos.

Cilvēkiem novērots mazs artemimola izkļiedes tilpums (0,8 l/kg; CV 35,5%).

Novērotie piperahīna farmakokinētiskie parametri cilvēkiem liecina, ka šai aktīvajai vielai ir liels izkļiedes tilpums (730 l/kg; CV 37,5%).

Biotransformācija

Artemimols tiek galvenokārt pārvērsts par α -artemimol- β -glikuronīdu (α -artemimol-G). Pētījumi par cilvēka aknu mikrosomām parādīja, ka UDF-glikuronoziltransferāze (UGT1A9 un UGT2B7) metabolizē artemimolu par α -artemimol-G bez citohroma P450 līdzdalības. *In vitro* zāļu mijiedarbības pētījumi atklāja, ka artemimols ir CYP1A2 inhibitors, tādēļ artemimols var palielināt CYP1A2 substrātu koncentrāciju plazmā (skatīt 4.5. apakšpunktu).

In vitro metabolisma pētījumi parādīja, ka piperahīnu metabolizē cilvēka hepatocīti (pēc 2 stundu inkubēšanas 37 °C temperatūrā saglabājas apmēram 85% piperahīna). Piperahīnu galvenokārt metabolizēja CYP3A4 un mazākā mērā CYP2C9 un CYP2C19. Ir atklāts, ka piperahīns ir CYP3A4 inhibitors (arī no laika atkarīgā veidā) un mazākā mērā arī CYP2C19 inhibitors, bet CYP2E1 funkciju tas veicina.

Inkubējot piperahīnu kopā ar artemimolu, cilvēka hepatocītos netika novērota nekāda ietekme uz piperahīna metabolītu profilu. Piperahīna galvenie metabolīti bija karboksilskābes sadalīšanās produkts un mono-N-oksidētais produkts.

Pētījumos ar cilvēkiem tika pierādīts, ka piperahīns ir vājš CYP3A4 enzīma inhibitors, bet spēcīgi CYP3A4 aktivitātes inhibitori izraisa niecīgu piperahīna metabolisma kavēšanu (skatīt 4.5. apakšpunktā).

Eliminācija

Artemimola eliminācijas pusperiods ir apmēram 1 stunda. Vidējais perorālais klīrenss ar malāriju slimiem pieaugušajiem pacientiem bija apmēram 1,34 l/h/kg. Vidējais perorālais klīrenss pediatriiskajiem pacientiem bija nedaudz lielāks, tomēr kopumā atšķirības bija nelielas (<20%). Artemimols eliminējas metabolizējoties (galvenokārt glikuronkonjugācijas ceļā). Tā klīrenss veselām brīvprātīgajām sievietēm bija nedaudz mazāks kā vīriešiem. Ir maz datu par artemimola izvadīšanu cilvēkiem. Tomēr literatūrā ir ziņojumi par to, ka neizmainītas aktīvās vielas izdalīšanās cilvēka urīnā un izkārnījumos ir nenozīmīga artemizīnīna atvasinājumiem.

Piperahīna eliminācijas pusperiods ir apmēram 22 dienas pieaugušajiem un apmēram 20 dienas pediatriiskajiem pacientiem. Vidējais perorālais klīrenss ar malāriju slimiem pieaugušajiem bija 2,09 l/h/kg, bet pediatriiskajiem pacientiem – 2,43 l/h/kg. Sava garā eliminācijas pusperioda dēļ piperahīns pēc vairāku devu uzņemšanas uzkrājas.

Dzīvnieku pētījumi parādīja, ka radioaktīvi iezīmēts piperahīns izdalās žultī, bet izdalīšanās urīnā ir nenozīmīga.

Farmakokinētika īpašām pacientu populācijām

Nav veikti īpaši farmakokinētiskie pētījumi pacientiem ar aknu vai nieru mazspēju vai gados vecākiem cilvēkiem.

Pediātriskā farmakokinētikas pētījumā, pamatojoties uz ļoti ierobežotu skaitu paraugu, starp pediātrisko un pieaugušo populāciju tika novērotas nelielas artemimola farmakokinētikas atšķirības. Vidējais klīrenss (1,45 l/h/kg) bija nedaudz ātrāks pediātriskajiem pacientiem, salīdzinot ar pieaugušajiem (1,34 l/h/kg), bet vidējais izkļiedes tilpums pediātriskajiem pacientiem (0,705 l/kg) bija mazāks kā pieaugušajiem (0,801 l/kg).

Tajā pašā salīdzinājumā pierādījās, ka piperahīna uzsūkšanās ātruma konstante un beigu pusperiods bērniem lielākoties bija tāds pat kā pieaugušajiem pacientiem. Tomēr pediātriskajā populācijā šķietamais klīrenss bija ātrāks (1,30, salīdzinot ar 1,14 l/h/kg) un šķietamais kopējais izkļiedes tilpums bija mazāks (623, salīdzinot ar 730 l/kg).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Vispārējā toksicitāte

Literatūras dati par piperahīna hronisko toksicitāti suņiem un mērķaķiem liecina par hepatotoksicitāti un nelielu visu balto asinsšūnu un neitrofilo leikocītu skaita nomākumu.

Vissvarīgākā neklīniskā drošuma atrade pēc atkārtotām zāļu devām bija makrofāgu infiltrācija ar intracitoplazmātisku bazofilo granulāriju materiālu, radot fosfolipidozi un deģeneratīvus bojājumus daudzos orgānos un audos. Šīs blakusparādības tika novērotas pētījumos ar dzīvniekiem, izmantojot klīniskajā praksē lietotajām līdzīgas devas un iedarbības ilgumu, kā arī iespējami atbilstošu lietošanas veidu. Nav zināms, vai šī toksiskā ietekme ir atgriezeniska.

Saskaņā ar *in vitro* un *in vivo* pārbaudēm artemimols un piperahīns nav genotoksiski/klastogēniski.

Nav veikti kancerogenitātes pētījumi.

Artemimols izraisa embrioletalitāti un teratogenitāti žurkām un trušiem.

Piperahīns neradīja malformācijas žurkām un trušiem. Perinatālās un postnatālās attīstības pētījumā (III segments) ar žurkām, kuras saņēma 80 mg/kg zāļu, dažiem dzīvniekiem bija novēlotas dzemdības, izraisot jaundzimušo nāvi. Mātītēm, kurām bija normālas dzemdības, izdzīvojušo pēcnācēju attīstība, uzvedība un augšana bija normāla pēc zāļu iedarbības *in utero* vai caur pienu.

Nav veikti reproduktīvās toksicitātes pētījumi, lietojot artemimolu kopā ar piperahīnu.

Centrālās nervu sistēmas (CNS) toksicitāte

Iespējama artemizīna atvasinājumu neirotoksiska iedarbība uz cilvēkiem un dzīvniekiem, kas ir izteikti atkarīga no devas, lietošanas veida un dažādiem artemimola priekšzāļu savienojumiem. Perorāli uzņemta artemimola iespējamo neirotoksicitāti cilvēkiem var uzskatīt par maz ticamu, ņemot vērā artemimola ātro klīrensu un īso iedarbību (3 dienu ārstēšanas kurss malārijas pacientiem). Nav pierādījumu par artemimola izraisītiem specifisku kodolu bojājumiem žurkām un suņiem, pat lietojot letālu devu.

Kardiovaskulārā toksicitāte

Ietekmi uz asinsspiedienu un PR un QRS garumu novēroja pie augstām piperahīna devām. Vissvarīgākā iespējamā ietekme uz sirdi bija saistīta ar sirds vadīšanas sistēmu.

hERG testā IC₅₀ piperahīnam bija 0,15 μmol, bet artemimolam – 7,7 μmol. Artemimola un piperahīna lietošana kombinācijā, saīdinot ar atsevišķu savienojumu lietošanu, nepadziļina hERG nomākumu.

Fototoksicitāte

Artemimolam nepiemīt fototoksicitāte, jo tas neabsorbē gaismas viļņus robežās no 290 līdz 700 nm. Piperahīns maksimāli absorbē 352 nm. Tā kā piperahīns ir atrodams ādā (apmēram 9% nepigmentēto žurku un tikai 3% pigmentēto žurku), vieglas fototoksiskas reakcijas (tūska un apsārtums) tika novērotas 24 stundas pēc perorālas preparāta lietošanas pelēm, kas pakļautas UV starojumam.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols:

Preželatinizēta ciete

Dekstrīns

Hipromeloze (E464)

Kroskarmelozes nātrija sāls

Magnija stearāts (E572)

Apvalks:

Hipromeloze (E464)

Titāna dioksīds (E171)

Makrogols 400

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas un mitruma.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Eurartesim tabletes ir iepakotas PVH/PVDH/alumīnija blisteros, kas satur 3, 6, 9, 12, 270 vai 300 tabletes.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

Tel.: +39 051 6489602
Fakss:+39 051 388689
E-pasts: antonietta.pazardjikian@alfasigma.com

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2011. gada 27. oktobris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2016. Gada 09. septembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

Ja PADZ un atjaunotā RPP iesniegšanas termiņš sakrīt, abus minētos dokumentus var iesniegt vienlaicīgi.

- **Papildu riska mazināšanas pasākumi**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jānodrošina, lai visi ārsti, kuri varētu parakstīt vai lietot Eurartesim, ir saņēmuši veselības aprūpes speciālistiem paredzēto izglītojošo materiālu komplektu, kurā ir:

- zāļu apraksts;
- lietošanas instrukcija;
- ārstam paredzētā lietošanas instrukcija, ieskaitot kontrindicēto lietošanas nosacījumu un kontrindicēto vienlaikus lietojamo zāļu kontrolsarakstu.

Ārstam paredzētajā lietošanas instrukcijā jābūt ietvertiem šādiem galvenajiem paziņojumiem:

- Eurartesim piemīt spēja pagarināt QTc intervālu, kas var izraisīt aritmijas ar iespējami letālu iznākumu;

- piperahīna uzsūkšanās palielinās ēdiena klātbūtnē, tādēļ, lai samazinātu QTc intervāla pagarināšanās risku, pacientiem jāiesaka tabletes lietot kopā ar ūdeni, bez ēdiena, vismaz trīs stundas pēc pēdējās ēdiena uzņemšanas. Trīs stundas pēc katras devas neko nedrīkst ēst;
- Eurartesim ir kontrindicēts pacientiem ar smagu malāriju (saskaņā ar PVO definīciju) un pacientiem, kuriem anamnēzē bijuši tādi klīniski stāvokļi, kas var izraisīt QTc intervāla pagarināšanos, kā arī pacientiem, kuri lieto zāles, kas, kā zināms, pagarina QTc intervālu;
- ieteikumi EKG kontrolēšanai;
- kontrindicēto lietošanas nosacījumu un kontrindicēto vienlaikus lietojamo zāļu kontrolsaraksts un tā lietošanas apraksts;
- iespējams ir teratogenitātes risks, tādēļ Eurartesim nedrīkst lietot grūtniecības 1. trimestrī situācijās, kad ir pieejami citi piemēroti un efektīvi pretmalārijas līdzekļi;
- nepieciešamība dot pacientiem padomus par svarīgiem ar Eurartesim terapiju saistītiem riskiem un par atbilstošiem piesardzības pasākumiem, lietojot šīs zāles;
- pacientiem jāiesaka sazināties ar savu ārstu, ja rodas blakusparādības, un ārstiem/farmaceitiem jāziņo par „iespējams”, ar Eurartesim lietošanu saistītām blakusparādībām, it īpaši par tādām, kas saistītas ar QT pagarināšanos.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Eurartesim 160 mg/20 mg apvalkotās tabletes
piperaquine tetraphosphate/artenimol

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 160 mg piperahīna tetrafosfāta (tetrahidrāta veidā) un 20 mg artenimola.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete
3 tabletes.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Perorālai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Lietot vismaz 3 stundas pirms vai pēc ēdienreizes.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas un mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/11/716/005 3 apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Eurartesim

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.>

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC: {numurs} [produkta kods]

SN: {numurs} [sērijas numurs]

NN: {numurs} [valsts kompensācijas sistēmas vai cits valsts sistēmas numurs zāļu identifikācijai]

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Eurartesim 160 mg/20 mg tabletes
piperazine tetraphosphate/artenimol

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Alfasigma S.p.A

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Eurartesim 320 mg/40 mg apvalkotās tabletes
piperakuine tetraphosphate/artenimol

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 320 mg piperahīna tetrafosfāta (tetrahidrāta veidā) un 40 mg artenimola.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotās tabletes. 3 tabletes.
Apvalkotās tabletes. 6 tabletes.
Apvalkotās tabletes. 9 tabletes.
Apvalkotās tabletes. 12 tabletes.
Apvalkotās tabletes. 270 tabletes.
Apvalkotās tabletes. 300 tabletes.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Perorālai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Lietot vismaz 3 stundas pirms vai pēc ēdienreizes.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas un mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Eurartesim

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC: {numurs} [produkta kods]
SN: {numurs} [sērijas numurs]
NN: {numurs} [valsts kompensācijas sistēmas vai cits valsts sistēmas numurs zāļu identifikācijai]

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Eurartesim 320 mg/40 mg tabletes
piperazine tetraphosphate/artenimol

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Alfasigma S.p.A

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Eurartesim 160 mg/20 mg apvalkotās tabletes

Piperaquine tetraphosphate/artenimol

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Eurartesim un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Eurartesim lietošanas Jums vai bērnam
3. Kā lietot Eurartesim
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Eurartesim
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Eurartesim un kādam nolūkam to lieto

Eurartesim satur aktīvās vielas piperahīna tetrafosfātu un artemimolu. To lieto nekomplicētas malārijas ārstēšanai, ja perorāli lietojamu zāļu lietošana ir piemērota.

Malāriju izraisa inficēšanās ar parazītu *Plasmodium*, kas izplatās pēc inficēta moskīta koduma. Ir dažādi parazīta *Plasmodium* veidi. Eurartesim iznīcina parazītu *Plasmodium falciparum*.

Zāles var lietot pieaugušie, pusaudži, bērni un zīdaiņi no 6 mēnešu vecuma, kuri sver vismaz 5 kilogramus.

2. Kas Jums jāzina pirms Eurartesim lietošanas Jums vai bērnam

Nelietojiet Eurartesim, ja:

- Jums vai Jūsu bērnam ir alerģija pret aktīvajām vielām piperahīna tetrafosfātu vai artemimolu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- Jums vai Jūsu bērnam ir smags malārijas infekcijas veids, kas ir skāris ķermeņa daļas, piemēram, smadzenes, plaušas vai nieres;
- Jums vai Jūsu bērnam ir sirdsdarbības traucējumi, piemēram, sirds ritma vai sirdsdarbības ātruma izmaiņas, vai sirds slimība;
- Jūs zināt, ka kāds no Jūsu ģimenes locekļiem (vecākiem, vecvecākiem, brāļiem vai māsām) ir pēkšņi nomiris sirds slimības dēļ vai piedzimis ar sirds slimību;
- Jums vai Jūsu bērnam ir sāļu līmeņa izmaiņas organismā (elektrolītu līdzsvara traucējumi);
- Jūs lietojat vai Jūsu bērns lieto citas zāles, kas var ietekmēt sirds ritmu, piemēram:
 - hinidīns, dizopiramīds, prokaīnamīds, amiodarons, dofetilīds, ibutilīds, hidrohinidīns vai sotalols;
 - zāles depresijas ārstēšanai, piemēram, amitriptilīns, fluoksetīns vai sertralīns;
 - zāles garīgu veselības traucējumu ārstēšanai, piemēram, fenotiazīmi, sertindols, sultopriīds, hlorpromazīns, haloperidols, mezoridazīns, pimoziīds vai tioridazīns;
 - zāles infekciju ārstēšanai. Starp tām dažas zāles, ko lieto bakteriālu infekciju (makrolīdi [piemēram, eritromicīns vai klaritromicīns] un fluorhinoloni [piemēram, moksifloksacīns un sparfloksacīns]) vai sēnīšu infekciju (tostarp flukonazols un imidazols) ārstēšanai, kā

- arī pentamidīns (ko lieto īpaša veida plaušu karsoņa ārstēšanai) un sahinavīrs (HIV ārstēšanai);
- prehistamīna līdzekļi, kurus izmanto alerģiju vai iekaisuma ārstēšanai, piemēram, terfenadīns, astemizols vai mizolastīns;
- noteiktas zāles kuņģa problēmu ārstēšanai, piemēram, cisaprīds, domperidons vai droperidols;
- citas zāles, piemēram, *vinca* alkaloīdi un arsēna trioksīds (lieto noteiktu vēžu ārstēšanai), bepridils (lieto stenokardijas ārstēšanai), difemanils (lieto kuņģa traucējumu ārstēšanai), levometadils un metadons (lieto atkarības no narkotikām ārstēšanai) un probukols (lieto augsta holesterīna līmeņa asinīs ārstēšanai);
- Jums vai Jūsu bērnam nesien (piemēram, iepriekšējā mēneša laikā) ar konkrētām zālēm ārstēta malārija vai lietotas konkrētas zāles malārijas profilaksei. Starp šīm zālēm ir: meflohīns, halofantrīns, lumefantrīns, hlorohīns vai hinīns.

Ja Jums vai Jūsu bērnam atbilst kāds no iepriekš minētajiem punktiem vai Jums rodas šaubas, izstāstiet to ārstam vai farmaceitam pirms Eurartesim lietošanas.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu:

- ja Jums vai Jūsu bērnam ir aknu vai nieru problēmas;
- ja Jums vai Jūsu bērnam ir malārijas infekcija, ko izraisījis nevis *Plasmodium falciparum*, bet cits parazīta veids;
- ja Jūs vai Jūsu bērns lieto vai ir lietojis kādas citas zāles malārijas ārstēšanai (izņemot iepriekš minētās);
- ja esat grūtniecības 1. trimestrī vai barojat bērnu ar krūti (skatiet tālāk);
- ja esat sieviete, vecāka gadagājuma cilvēks (vecāks par 65 gadiem) vai ja ir vemšana;
- ja lietojat vai Jūsu bērns lieto kādas citas konkrētas zāles, kas var iespējami izraisīt metabolisku mijiedarbību. Piemēri ir minēti sadaļā „Citas zāles un Eurartesim”;
- ja pēc ārstēšanas ar Eurartesim malārijas infekcija atkārtojas vai netiek izārstēta, ārsts var Jums nozīmēt citas zāles.

Ja Jūs šaubāties par kādu no iepriekš minētajiem stāvokļiem, lūdzu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

Bērni

Šīs zāles nedrīkst dot bērniem, kuri jaunāki par 6 mēnešiem vai sver mazāk par 5 kg.

Citas zāles un Eurartesim

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat (lieto Jūsu bērns), pēdējā laikā esat lietojis (ir lietojis Jūsu bērns) vai varētu lietot (varētu lietot Jūsu bērns). Dažas zāles var ietekmēt Eurartesim iedarbības veidu, un Jūsu ārsts izlems, vai Eurartesim tabletes ir piemērotas, vai ir nepieciešamas papildu pārbaudes, kamēr Jūs vai Jūsu bērns lieto zāles, kas iespējami varētu izraisīt mijiedarbību. Zāļu piemēri norādīti tālāk (taču ir vēl vairākas citas zāles):

- dažas zāles, ko lieto augsta holesterīna līmeņa asinīs ārstēšanai (piemēram, atorvastatīns, lovastatīns, simvastatīns);
- zāles, ko lieto hipertensijas un sirds slimību ārstēšanai (piemēram, diltiazēms, nifedipīns, nitrendipīns, verapamils, felodipīns, amlodipīns);
- dažas zāles, ko lieto HIV ārstēšanai (zāles pret retrovīrusiem): HIV proteāzes inhibitori (piemēram, atazanavīrs, darunavīrs, indinavīrs, lopinavīrs, ritonavīrs), nenukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitori (piemēram, efavirenzis, nevirapīns);
- dažas zāles, ko lieto mikrobu infekciju ārstēšanai (piemēram, telitromicīns, rifamicīns, dapsons);
- zāles, kas palīdz iemigt: benzodiazepīni (piemēram, midazolāms, triazolāms, diazepāms, alprazolāms), zaleplons, zolpidēms;
- zāles, ko lieto epilepsijas lēkmju profilaksei/ārstēšanai: barbiturāti (piemēram, fenobarbitāls), karbamazepīns vai fenitoīns;
- zāles, ko lieto pēc orgānu transplantācijas un autoimūno slimību gadījumos (piemēram, ciklosporīns, trakrolīms);

- dzimumhormoni, ieskaitot tādus, kas ietilpst hormonālajos kontracepcijas līdzekļos (piemēram, gestodēns, progesterons, estradiols), testosterons;
- glikokortikoīdi (hidrokortizons, deksametazons);
- omeprazols (lieto slimību, kas saistīta ar kuņģa skābes veidošanos, ārstēšanai);
- paracetamols (lieto sāpju un drudža ārstēšanai);
- teofilīns (lieto gaisa plūsmas uzlabošanai bronhos);
- nefazodons (lieto depresijas ārstēšanai);
- aprepitants (lieto sliktas dūšas ārstēšanai);
- dažas gāzes (piemēram, enflurāns, halotāns un izoflurāns), ko lieto vispārējai anestēzijai.

Eurartesim kopā ar uzturu un dzērienu

Eurartesim tabletes jālieto, uzdzerot tikai ūdeni.

Eurartesim nedrīkst lietot, uzdzerot greipfrūtu sulu, jo iespējama mijiedarbība.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Pastāstiet ārstam, ja Jums ir grūtniecības 1. trimestris, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai ja Jums iestājas grūtniecība, kā arī ja barojat bērnu ar krūti.

Pamatojoties uz datiem par dzīvniekiem, ir aizdomas, ka Eurartesim, lietojot to grūtniecības pirmajos trīs mēnešos, kaitē nedzimušajam bērnam. Tādēļ Eurartesim nedrīkst lietot grūtniecības 1. trimestrī, ja Jūsu ārsts var Jums dot alternatīvas zāles. Ja atklājat, ka viena mēneša laikā no Eurartesim lietošanas Jums ir iestājusies grūtniecība, lūdzu, informējiet savu ārstu. Zāļu iedarbība uz grūtniecēm 2. un 3. trimestrī nebija saistīta ar kaitējumu nedzimušajam bērnam. Ja Eurartesim ir vairāk piemērots grūtniecei nekā citas artemizininu saturošas kombinētas terapijas, kuru lietošanā ir gūta lielāka pieredze (vai sulfadoksīns–pirimetamīns), Eurartesim drīkst lietot 2. un 3. trimestrī.

Lietojot šīs zāles, Jūs nedrīkstat barot bērnu ar krūti, jo zāles ar mātes pienu var nokļūt bērna organismā.

Ja lietojat folskābi, iespējamu nervu caurulītes iedzimtu defektu profilaksei, to var turpināt lietot kopā ar Eurartesim.

Pirms jebkuru zāļu lietošanas grūtniecības vai barošanas ar krūti laikā konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Pēc Eurartesim lietošanas un atveseļošanās drīkst vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

3. Kā lietot Eurartesim

Vienmēr lietojiet Eurartesim tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Jums vai Jūsu bērnam šīs zāles jālieto tukšā dūšā. Jums vai Jūsu bērnam katra deva jālieto vismaz 3 stundas pēc pēdējās ēdiena uzņemšanas, un 3 stundas pēc katras Eurartesim devas nedrīkst neko ēst. Jūs vai Jūsu bērns ūdeni var dzert jebkurā laikā.

Ja tabletes ir grūti norīt, tās var sasmalcināt un sajaukt ar ūdeni; maisījumu izdzeriet nekavējoties.

Eurartesim kurss ilgst trīs dienas pēc kārtas. Katru dienu lietojiet pa vienai devai. Visas šīs trīs dienas jācenšas devu uzņemt apmēram vienā un tajā pašā laikā.

Dienas deva ir atkarīga no pacienta **ķermeņa masas**. Jūsu ārstam jānozīmē tāda deva, kas atbilst Jūsu ķermeņa masai vai Jūsu bērna ķermeņa masai pēc šādas shēmas:

Ķermeņa masa (kg)	Dienas deva (mg)	Kopējais tablešu skaits ārstēšanai
no 5 līdz mazāk nekā 7	Puse 160 mg/20 mg tabletes dienā	1,5 tabletes
no 7 līdz mazāk nekā 13	Viena 160 mg/20 mg tablete dienā	3 tabletes
no 13 līdz mazāk nekā 24	Viena 320 mg/40 mg tablete dienā	3 tabletes
no 24 līdz mazāk nekā 36	Divas 320 mg/40 mg tabletes dienā	6 tabletes
no 36 līdz mazāk nekā 75	Trīs 320 mg/40 mg tabletes dienā	9 tabletes
>75	Četras 320 mg/40 mg tabletes dienā	12 tabletes

Vemšana, lietojot šīs zāles

Ja tā rodas:

- 30 minūšu laikā pēc Eurartesim lietošanas, atkārtoti jālieto pilna deva;
- 31–60 minūšu laikā – atkārtoti jāizdzer puse devas.

Ja tiek izņemta arī otrā deva, nelietojiet vai nedodiet bērnam vēl vienu devu. Nekavējoties sazinieties ar ārstu, lai saņemtu alternatīvu pretmalārijas terapiju.

Zāļu lietošana, ja malārijas infekcija rodas atkārtoti

- Ja Jums vai Jūsu bērnam sākas vēl viena malārijas lēkme, viena gada laikā var saņemt otru Eurartesim kursu, ja ārsts uzskata, ka tā ir piemērota ārstēšana. Viena gada laikā Jūs vai Jūsu bērns nedrīkst saņemt vairāk nekā divus kursus. Ja tas noticis, konsultējieties ar ārstu. Otru Eurartesim kursu Jūs vai Jūsu bērns nedrīkst saņemt divu mēnešu laikā pēc pirmā kursa.
- Ja Jūs vai Jūsu bērns inficējas vairāk kā divas reizes gadā, ārsts nozīmēs alternatīvu ārstēšanu.

Ja Jūs vai Jūsu bērns lietojis Eurartesim tabletes vairāk nekā noteikts

Ja Jūs vai Jūsu bērns ir lietojis lielāku devu, nekā ieteikts, informējiet par to ārstu. Ārsts Jums vai Jūsu bērnam var ieteikt īpašu uzraudzību, jo devas, kas pārsniedz ieteiktās, var nelabvēlīgi, smagi ietekmēt sirdi (skatiet arī 4. punktu).

Ja Jūs vai Jūsu bērns aizmirsis lietot Eurartesim

Ja Jūs vai Jūsu bērns aizmirsis lietot otro Eurartesim devu konkrētajā laikā, lietojiet to uzreiz, kad atceraties. Pēc tam, aptuveni 24 stundas pēc otrās devas, lietojiet trešo (pēdējo) devu. Ja Jūs vai Jūsu bērns aizmirsis lietot trešo (pēdējo) devu konkrētajā laikā, lietojiet to uzreiz, kad atceraties. Nekad nelietojiet vairāk par vienu devu vienā dienā, lai aizvietotu aizmirsto devu. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Ja Jūs vai Jūsu bērns pārtrauc lietot Eurartesim

Lai zāļu iedarbība būtu efektīva, tabletes Jums vai Jūsu bērnam jālieto, kā norādīts, un jāpabeidz 3 dienu ārstēšanas kurss. Ja Jūs vai Jūsu bērns to nevar izdarīt, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Vairums blakusparādību nav smagas un parasti izzūd dažu dienu vai nedēļu laikā pēc ārstēšanas.

Ja Jums vai Jūsu bērnam parādās izsitumi, sejas, lūpu, mēles vai rīkles tūska un ir grūti norīt vai elpot, tās var būt alerģiskas reakcijas pazīmes. Nekavējoties izstāstiet par to ārstam vai uzreiz dodieties uz tuvākās slimnīcas neatliekamās palīdzības nodaļu, paņemot līdz šo lietošanas instrukciju.

Eurartesim lietošanas laikā un dažas dienas pēc pēdējās devas uzņemšanas var rasties sirdsdarbības traucējumi, ko sauc par QT pagarināšanos. Tā var izraisīt dzīvībai bīstamu patoloģisku sirds ritmu. **Ārsts Jūsu vai Jūsu bērna terapijas laikā un pēc pēdējās devas var veikt elektrisku sirdsdarbības pierakstu (elektrokardiogramma, EKG). Ārsts Jūs informēs par to, kad šie pieraksti tiks izdarīti.**

Ja ievērojat, ka Jūsu vai Jūsu bērna sirds ritms ir citāds vai ir simptomi (piemēram, sirdsklauves vai neritmiska sirdsdarbība), sazinieties ar ārstu iespējami drīzāk un pirms pienācis laiks lietot nākamo devu.

Dažreiz pēc malārijas ārstēšanas kursa var rasties eritrocītu traucējumi, ko sauc par hemolītisku anēmiju. Nekavējoties sazinieties ar ārstu, ja Jums vai Jūsu bērnam pēc ārstēšanas ar Eurartesim attīstās viens vai vairāki no šiem simptomiem: bāla āda, vispārējs vājums, galvassāpes, elpas trūkums un ātra sirdsdarbība, īpaši fizisku aktivitāšu laikā, apjukums, reibonis vai tumšas krāsas urīns.

Blakusparādības pieaugušajiem

Bieži (var skart ne vairāk kā 1 cilvēku no 10)

Anēmija, galvassāpes, sirds ritma traucējumi (EKG izmaiņas vai ievērota neierasti ātra sirdsdarbība vai sirdsklauves), drudzis un vispārējs vājums.

Retāk (var skart ne vairāk kā 1 cilvēku no 100)

Gripa, elpceļu infekcija, pavājināta apetīte vai apetītes trūkums, reibonis, krampji (lēkmjveida), neregulāra vai lēna sirdsdarbība, klepus, vemšana, sāpes vēderā, caureja, slikta dūša, aknu iekaisums vai palielināšanās, aknu šūnu bojājums, patoloģiski aknu funkcionālie testi, nieze, muskuļu un locītavu sāpes.

Blakusparādības bērniem

Ļoti bieži (var skart vairāk nekā 1 cilvēku no 10)

Gripa, klepus, drudzis.

Bieži (var skart ne vairāk kā 1 cilvēku no 10)

Elpceļu infekcija, auss infekcija, anēmija, dažādu asins šūnu veidu (balto asins šūnu un trombocītu) patoloģijas, pavājināta apetīte vai apetītes trūkums, acu infekcija, sirds ritma traucējumi (izmaiņas kā pieaugušajiem, EKG izmaiņas), sāpes vēderā, vemšana, caureja, ādas iekaisums, izsitumi, vispārējs vājums.

Retāk (var skart ne vairāk kā 1 cilvēku no 100)

Sarkano asins šūnu patoloģijas, pārmēru liels trombocītu skaits, dažu orgānu palielināšanās (piemēram, aknu vai liesas), palielināti limfmezgli, krampji (lēkmjveida), galvassāpes, patoloģiski sirds toņi (saklausa ārsts ar stetoskopu), deguna asiņošana, iesnas, slikta dūša, mutes iekaisums, aknu iekaisums vai palielināšanās, dzelte, patoloģiski aknu funkcionālie asins testi, ādas nieze un iekaisums, locītavu sāpes.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Eurartesim

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz iepakojuma pēc „Der. līdz”/„EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas un mitruma.

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt, ka blisteris ir atvērts.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Eurartesim satur

Aktīvās vielas ir piperahīna tetrafosfāts un artemimols.

Katra apvalkotā tablete satur 160 mg piperahīna tetrafosfāta (tetrahidrāta veidā) un 20 mg artemimola.

Citas sastāvdaļas ir:

Tabletes serde: preželatinizēta ciete, dekstrīns, hipromeloze (E464), kroskarmelozes nātrijs sāls, magnija stearāts (E572).

Apvalks: hipromeloze, titāna dioksīds (E171), makrogols 400.

Eurartesim ārējais izskats un iepakojums

Eurartesim ir baltas apvalkotas tabletes ar iespaidumu un dalījuma līniju pa vidu.

160 mg/20 mg tableti vienā pusē ir burti „S” un „T”, un tās ir pieejamas blisteros pa 3 tabletiem.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Tel.: +39 051 6489602
Fakss: +39 051 388689
E-pasts: antonietta.pazardjikian@alfasigma.com

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

Nederland

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

España

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

France

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

Ελλάδα

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

Italy

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

Κύπρος

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

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

Alfasigma S.p.A.

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

Тел/Tel/Tlf/Sími/Puh: +39 051 6489602

alfasigmaspa@legalmail.it

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta GGGG. mēnesis

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Eurartesim 320 mg/40 mg apvalkotās tabletes

Piperaquine tetraphosphate/artenimol

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Eurartesim un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Eurartesim lietošanas Jums vai bērnam
3. Kā lietot Eurartesim
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Eurartesim
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Eurartesim un kādam nolūkam to lieto

Eurartesim satur aktīvās vielas piperahīna tetrafosfātu un arteminolu. To lieto nekomplicētas malārijas ārstēšanai, ja perorāli lietojamu zāļu lietošana ir piemērota.

Malāriju izraisa inficēšanās ar parazītu *Plasmodium*, kas izplatās pēc inficēta moskīta koduma. Ir dažādi parazīta *Plasmodium* veidi. Eurartesim iznīcina parazītu *Plasmodium falciparum*.

Zāles var lietot pieaugušie, pusaudži, bērni un zīdaiņi no 6 mēnešu vecuma, kuri sver vismaz 5 kilogramus.

2. Kas Jums jāzina pirms Eurartesim lietošanas Jums vai bērnam

Nelietojiet Eurartesim, ja:

- Jums vai Jūsu bērnam ir alerģija pret aktīvajām vielām piperahīna tetrafosfātu vai arteminolu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- Jums vai Jūsu bērnam ir smags malārijas infekcijas veids, kas ir skāris ķermeņa daļas, piemēram, smadzenes, plaušas vai nieres;
- Jums vai Jūsu bērnam ir sirdsdarbības traucējumi, piemēram, sirds ritma vai sirdsdarbības ātruma izmaiņas, vai sirds slimība;
- Jūs zināt, ka kāds no Jūsu ģimenes locekļiem (vecākiem, vecvecākiem, brāļiem vai māsām) ir pēkšņi nomiris sirds slimības dēļ vai piedzimis ar sirds slimību;
- Jums vai Jūsu bērnam ir sāļu līmeņa izmaiņas organismā (elektrolītu līdzsvara traucējumi);
- Jūs lietojat vai Jūsu bērns lieto citas zāles, kas var ietekmēt sirds ritmu, piemēram:
 - hinidīns, dizopiramīds, prokaīnamīds, amiodarons, dofetilīds, ibutilīds, hidrohinidīns vai sotalols;
 - zāles depresijas ārstēšanai, piemēram, amitriptilīns, fluoksetīns vai sertralīns;
 - zāles garīgu veselības traucējumu ārstēšanai, piemēram, fenotiazīmi, sertindols, sultopriīds, hlorpromazīns, haloperidols, mezoridazīns, pimoziīds vai tioridazīns;
 - zāles infekciju ārstēšanai. Starp tām dažas zāles, ko lieto bakteriālu infekciju (makrolīdi [piemēram, eritromicīns vai klaritromicīns] un fluorhinoloni [piemēram, moksifloksacīns un sparfloksacīns]) vai sēnīšu infekciju (tostarp flukonazols un imidazols) ārstēšanai, kā

- arī pentamidīns (ko lieto īpaša veida plaušu karsoņa ārstēšanai) un sahinavīrs (HIV ārstēšanai);
- prehistamīna līdzekļi, kurus izmanto alerģiju vai iekaisuma ārstēšanai, piemēram, terfenadīns, astemizols vai mizolastīns;
- noteiktas zāles kuņģa problēmu ārstēšanai, piemēram, cisaprīds, domperidons vai droperidols;
- citas zāles, piemēram, *vinca* alkaloīdi un arsēna trioksīds (lieto noteiktu vēžu ārstēšanai), bepridils (lieto stenokardijas ārstēšanai), difemanils (lieto kuņģa traucējumu ārstēšanai), levometadils un metadons (lieto atkarības no narkotikām ārstēšanai) un probukols (lieto augsta holesterīna līmeņa asinīs ārstēšanai);
- Jums vai Jūsu bērnam nesien (piemēram, iepriekšējā mēneša laikā) ar konkrētām zālēm ārstēta malārija vai lietotas konkrētas zāles malārijas profilaksei. Starp šīm zālēm ir: meflohīns, halofantrīns, lumefantrīns, hlorohīns vai hinīns.

Ja Jums vai Jūsu bērnam atbilst kāds no iepriekš minētajiem punktiem vai Jums rodas šaubas, izstāstiet to ārstam vai farmaceitam pirms Eurartesim lietošanas.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu:

- ja Jums vai Jūsu bērnam ir aknu vai nieru problēmas;
- ja Jums vai Jūsu bērnam ir malārijas infekcija, ko izraisījis nevis *Plasmodium falciparum*, bet cits parazīta veids;
- ja Jūs vai Jūsu bērns lieto vai ir lietojis kādas citas zāles malārijas ārstēšanai (izņemot iepriekš minētās);
- ja esat grūtniecības 1. trimestrī vai barojat bērnu ar krūti (skatiet tālāk);
- ja esat sieviete, vecāka gadagājuma cilvēks (vecāks par 65 gadiem) vai ja ir vemšana;
- ja lietojat vai Jūsu bērns lieto kādas citas konkrētas zāles, kas var iespējami izraisīt metabolisku mijiedarbību. Piemēri ir minēti sadaļā „Citas zāles un Eurartesim”;
- ja pēc ārstēšanas ar Eurartesim malārijas infekcija atkārtojas vai netiek izārstēta, ārsts var Jums nozīmēt citas zāles.

Ja Jūs šaubāties par kādu no iepriekš minētajiem stāvokļiem, lūdzu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

Bērni

Šīs zāles nedrīkst dot bērniem, kuri jaunāki par 6 mēnešiem vai sver mazāk par 5 kg.

Citas zāles un Eurartesim

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat (lieto Jūsu bērns), pēdējā laikā esat lietojis (ir lietojis Jūsu bērns) vai varētu lietot (varētu lietot Jūsu bērns). Dažas zāles var ietekmēt Eurartesim iedarbības veidu, un Jūsu ārsts izlems, vai Eurartesim tabletes ir piemērotas, vai ir nepieciešamas papildu pārbaudes, kamēr Jūs vai Jūsu bērns lieto zāles, kas iespējami varētu izraisīt mijiedarbību. Zāļu piemēri norādīti tālāk (taču ir vēl vairākas citas zāles):

- dažas zāles, ko lieto augsta holesterīna līmeņa asinīs ārstēšanai (piemēram, atorvastatīns, lovastatīns, simvastatīns);
- zāles, ko lieto hipertensijas un sirds slimību ārstēšanai (piemēram, diltiazēms, nifedipīns, nitrendipīns, verapamils, felodipīns, amlodipīns);
- dažas zāles, ko lieto HIV ārstēšanai (zāles pret retrovīrusiem): HIV proteāzes inhibitori (piemēram, atazanavīrs, darunavīrs, indinavīrs, lopinavīrs, ritonavīrs), nenukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitori (piemēram, efavirenz, nevirapīns);
- dažas zāles, ko lieto mikrobu infekciju ārstēšanai (piemēram, telitromicīns, rifamicīns, dapsons);
- zāles, kas palīdz iemigt: benzodiazepīni (piemēram, midazolāms, triazolāms, diazepāms, alprazolāms), zaleplons, zolpidēms;
- zāles, ko lieto epilepsijas lēkmju profilaksei/ārstēšanai: barbiturāti (piemēram, fenobarbitāls), karbamazepīns vai fenitoīns;
- zāles, ko lieto pēc orgānu transplantācijas un autoimūno slimību gadījumos (piemēram, ciklosporīns, trakrolīms);

- dzimumhormoni, ieskaitot tādus, kas ietilpst hormonālajos kontracepcijas līdzekļos (piemēram, gestodēns, progesterons, estradiols), testosterons;
- glikokortikoīdi (hidrokortizons, deksametazons);
- omeprazols (lieto slimību, kas saistīta ar kuņģa skābes veidošanos, ārstēšanai);
- paracetamols (lieto sāpju un drudža ārstēšanai);
- teofilīns (lieto gaisa plūsmas uzlabošanai bronhos);
- nefazodons (lieto depresijas ārstēšanai);
- aprepitants (lieto sliktas dūšas ārstēšanai);
- dažas gāzes (piemēram, enflurāns, halotāns un izoflurāns), ko lieto vispārējai anestēzijai.

Eurartesim kopā ar uzturu un dzērienu

Eurartesim tabletes jālieto, uzdzerot tikai ūdeni.

Eurartesim nedrīkst lietot, uzdzerot greipfrūtu sulu, jo iespējama mijiedarbība.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Pastāstiet ārstam, ja Jums ir grūtniecības 1. trimestris, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai ja Jums iestājas grūtniecība, kā arī ja barojat bērnu ar krūti.

Pamatojoties uz datiem par dzīvniekiem, ir aizdomas, ka Eurartesim, lietojot to grūtniecības pirmajos trīs mēnešos, kaitē nedzimušajam bērnam. Tādēļ Eurartesim nedrīkst lietot grūtniecības 1. trimestrī, ja Jūsu ārsts var Jums dot alternatīvas zāles. Ja atklājat, ka viena mēneša laikā no Eurartesim lietošanas Jums ir iestājusies grūtniecība, lūdzu, informējiet savu ārstu. Zāļu iedarbība uz grūtniecēm 2. un 3. trimestrī nebija saistīta ar kaitējumu nedzimušajam bērnam. Ja Eurartesim ir vairāk piemērots grūtniecei nekā citas artemizininu saturošas kombinētas terapijas, kuru lietošanā ir gūta lielāka pieredze (vai sulfadoksīns–pirimetamīns), Eurartesim drīkst lietot 2. un 3. trimestrī.

Lietojot šīs zāles, Jūs nedrīkstat barot bērnu ar krūti, jo zāles ar mātes pienu var nokļūt bērna organismā.

Ja lietojat folskābi, iespējamu nervu caurulītes iedzimtu defektu profilaksei, to var turpināt lietot kopā ar Eurartesim.

Pirms jebkuru zāļu lietošanas grūtniecības vai barošanas ar krūti laikā konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Pēc Eurartesim lietošanas un atveseļošanās drīkst vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

3. Kā lietot Eurartesim

Vienmēr lietojiet Eurartesim tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Jums vai Jūsu bērnam šīs zāles jālieto tukšā dūšā. Jums vai Jūsu bērnam katra deva jālieto vismaz 3 stundas pēc pēdējās ēdiena uzņemšanas, un 3 stundas pēc katras Eurartesim devas nedrīkst neko ēst. Jūs vai Jūsu bērns ūdeni var dzert jebkurā laikā.

Ja tabletes ir grūti norīt, tās var sasmalcināt un sajaukt ar ūdeni; maisījumu izdzeriet nekavējoties.

Eurartesim kurss ilgst trīs dienas pēc kārtas. Katru dienu lietojiet pa vienai devai. Visas šīs trīs dienas jācenšas devu uzņemt apmēram vienā un tajā pašā laikā.

Dienas deva ir atkarīga no pacienta **ķermeņa masas**. Jūsu ārstam jānozīmē tāda deva, kas atbilst Jūsu ķermeņa masai vai Jūsu bērna ķermeņa masai pēc šādas shēmas:

Ķermeņa masa (kg)	Dienas deva (mg)	Kopējais tablešu skaits ārstēšanai
no 5 līdz mazāk nekā 7	Puse 160 mg/20 mg tabletes dienā	1,5 tabletes
no 7 līdz mazāk nekā 13	Viena 160 mg/20 mg tablete dienā	3 tabletes
no 13 līdz mazāk nekā 24	Viena 320 mg/40 mg tablete dienā	3 tabletes
no 24 līdz mazāk nekā 36	Divas 320 mg/40 mg tabletes dienā	6 tabletes
no 36 līdz mazāk nekā 75	Trīs 320 mg/40 mg tabletes dienā	9 tabletes
>75	Četras 320 mg/40 mg tabletes dienā	12 tabletes

Vemšana, lietojot šīs zāles

Ja tā rodas:

- 30 minūšu laikā pēc Eurartesim lietošanas, atkārtoti jālieto pilna deva;
- 31–60 minūšu laikā – atkārtoti jāizdzer puse devas.

Ja tiek izņemta arī otrā deva, nelietojiet vai nedodiet bērnam vēl vienu devu. Nekavējoties sazinieties ar ārstu, lai saņemtu alternatīvu pretmalārijas terapiju.

Zāļu lietošana, ja malārijas infekcija rodas atkārtoti

- Ja Jums vai Jūsu bērnam sākas vēl viena malārijas lēkme, viena gada laikā var saņemt otru Eurartesim kursu, ja ārsts uzskata, ka tā ir piemērota ārstēšana. Viena gada laikā Jūs vai Jūsu bērns nedrīkst saņemt vairāk nekā divus kursus. Ja tas noticis, konsultējieties ar ārstu. Otru Eurartesim kursu Jūs vai Jūsu bērns nedrīkst saņemt divu mēnešu laikā pēc pirmā kursa.
- Ja Jūs vai Jūsu bērns inficējas vairāk kā divas reizes gadā, ārsts nozīmēs alternatīvu ārstēšanu.

Ja Jūs vai Jūsu bērns lietojis Eurartesim tabletes vairāk nekā noteikts

Ja Jūs vai Jūsu bērns ir lietojis lielāku devu, nekā ieteikts, informējiet par to ārstu. Ārsts Jums vai Jūsu bērnam var ieteikt īpašu uzraudzību, jo devas, kas pārsniedz ieteiktās, var nelabvēlīgi, smagi ietekmēt sirdi (skatiet arī 4. punktu).

Ja Jūs vai Jūsu bērns aizmirsis lietot Eurartesim

Ja Jūs vai Jūsu bērns aizmirsis lietot otro Eurartesim devu konkrētajā laikā, lietojiet to uzreiz, kad atceraties. Pēc tam, aptuveni 24 stundas pēc otrās devas, lietojiet trešo (pēdējo) devu. Ja Jūs vai Jūsu bērns aizmirsis lietot trešo (pēdējo) devu konkrētajā laikā, lietojiet to uzreiz, kad atceraties. Nekad nelietojiet vairāk par vienu devu vienā dienā, lai aizvietotu aizmirsto devu. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Ja Jūs vai Jūsu bērns pārtrauc lietot Eurartesim

Lai zāļu iedarbība būtu efektīva, tabletes Jums vai Jūsu bērnam jālieto, kā norādīts, un jāpabeidz 3 dienu ārstēšanas kurss. Ja Jūs vai Jūsu bērns to nevar izdarīt, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Vairums blakusparādību nav smagas un parasti izzūd dažu dienu vai nedēļu laikā pēc ārstēšanas.

Ja Jums vai Jūsu bērnam parādās izsitumi, sejas, lūpu, mēles vai rīkles tūska un ir grūti norīt vai elpot, tās var būt alerģiskas reakcijas pazīmes. Nekavējoties izstāstiet par to ārstam vai uzreiz dodieties uz tuvākās slimnīcas neatliekamās palīdzības nodaļu, paņemot līdz šo lietošanas instrukciju.

Eurartesim lietošanas laikā un dažas dienas pēc pēdējās devas uzņemšanas var rasties sirdsdarbības traucējumi, ko sauc par QT pagarināšanos. Tā var izraisīt dzīvībai bīstamu patoloģisku sirds ritmu. **Ārsts Jūsu vai Jūsu bērna terapijas laikā un pēc pēdējās devas var veikt elektrisku sirdsdarbības pierakstu (elektrokardiogramma, EKG). Ārsts Jūs informēs par to, kad šie pieraksti tiks izdarīti.**

Ja ievērojat, ka Jūsu vai Jūsu bērna sirds ritms ir citāds vai ir simptomi (piemēram, sirdsklauves vai neritmiska sirdsdarbība), sazinieties ar ārstu iespējami drīzāk un pirms pienācis laiks lietot nākamo devu.

Dažreiz pēc malārijas ārstēšanas kursa var rasties eritrocītu traucējumi, ko sauc par hemolītisku anēmiju. Nekavējoties sazinieties ar ārstu, ja Jums vai Jūsu bērnam pēc ārstēšanas ar Eurartesim attīstās viens vai vairāki no šiem simptomiem: bāla āda, vispārējs vājums, galvassāpes, elpas trūkums un ātra sirdsdarbība, īpaši fizisku aktivitāšu laikā, apjukums, reibonis vai tumšas krāsas urīns.

Blakusparādības pieaugušajiem

Bieži (var skart ne vairāk kā 1 cilvēku no 10)

Anēmija, galvassāpes, sirds ritma traucējumi (EKG izmaiņas vai ievērota neierasti ātra sirdsdarbība vai sirdsklauves), drudzis un vispārējs vājums.

Retāk (var skart ne vairāk kā 1 cilvēku no 100)

Gripa, elpceļu infekcija, pavājināta apetīte vai apetītes trūkums, reibonis, krampji (lēkmjveida), neregulāra vai lēna sirdsdarbība, klepus, vemšana, sāpes vēderā, caureja, slikta dūša, aknu iekaisums vai palielināšanās, aknu šūnu bojājums, patoloģiski aknu funkcionālie testi, nieze, muskuļu un locītavu sāpes.

Blakusparādības bērniem

Ļoti bieži (var skart vairāk nekā 1 cilvēku no 10)

Gripa, klepus, drudzis.

Bieži (var skart ne vairāk kā 1 cilvēku no 10)

Elpceļu infekcija, auss infekcija, anēmija, dažādu asins šūnu veidu (balto asins šūnu un trombocītu) patoloģijas, pavājināta apetīte vai apetītes trūkums, acu infekcija, sirds ritma traucējumi (izmaiņas kā pieaugušajiem, EKG izmaiņas), sāpes vēderā, vemšana, caureja, ādas iekaisums, izsitumi, vispārējs vājums.

Retāk (var skart ne vairāk kā 1 cilvēku no 100)

Sarkano asins šūnu patoloģijas, pārmēru liels trombocītu skaits, dažu orgānu palielināšanās (piemēram, aknu vai liesas), palielināti limfmezgli, krampji (lēkmjveida), galvassāpes, patoloģiski sirds toņi (saklusa ārsts ar stetoskopu), deguna asiņošana, iesnas, slikta dūša, mutes iekaisums, aknu iekaisums vai palielināšanās, dzelte, patoloģiski aknu funkcionālie asins testi, ādas nieze un iekaisums, locītavu sāpes.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Eurartesim

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz iepakojuma pēc „Der. līdz”/„EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas un mitruma.

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt, ka blisteris ir atvērts.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Eurartesim satur

Aktīvās vielas ir piperahīna tetrafosfāts un artemimols.

Katra apvalkotā tablete satur 320 mg piperahīna tetrafosfāta (tetrahidrāta veidā) un 40 mg artemimola.

Citas sastāvdaļas ir:

Tabletes serde: preželatīnizēta ciete, dekstrīns, hipromeloze (E464), kroskarmelozes nātrija sāls, magnija stearāts (E572).

Apvalks: hipromeloze, titāna dioksīds (E171), makrogols 400.

Eurartesim ārējais izskats un iepakojums

Eurartesim ir baltas apvalkotas tabletes ar iespaidumu un dalījuma līniju pa vidu.

320 mg/40 mg tabletēm vienā pusē ir divi burti „σ”, un tās ir pieejamas blisteros pa 3, 6, 9, 12, 270 vai 300 tabletēm.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Tel.: +39 051 6489602
Fakss: +39 051 388689
E-pasts: antonietta.pazardjikian@alfasigma.com

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

Nederland

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

España

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

Deutschland

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

Portugal

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

France

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

Ελλάδα

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

Italy

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

Κύπρος

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

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

Alfasigma S.p.A.

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

Тел/Tel/Tlf/Sími/Puh: +39 051 6489602

alfasigmaspa@legalmail.it

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta GGGG. mēnesis

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

IV PIELIKUMS

ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI UN REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMU IZMAIŅU PAMATOJUMS

Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee — PRAC*) novērtējuma ziņojumu par artemimola/piperahīna tetrafosfāta PADZ, Cilvēkiem paredzēto zāļu komitejas (*Committee for Medicinal Products for Human Use — CHMP*) zinātniskie secinājumi ir šādi:

Pamatojoties uz pieejamajiem datiem no spontāniem ziņojumiem par hepatocelulāru bojājumu pieaugušajiem, tai skaitā dažiem gadījumiem ar ciešu saistību laikā un pozitīvu reakcija uz zāļu lietošanas pārtraukšanas, *PRAC* secināja, ka cēloniskā saistība starp artemimola/piperahīna tetrafosfāta lietošanu un hepatocelulāru bojājumu ir vismaz pamatoti iespējama. *PRAC* secināja, ka ir attiecīgi jāgroza zāļu informācija artemimolu/piperahīna tetrafosfātu saturošām zālēm.

CHMP piekrīt *PRAC* sagatavotajiem zinātniskajiem secinājumiem.

Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par artemimolu/piperahīna tetrafosfātu, *CHMP* uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars zālēm, kas satur aktīvo vielu artemimolu/piperahīna tetrafosfātu, ir nemainīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CHMP iesaka mainīt reģistrācijas nosacījumus.