

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Eurartesim 160 mg/20 mg filmuhúðaðar töflur.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 160 mg af píperakín fjórfosfati (sem fjórhýdrat; PQP) og 20 mg af artemimóli.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla).

Hvít ílöng tvíkúpt filmuhúðuð tafla (stærð 11,5 x 5,5 mm/þykkt 4,4 mm) með deiliskoru og merkt á annarri hliðinni með stöfunum „S“ og „T“.

Töflunni má skipta í jafna skammta.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Eurartesim er ætlað til meðferðar á *Plasmodium falciparum* malaríu án fylgikvilla hjá fullorðnum, unglingum, börnum og ungbörnum 6 mánaða og eldri sem eru 5 kg eða meira að þyngd.

Taka skal mið af opinberum leiðbeiningum um rétta notkun malaríulyfja.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Eurartesim skal gefa í þrjá daga samfleytt, þrjá skammta í allt, á sama tíma dags.

Skammtastærð fer eftir líkamsþyngd eins og sýnt er í eftirfarandi töflu:

Líkamsþyngd (kg)	Dagskammtur (mg)		Styrkleiki taflna og fjöldi taflna í hverjum skammti
	PQP	Artenimól	
5 til <7	80	10	½ x 160 mg / 20 mg tafla
7 til <13	160	20	1 x 160 mg / 20 mg tafla
13 til <24	320	40	1 x 320 mg / 40 mg tafla
24 til <36	640	80	2 x 320 mg / 40 mg töflur
36 til <75	960	120	3 x 320 mg / 40 mg töflur
75 til 100	1.280	160	4 x 320 mg / 40 mg töflur
>100	Engar upplýsingar liggja fyrir sem hægt er að byggja skammtaráðleggingar á fyrir sjúklinga sem eru >100 kg að þyngd.		

Ef sjúklingur kastar upp innan 30 mínútna eftir að hann tekur Eurartesim skal gefa honum heilan skammt að nýju, en ef sjúklingur kastar upp innan 30-60 mínútna skal gefa honum hálfan skammt að nýju. Ekki skal gefa nýjan skammt af Eurartesim oftár en einu sinni. Ef síðari skammtinum er kastað upp skal nota annað malaríulyf.

Ef skammtur gleymist skal taka hann strax og munað er eftir því og síðan skal halda ráðlagðri meðferð áfram þar til meðferðinni er að fullu lokið.

Engar upplýsingar liggja fyrir um gjöf meðferðar í annað sinn.

Ekki má gefa meðferð með Eurartesim oftár en tvisvar á 12 mánaða tímabili (sjá kafla 4.4 og 5.3).

Ekki skal gefa aðra meðferð með Eurartesim innan 2 mánaða eftir fyrstu meðferðina vegna langs helmingunartíma píperakíns (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Sérstakir hópar

Aldraðir

Klínískar rannsóknir á Eurartesim töflum tóku ekki til sjúklinga 65 ára og eldri og því er ekki hægt að veita ráðleggingar varðandi skammta fyrir þá. Með tilliti til þess að mögulegt er að lifrarstarfsemi og nýrnastarfsemi minnki með aldrinum og að auknar líkur eru á hjartasjúkdómum (sjá kafla 4.3 og 4.4), skal gæta varúðar þegar lyfið er gefið öldruðum.

Skert lifrarstarfsemi og skert nýrnastarfsemi

Eurartesim hefur ekki verið rannsakað hjá einstaklingum með miðlungsmikla eða verulega skerðingu á nýrna- eða lifrarstarfsemi. Því skal gæta varúðar þegar Eurartesim er gefið þessum sjúklingum (sjá kafla 4.4).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Eurartesim hjá ungbörnum yngri en 6 mánaða eða hjá börnum sem eru minna en 5 kg að þyngd. Engar upplýsingar liggja fyrir hjá þessum undirhópum barna.

Lyfjagjöf

Eurartesim á að taka inn með vatni og án matar.

Að minnsta kosti 3 klukkustundir verða að líða frá neyslu matar þar til hver skammtur er tekinn inn. Ekki má neyta matar í 3 klukkustundir eftir hvern skammt.

Eurartesim má mylja og blanda með vatni fyrir sjúklinga sem ekki geta kyngt töflunum, svo sem börn og ungbörn. Nota skal lausnina strax eftir blöndun.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Alvarleg malaría samkvæmt skilgreiningu Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar.
- Fjölskyldusaga um skyndidauða eða meðfædda lengingu á QTc bili.
- Þekkt meðfædd lenging á QTc bili eða klínískt ástand sem þekkt er að valdi lengingu á QTc bili.
- Saga um hjartsláttaróreglu með einkennum eða klínískt mikilvægan hægtakt.
- Hjartasjúkdómar sem valda tilhneigingu til hjartsláttaróreglu svo sem alvarlegur háþrýstingur, stækkun á vinstri slegli vegna hjartavöðvastækkunar (þ.m.t. stækkun vegna hjartavöðvakvilla) eða hjartabilun ásamt minnkuðu útfallsbroti vinstri slegils.
- Truflanir á blóðsaltajafnvægi, sérstaklega blóðkalíumlækkun, blóðkalsíumlækkun eða blóðmagnesíumlækkun.
- Taka lyfja sem þekkt er að lengja QTc bilið. Þetta eru m.a. (en takmarkast ekki við):
 - Lyf við hjartsláttaróreglu (t.d. amíódarón, dísópyramíð, dófetilíð, íbútilíð, prókaínamíð, kínídín, hýdrókínídín og sótalól).
 - Sefandi lyf (t.d. fenótíasíð, sertindól, súltópríð, klórprómazín, halóperidól, mesórídazín, pímozíð eða tíórídazín) og þunglyndislyf.
 - Ákveðin sýklalyf þ.á m. sum lyf í eftirfarandi flokkum:
 - makrólíðar (t.d. erytrómýsín og clarýtrómýsín)
 - flúórókínólónar (t.d. moxifloxasín og sparfloxasín)
 - sveppalyf svo sem ímídazól og tríazól
 - og einnig pentamídín og sakínavír.
 - Ákveðin andhistamín sem ekki hafa róandi verkun (t.d. terfenadín, astemízól og mizolastín).
 - Cisapríð, dróperidól, domperidón, bepridil, difemaníl, próbúkól, levómetadýl, metadón, vinka alkalóíðar og arsenik þríoxíð.
- Nýleg meðferð með lyfjum sem þekkt er að lengja QTc bil og gætu m.t.t. helmingunartíma brotthvarfs enn verið til staðar í blóðrásinni þegar hefja á meðferð með Eurartesim (t.d. meflókín, halófantrín, lúmefantrín, klórókín, kínín og önnur malaríulyf).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Eurartesim á ekki að nota til meðferðar við alvarlegri *Plasmodium falciparum* malaríu (sjá kafla 4.3) og vegna ófullnægjandi upplýsinga ekki heldur til meðferðar við malaríu af völdum *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae* eða *Plasmodium ovale*.

Hafa skal langan helmingunartíma píperakíns (um 22 dagar) í huga ef meðferð með öðru malaríulyfi er hafin vegna meðferðarbrests eða nýrrar malaríusýkingar (sjá hér fyrir neðan og kafla 4.3 og 4.5).

Píperakín er vægur hemill á CYP3A4. Gæta skal varúðar þegar Eurartesim er gefið ásamt lyfjum sem geta valdið hömlun, hvatningu eða samkeppni um CYP3A4 þar sem meðferðaráhrif og/eða eiturverkanir sumra lyfja gætu breyst.

Píperakín er einnig hvarfefni fyrir CYP3A4. Miðlungsmikil aukning á plasmabéttni píperakíns (< 2-föld) kom fram þegar það var gefið samhliða öflugum CYP3A4 hemlum, en það leiddi til mögulegrar aukningar á áhrifum á QTc lengingu (sjá kafla 4.5).

Útsetning fyrir píperakíni gæti einnig verið aukin þegar það er gefið samhliða vægum eða miðlungsöflugum CYP3A4 hemlum (t.d. getnaðarvarnartöflum til inntöku). Því skal gæta varúðar þegar Eurartesim er gefið samhliða öllum CYP3A4 hemlum og íhuga skal eftirlit með hjartalínuriti.

Vegna skorts á upplýsingum um lyfjahvörf eftir endurtekna skammta af píperakíni er ráðið frá notkun öflugra CYP3A4 hemla eftir að meðferð með Eurartesim hefst (þ.e. eftir fyrsta skammt) (sjá kafla 4.5 og 5.2).

Eurartesim á ekki að nota á meðgöngu við aðstæður þar sem önnur viðeigandi og virk malaríulyf eru fáanleg (sjá kafla 4.6).

Þar sem upplýsingar úr rannsóknum á krabbameinsvaldandi áhrifum liggja ekki fyrir og vegna þess að klínísk reynsla af endurtekinni meðferð hjá mönnum er ekki fyrir hendi, skal ekki veita meðferð oftar en tvisvar sinnum á 12 mánaða tímabili (sjá kafla 4.2 og 5.3).

Áhrif á endurskautun í hjarta

Í klínískum rannsóknum á Eurartesim var takmarkaður fjöldi hjartalínurita tekinn meðan á meðferð stóð. Á þeim kom fram að lenging á QTc bili var tíðari og meiri í tengslum við meðferð með Eurartesim en meðferð með samanburðarlyfjum (sjá kafla 5.1 varðandi samanburðarlyf). Greining á aukaverkunum á hjarta í klínískum rannsóknum sýndi að þær voru tíðari hjá sjúklingum sem fengu Eurartesim en þeim sem fengu annað malaríulyf (sjá kafla 4.8). Áður en þriðji skammturinn af Eurartesim var gefinn, reyndust 3 af 767 sjúklingum (0,4%) hafa QTcF-gildi sem var > 500 msek. í annarri af III. stigs rannsóknunum tveimur, en enginn af sjúklingunum í samanburðarhópnum.

Tilhneiging Eurartesim til að lengja QTc bilið var rannsökuð hjá samhliða hópum heilbrigðra sjálfbodaliða sem tóku hvern skammt ásamt fituríkri/hitaeiningaríkri (~1.000 kkal) eða fitusnauðri/hitaeiningasnauðri (~400 kkal) máltíð eða á fastandi maga. Samanborið við lyfleysu var meðallenging QTcF á 3. degi Eurartesim meðferðar að hámarki 45,2, 35,5 og 21,0 msek., í hverju tilviki fyrir sig, við þessar mismunandi aðstæður. QTcF lengingin sem átti sér stað þegar lyfið var gefið á fastandi maga stóð í 4 til 11 klst. eftir inntöku síðasta skammts á 3. degi. Meðallenging QTcF samanborið við lyfleysu stýttist í 11,8 msek. eftir 24 klst. og í 7,5 msek. eftir 48 klst. Enginn heilbrigðu einstaklinganna sem fékk lyfið á fastandi maga hafði QTcF lengri en 480 msek. eða lengingu umfram 60 msek. frá upphafsgildi. Fjöldi einstaklinga sem hafði QTcF lengra en 480 msek. eftir inntöku lyfsins ásamt fitusnauðri máltíð var 3/64, en 10/64 höfðu QTcF gildi sem var yfir þessum mörkum eftir inntöku lyfsins ásamt fituríkri máltíð. Enginn einstaklinganna hafði QTcF gildi hærra en 500 msek. og var það óháð tengslum við máltíðir.

Taka skal hjartalínurit eins fljótt og mögulegt er meðan á meðferð með Eurartesim stendur og hafa eftirlit með hjartalínuriti hjá sjúklingum sem gætu verið í aukinni hættu á hjartsláttaróreglu í tengslum við lengingu QTc bils (sjá hér fyrir neðan).

Þegar það er klínískt viðeigandi til skal íhuga að taka hjartalínurit hjá öllum sjúklingum áður en þriðji og síðasti sólarhringsskammturinn er gefinn og um það bil 4-6 klst. eftir síðasta skammt, þar sem hættan á QTc lengingu er mest á þessu tímabili (sjá kafla 5.2). Lengingu QTc bils um meira en 500 msek. fylgir veruleg hættu á mögulega lífshættulegri hjartsláttaróreglu frá sleglum. Því skal hafa eftirlit með hjartalínuriti næstu 24-48 klukkustundirnar hjá sjúklingum sem hafa svo mikla lengingu á QTc bili. Þessir sjúklingar eiga ekki að fá enn einn skammt af Eurartesim heldur skal veita þeim meðferð með öðru malaríulyfi.

Samnborið við fullorðna karlmenn hafa kvenkyns sjúklingar og aldraðir sjúklingar lengra QTc bil. Þessir sjúklingar gætu því verið næmari fyrir áhrifum lyfja sem lengja QTc bilið svo sem Eurartesim og því skal gæta sérstakrar varúðar.

Börn

Gæta skal sérstakrar varúðar hjá ungum börnum sem kasta upp þar sem líklegt er að truflun verði á blóðsöltum þeirra. Það getur aukið áhrif Eurartesim til QTc lengingar (sjá kafla 4.3).

Skert lifrarstarfsemi og skert nýrnastarfsemi

Eurartesim hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með miðlungsmikla eða verulega skerðingu á nýrna- eða lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2). Vegna tilhneingingar til hærri plasmabéttni píperakíns skal gæta varúðar ef Eurartesim er gefið sjúklingum með gulu og/eða miðlungsmikið eða verulega skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi og mælt er með eftirliti með hjartalínuriti og blóðþéttni kalíums.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Eurartesim er ekki ætlað sjúklingum sem þegar eru á öðrum lyfjum sem þekkt er að lengja QTc bil, vegna hættu á milliverkunum lyfhrifa sem leiða til samlegðaráhrifa á QTc bilið (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Takmarkaður fjöldi rannsókna á lyfjahvarfafræðilegum milliverkunum Eurartesim við önnur lyf hefur verið gerður hjá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum. Því er mat á tilhneingingu til milliverkana við önnur lyf ýmist byggt á *in vivo* eða *in vitro* rannsóknum.

Áhrif Eurartesim á lyf sem gefin eru samhliða

Píperakín umbrotnar fyrir tilstilli CYP3A4 og er hemill á CYP3A4. Samhliða gjöf Eurartesim til inntöku og 7,5 mg af mídazolami til inntöku, CYP3A4 þreifihvarfefnis (e. probe substrate), leiddi til lítillar aukningar (≤ 2 -faldrar) á útsetningu fyrir mídazolami og umbrotsefnum þess hjá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum. Þegar ein vika var liðin frá síðustu gjöf Eurartesim sáust þessi hamlandi áhrif ekki lengur. Því skal gæta sérstakrar varúðar þegar lyf sem hafa verkun á þröngu lækningalegu bili (t.d. andretróveirulyf og cýklósporín) eru notuð samhliða Eurartesim.

In vitro niðurstöður sýna að píperakín umbrotnar að litlu leyti fyrir tilstilli CYP2C19 og er einnig hemill á þetta ensím. Þetta getur mögulega dregið úr hraða umbrota annarra hvarfefna þessa ensíms, svo sem ómeprasóls, og valdið aukningu á plasmabéttni þeirra og þar með eiturverkunum.

Píperakín hefur tilhneingingu til að auka hraða umbrota hvarfefna CYP2E1, en það veldur lækun á plasmabéttni hvarfefna svo sem parasetamóls og teófyllíns, sem og svæfingarlofttegundanna enflúrans, halótans og ísóflúrans. Helsta afleiðing þessarar milliverkunar gæti verið minnkun á verkun lyfjanna sem gefin eru samhliða.

Gjöf artenimóls getur leitt til lítillgrar minnkunar á CYP1A2 virkni. Því er varúð ráðlögð þegar Eurartesim er gefið samhliða lyfjum sem umbrotna fyrir tilstilli þessa ensíms og hafa verkun á þröngu lækningalegu bili, svo sem teófyllín. Ólíklegt er að nokkur áhrif vari lengur en 24 klst. eftir inntöku síðasta skammts af artenimóli.

Áhrif annarra lyfja, sem gefin eru samhliða, á Eurartesim

Píperakín umbrotnar fyrir tilstilli CYP3A4 *in vitro*. Samhliða gjöf staks skammts af claritrómýcín til inntöku, (öflugum CYP3A4 þreifihemli) og staks skammts af Eurartesim til inntöku leiddi til lítillar aukningar (≤ 2 -faldrar) á útsetningu fyrir píperakíni hjá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum. Þessi aukning á útsetningu fyrir þessari samsettu meðferð gegn malaríu gæti leitt til aukningar á áhrifum sem valda QTc lengingu (sjá kafla 4.4). Því skal gæta sérstakrar varúðar ef Eurartesim er gefið sjúklingum sem þegar eru á meðferð með öflugum CYP3A4 hemlum (t.d. sumum próteasahemlum [amprenavíri, atazanavíri, indinavíri, nelfínavíri og rítónavíri], nefazódóni eða verapamíli) og huga skal að eftirliti með hjartalínuriti vegna hættunnar á aukinni plasmabéttni píperakíns (sjá kafla 4.4).

Lyf sem hvetja ensím svo sem rífampísín, karbamazepín, fenýtóín, fenóbarbital, Jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*) eru líkleg til að leiða til lækkunar á plasmabéttni píperakíns. Þéttni artenimóls getur einnig lækkað. Ekki er mælt með samhliða meðferð með slíkum lyfjum.

Börn

Rannsóknir á milliverkunum milli lyfja hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum. Umfang milliverkana hjá börnum er ekki þekkt. Hafa skal ofangreindar milliverkanir hjá fullorðnum og varnaðarorð í kafla 4.4 í huga þegar um börn er að ræða.

Getnaðarvarnartöflur

Þegar heilbrigðum konum var gefið Eurartesim samhliða meðferð með samsettum estrógen/prógesterón getnaðarvarnartöflum hafði það aðeins lágmarksáhrif til aukningar á frásogshraða etínýlestradíóls (sett fram sem margfeldismeðaltal af hámarksþéttni (C_{max})) um u.þ.b. 28%. Þetta hafði ekki marktæk áhrif á útsetningu fyrir etínýlestradíóli og levonorgestrelí og hafði ekki áhrif á virkni getnaðarvarnar eins og sést af svipaðri plasmáþéttni eggbúsörvandi hormóns (FSH), gulbúsörvandi hormóns (LH) og prógesteróns eftir notkun getnaðarvarnartaflna með og án samhliða notkunar Eurartesim.

Milliverkanir við mat

Fituríkur matur eykur frásog píperakíns (sjá kafla 4.4 og 5.2) sem getur aukið áhrif þess á QTc bilið. Því á að taka Eurartesim með vatni milli máltíða, eingöngu eins og lýst er í kafla 4.2. Eurartesim á ekki að taka með greipaldinsafa þar sem það er líklegt til að auka plasmáþéttni píperakíns.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Fyrirliggjandi upplýsingar um notkun artenímóls og píperakíns á meðgöngu eru ófullnægjandi. Dýrarannsóknir benda til þess að Eurartesim geti valdið alvarlegum fæðingargöllum þegar það er gefið á fyrsta þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.4 og 5.3). Rannsóknir á áhrifum artemísínínafleiða á æxlun hafa sýnt fram á tilhneigingu til vansköpunarvaldandi áhrifa og aukna hættu snemma á meðgöngu (sjá kafla 5.3). Píperakín olli ekki vansköpun hjá rottum eða kanínum. Í rannsóknum hjá rottum á áhrifum píperakíns meðan á goti stóð og eftir got komu í ljós fylgikvillar af völdum píperakíns í tengslum við got. Hins vegar var engin seinkun á þroska nýgotinna unga eftir útsetningu fyrir lyfinu *in utero* eða með mjólk.

Eurartesim á ekki að nota á meðgöngu við aðstæður þar sem önnur viðeigandi og virk malaríulyf eru fáanleg (sjá kafla 4.4).

Brjóstgjöf

Dýrarannsóknir benda til þess að píperakín skiljist út í brjóstamjólk en engar upplýsingar liggja fyrir um það hjá mönnum. Konur sem taka Eurartesim eiga ekki að hafa barn á brjósti meðan á meðferð stendur.

Frjósemi

Engar sértækar upplýsingar liggja fyrir um áhrif píperakíns á frjósemi, hins vegar hefur ekki verið greint frá neinum aukaverkunum við klíníska notkun. Ennfremur hafa niðurstöður úr dýrarannsóknum sýnt að artenímól hefur ekki áhrif á frjósemi, hvorki hjá kvendýrum né karldýrum.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Upplýsingar um aukaverkanir úr klínískum rannsóknum benda til þess að Eurartesim hafi engin áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla þegar sjúklingurinn hefur náð sér eftir bráðu sýkinguna.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á upplýsingum um öryggi

Öryggi notkunar Eurartesim hefur verið metið hjá sjúklingum í tveimur III. stigs opnum rannsóknum sem tóku til 1239 barna allt að 18 ára og 566 fullorðinna >18 ára, sem fengu meðferð með Eurartesim.

Í slembaðri rannsókn sem tók til 767 fullorðinna og barna með malaríu af völdum *P. falciparum*, án fylgikvilla, sem voru útsett fyrir Eurartesim fengu 25% einstaklinganna aukaverkun af Eurartesim

samkvæmt mati á því. Engin ein aukaverkun af lyfinu hafði tíðni $\geq 5\%$. Algengustu aukaverkanirnar sem höfðu tíðnina $\geq 1,0\%$ voru: höfuðverkur (3,9%), QTc lenging á hjartalínuriti (3,4%), *P. falciparum* sýking (3,0%), blóðleysi (2,8%), eósíníklafjöld (1,7%), lækkun blóðrauða (1,7%), sínus hraðtaktur (1,7%), þreyta (1,6%), lækkun blóðkornahlutfalls (1,6%), hiti (1,5%), fækkun rauðra blóðkorna (1,4%). Alls fengu 6 einstaklingar (0,8%) alvarlegar aukaverkanir í rannsókninni.

Í annarri slembaðri rannsókn voru 1038 börn, á aldrinum 6 mánaða til 5 ára, útsett fyrir Eurartesim og 71% þeirra voru talin hafa fengið aukaverkun af Eurartesim. Eftirfarandi aukaverkanir komu fram af tíðni $\geq 5,0\%$: hósti (32%), hiti (22,4%), influensa (16,0%), *P. falciparum* sýking (14,1%), niðurgangur (9,4%), uppköst (5,5%) og blóðleysi (5,2%). Alls fengu 15 einstaklingar (1,5%) alvarlegar aukaverkanir í rannsókninni.

Aukaverkanir settar upp í töflu

Í töflunum hér að neðan eru aukaverkanir taldar upp samkvæmt flokkun eftir líffærum og þeim raðað eftir tíðni. Innan hvers tíðniflokks eru aukaverkanir taldar upp eftir minnkandi alvarleika og er tíðniflokkunin eftirfarandi: Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum). Taflan í þessum kafla á eingöngu við um fullorðna sjúklinga. Samsvarandi tafla fyrir börn er í sérstökum kafla hér fyrir neðan.

Tíðni aukaverkana hjá fullorðnum sjúklingum sem tóku þátt í klínískum rannsóknum á Eurartesim:

Flokkun eftir líffærum	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra		<i>P. falciparum</i> sýking	Sýking í öndunarvegi Influensa
Blóð og eitlar		Blóðleysi	
Efnaskipti og næring			Lystarleysi
Taugakerfi		Höfuðverkur	Krampi Sundl
Hjarta		Lenging QTc bils Hraðsláttur	Leiðnitruflanir í hjarta Sinus-taktruflanir Hægsláttur
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti			Hósti
Meltingarfæri			Uppköst Niðurgangur Ógleði Kviðverkir
Lifur og gall			Lifrabólga Lifrarstækkun Óeðlilegar niðurstöður lifrarprófa
Húð og undirhúð			Kláði
Stoðkerfi og stoðvefur			Liðverkir Vöðvaverkir
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		Þreyta Hiti	

Lýsing á völdum aukaverkunum

Aukaverkanirnar sem skráðar voru af völdum Eurartesim voru almennt vægar og voru flestar þeirra ekki alvarlegar. Viðbrögð svo sem hósti, hiti, höfuðverkur, *P. falciparum* sýking, blóðleysi, þreyta, lystarleysi og þær breytingar sem fram komu á blóðgildum samsvara því sem búast má við hjá sjúklingum með bráða malaríu. Lenging á QTc bili kom fram á 2. degi og hafði gengið til baka á 7. degi (en það var sá tími sem hjartalínurit var tekið aftur).

Börn

Yfirlit yfir tíðni aukaverkana hjá börnum er sett fram í töflu hér að neðan. Reynsla hjá börnum er að mestu leyti fengin hjá afrískum börnum á aldrinum 6 mánaða til 5 ára.

Tíðni aukaverkana hjá börnum sem tóku þátt í klínískum rannsóknum á Eurarteesim:

Flokkun eftir líffærum	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Inflúensa <i>P. falciparum</i> sýking	Sýking í öndunarvegi Sýking í eyra	
Blóð og eitlar		Blóðflagnafæð Hvítkornafæð/daufkyrningafæð Hvítkornafjölgun NEC (e. not elsewhere classified) Blóðleysi	Blóðflagnafjölgun Miltisstækkun Eitlastækkunir Vanlitun rauðra blóðkorna
Efnaskipti og næring		Lystarleysi	
Taugakerfi			Krampi Höfuðverkur
Augu		Tárubólga	
Hjarta		QT/QTc-lenging Óreglulegur hjartsláttarhraði	Leiðnitruflanir í hjarta Hjartaóhljóð
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Hósti		Nefrennsli Blóðnasir
Meltingarfæri		Uppköst Niðurgangur Kviðverkir	Munnbólga Ógleði
Lifur og gall			Lifrabólga Lifrarstækkun Óeðlilegar niðurstöður lifrarprófa Gula
Húð og undirhúð		Húðbólga Útbrot	Sortusiggmein Kláði
Stoðkerfi og stoðvefur			Liðverkir
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Hiti	Þreyta	

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtun

Í klínískum rannsóknum fengu níu sjúklingar tvöfaldan tilætlaðan heildarskammt af Eurartesim. Öryggi notkunar lyfsins var eins og hjá sjúklingum sem fengu ráðlagðan skammt og engar alvarlegar aukaverkanir komu fram hjá sjúklingum.

Ef grunur leikur á ofskömmtun skal veita meðferð við einkennum og stuðningsmeðferð eftir því sem við á, þ.m.t. eftirlit með hjartalínuriti vegna mögulegrar lengingar á QTc bili (sjá kafla 4.4).

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf gegn frumdýrum, malaríulyf, artemisínín og afleiður, í blöndum, ATC-flokkur: P01BF05

Lyfhrif

Artenimól getur náð hárrí þéttni í rauðum blóðkornum sem sníkjudýr hafa sest að í. Endoperoxíð-brú þess er talin vera grundvallaratriði fyrir virkni þess gegn malaríu, en hún eyðileggur himnukerfi sníkjudýranna með sindurefnum (fríum radikólum), þ.á m.:

- Hömlun á *falciparum* kalsíum ATPasa í frymisfléttu.
- Truflun á rafeindaflutningi í hvatberum.
- Truflun á flutningspróteinum sníkjudýranna.
- Truflun á starfsemi hvatbera sníkjudýranna.

Verkunarháttur píperakíns er ekki nákvæmlega þekktur en líklegt er að hann endurspegli verkunarhátt klórókíns sem er byggingarlega nátengd hliðstæða. Klórókín binst eitruðum hemhópi (hluta úr blóðrauða sjúklings) í malaríusníkjudyrínu og kemur þannig í veg fyrir afeitrun hans með fjölliðun.

Píperakín er biskínólín en sá flokkur kínólína hefur sýnt góða virkni gegn malaríu af völdum klórókínónæmra *Plasmodium* stofna *in vitro*. Biskínólín sem er byggingarlega umfangsmikið getur verið mikilvægt fyrir virkni gegn klórókínónæmum *Plasmodium* stofnum og getur haft verkun á eftirfarandi hátt:

- Með hömlun á flutningssameindum sem flytja klórókín út úr fæðubólu sníkjudýrsins.
- Með hömlun á ferlinu sem meltir hemhópin í fæðubólu sníkjudýrsins.

Greint hefur verið frá ónæmi fyrir píperakíni (þegar það er notað eitt sér).

Verkun og öryggi Eurartesim hefur verið metið í tveimur viðamiklum opnum, slembuðum, klínískum rannsóknum.

Rannsókn DM040010 var gerð hjá asískum sjúklingum, fullorðnum og börnum, með *P. falciparum* malaríu án fylgikvilla. Eurartesim meðferð var borin saman við Artesúnat + Meflókín (AS + MQ). Aðalendapunkturinn var PCR-leiðrétt batatíðni á 63. degi.

Rannsókn DM040011 var gerð hjá afrískum sjúklingum, börnum eingöngu, með *P. falciparum* malaríu án fylgikvilla. Eurartesim meðferð var borin saman við Artemeter + Lumefantrín (A + L). Aðalendapunkturinn var PCR-leiðrétt batatíðni á 28. degi.

Niðurstöður fyrir aðalendapunktinn í aðlöguðu hópunum sem ætlunin var að meðhöndla (modified intent to treat (m-ITT)) (skilgreindum sem allir sjúklingar sem fengu að minnsta kosti einn skammt af rannsóknarlyfinu, að undanskildum þeim sjúklingum sem af óþekktum ástæðum var ekki fylgt eftir) voru eftirfarandi:

Rannsókn	PCR-leiðrétt batatíðni (m-ITT)			
	Eurartesim	AS + MQ	A + L	95% tvíhliða öryggismörk á mismuninum milli meðferða (Eurartesim - samanburðarlyfs); p-gildi
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

Í báðum tilvikum staðfestu niðurstöðurnar að Eurartesim væri ekki síðra en samanburðarlyfið. Í báðum rannsóknunum var raunveruleg tíðni meðferðarrests undir 5% virknimörkunum sem Alþjóðaheilbrigðismálastofnunin setur.

PCR-leiðrétt batatíðni í m-ITT hópunum, skilgreind eftir aldri, er sett fram í töflunni hér að neðan fyrir asísku og afrísku rannsóknirnar hvora fyrir sig:

Rannsókn	PCR-leiðrétt batatíðni (m-ITT)			
	Eurartesim	AS + MQ	A + L	95% tvíhliða öryggismörk á mismuninum milli meðferða (Eurartesim - samanburðarlyfs); p-gildi
DM040010 (n=1087)				
≤5 ára	100,0%	100,0%	-	-
>5 til ≤12 ára	98,2%	96,5%	-	(-3,67; 7,09) %; 0,605
>12 til ≤18 ára	97,3%	100,0%	-	(-6,40; 0,99) %; 1,000
>18 til ≤64 ára	96,6%	94,4%	-	(-0,98; 5,30) %; 0,146
DM040011 (n=1524)				
≤1 árs	91,5%	-	98,5%	(-12,66; -1,32) % ⁽¹⁾ ; 0,064
>1 til ≤2 ára	92,6%	-	94,6%	(-6,76; 2,63) %; 0,413
>2 til ≤5 ára	93,0%	-	94,0%	(-4,41; 2,47) %; 0,590

⁽¹⁾ Þessi öryggismörk eru aðfelld vegna þess að ekki var hægt að reikna nákvæmlega út öryggismörk

5.2 Lyfjahlvörð

Lyfjahlvörð artenimóls og píperakíns hafa verið rannsökuð í dýralíkönunum og hjá mismunandi hópum manna (heilbrigðum sjálfboðaliðum, fullorðnum sjúklingum og sjúkum börnum).

Frásög

Artenimól frásogast mjög hratt, T_{max} er um það bil 1-2 klst. bæði eftir stakan skammt og eftir endurtekna skammta. Hjá sjúklingum voru meðalgildi C_{max} (CV%) og AUC_{INF} fyrir artenimól (eftir fyrsta skammt af Eurartesim) 752 (47%) ng/ml og 2.002 (45%) ng/ml*klst., hvort um sig.

Aðgengi artenimóls virðist vera meira hjá malaríusjúklingum en hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum, hugsanlega vegna þess að malaría *per se* hefur áhrif á stöðu artenimóls. Þetta endurspeglar ef til vill malaríutengda skerðingu á lifrarstarfsemi og veldur auknu aðgengi artenimóls (mínkun á áhrifum fyrstu umferðar um lifur) án þess að hafa áhrif á sýnilegan helmingunartíma brotthvarfs, sem takmarkast við frásogshraða. Hjá heilbrigðum karlkyns sjálfboðaliðum sem voru fastandi voru

meðalgildi C_{max} og AUC_{INF} fyrir artenimól á bilinu 180-252 ng/ml og 516-684 ng/ml*klst., í hvoru tilviki fyrir sig.

Altæk útsetning fyrir artenimóli var örlítið lægri eftir síðasta skammt af Eurartesim (allt að 15% lægri en eftir fyrsta skammt). Lyfjahvarfabreytur artenimóls reyndust vera svipaðar hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum af asískum uppruna og hjá hvíta kynstofninum. Altæk útsetning fyrir artenimóli á síðasta degi meðferðar var hærri hjá konum en körlum, en munurinn var innan við 30%.

Hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum jókst útsetning fyrir artenimóli um 43% þegar það var gefið ásamt fituríkri/hitaeiningaríkri máltíð.

Píperakín er mjög fitusækið efnasamband og frásogast hægt. Hjá mönnum er T_{max} píperakíns um það bil 5 klst. bæði eftir staka og endurtekna skammta. Hjá sjúklingum voru meðalgildi (CV%) C_{max} og AUC_{0-24} (eftir fyrsta skammt af Eurartesim) 179 (62%) ng/ml og 1.679 (47%) ng/ml*klst., í hvoru tilviki fyrir sig. Vegna hægs brotthvarfs safnast píperakín upp í plasma eftir endurtekna skammta og er uppsöfnunarstuðull u.þ.b. 3. Lyfjahvarfabreytur píperakíns reyndust vera svipaðar hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum af asískum uppruna og hjá hvíta kynstofninum. Hins vegar var hámarksplasmabéttni píperakíns hærri hjá konum en körlum á síðasta degi Eurtartesim meðferðar, hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum, en munurinn var á bilinu 30 til 50%.

Hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum jókst útsetning fyrir píperakíni um það bil 3-falt þegar það var gefið ásamt fituríkri/hitaeiningaríkri máltíð. Þessum lyfjahvarfafræðilegu áhrifum fylgja aukin áhrif á lengingu QT bils. Þess vegna á að taka Eurartesim inn með vatni og ekki fyrir en 3 klukkustundum eftir síðustu máltíð, og ekki skal neyta matar í 3 klukkustundir eftir hvern skammt (sjá kafla 4.2).

Dreifing

Bæði píperakín og artenimól eru að miklu leyti bundin plasmapróteinum hjá mönnum: Próteinbinding í *in vitro* rannsóknum var 44-93% fyrir artenimól og >99% fyrir píperakín. Ennfremur kom fram *in vitro* og *in vivo* hjá dýrum að píperakín og artenimól hafa tilhneigingu til að safnast upp í rauðum blóðkornum.

Artenimól reyndist hafa lítið dreifingarrúmmál hjá mönnum (0,8 l/kg; CV 35,5%). Lyfjahvarfabreytur fyrir píperakín hjá mönnum sýna að þetta virka efni hefur stórt dreifingarrúmmál (730 l/kg; CV 37,5%).

Umbrot

Artenimól umbrotnar fyrst og fremst yfir í α -artenimól- β -glúkúróníð (α -artenimól-G). Rannsóknir á lifrarfrumum úr mönnum sýndu að artenimól umbrotnaði fyrir tilstilli UDP-glúkúrónósýl-transferasa (UGT1A9 og UGT2B7) yfir í α -artenimól-G án nokkurs umbrots fyrir tilstilli cytókróm P450 ensíma. *In vitro* rannsóknir á milliverkunum við önnur lyf sýndu að artenimól er hemill á CYP1A2 og því er mögulegt að artenimól auki plasmabéttni CYP1A2 hvarfefna (sjá kafla 4.5).

Rannsóknir á umbrotum *in vitro* sýndu að píperakín umbrotnar í lifrarfrumum manna (um það bil 85% píperakíns var til staðar eftir 2 klukkustundir í hitaskáp við 37°C). Píperakín umbrotnaði aðallega fyrir tilstilli CYP3A4 og að minna leyti fyrir tilstilli CYP2C9 og CYP2C19. Í ljós kom að píperakín var hemill á CYP3A4 (einnig háð tíma) og að minna leyti á CYP2C19, en örvaði hins vegar virkni CYP2E1.

Engin áhrif komu fram á umbrot píperakíns í lifrarfrumum úr mönnum þegar píperakín ásamt artenimóli var sett í hitaskáp. Helstu umbrotsefni píperakíns voru afurð karboxýlsýruklofnunar og ein-N-oxuð afurð.

Í rannsóknum hjá mönnum kom í ljós að píperakín er vægur hemill á CYP3A4 ensím en öflugir hemlar á CYP3A4 virkni ollu vægri hömlun á umbrotum píperakíns (sjá kafla 4.5).

Brotthvarf

Helmingunartími brotthvarfs artenimóls er um það bil ein klukkustund. Meðalúthreinsun eftir inntöku, hjá fullorðnum sjúklingum með malaríu, var að meðaltali 1,34 l/klst./kg. Meðalúthreinsun eftir inntöku

var örlítið meiri hjá börnum, en hins vegar var munurinn minniháttar (<20%). Brotthvarf artemímóls verður með umbrotum (aðallega glúkúróníðsamtingu). Úthreinsun þess reyndist vera örlítið minni hjá konum en körlum, meðal heilbrigðra sjálfboðaliða. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um útskilnað artemímóls hjá mönnum. Hins vegar er greint frá því í birtum greinum að útskilnaður artemísínínafleiða, í formi virks efnis, sé hverfandi í þvagi og saur.

Helmingunartími píperakíns er um það bil 22 dagar hjá fullorðnum sjúklingum og um það bil 20 dagar hjá börnum. Meðalúthreinsun eftir inntöku hjá fullorðnum sjúklingum með malaríu var 2,09 l/klst./kg en 2,43 l/klst./kg hjá börnum. Vegna langs helmingunartíma brotthvarfs safnast píperakín upp eftir endurtekna skammta.

Dýrarrannsóknir sýndu að geislamerkt píperakín útskilst með galli, en útskilnaður í þvagi er hverfandi.

Lyfjahvörf hjá sérstökum sjúklingahópum

Engar sértækar lyfjavarfafræðilegar rannsóknir hafa verið gerðar hjá sjúklingum með skerta lifraraeða nýrnastarfsemi, né heldur hjá öldruðum.

Í rannsókn á lyfjahvörfum hjá börnum kom fram minniháttar munur á lyfjahvörfum artemímóls milli barna og fullorðinna, en það var byggt á mjög takmörkuðum sýnatökum. Meðalúthreinsun (1,45 l/klst./kg) var örlítið hraðari hjá börnum en fullorðnum sjúklingum (1,34 l/klst./kg), en meðaldreifingarrúmmál hjá börnum (0,705 l/kg) var minna en hjá fullorðnum (0,801 l/kg).

Samskonar samanburður sýndi að frásogshraðastuðull og helmingunartími brotthvarfs píperakíns hjá börnum voru að langmestu leyti svipaðir og hjá fullorðnum. Hins vegar var sýnileg úthreinsun hraðari (1,30 samanborið við 1,14 l/klst./kg) og sýnilegt heildardreifingarrúmmál var minna hjá börnum (623 samanborið við 730 l/kg).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Almennar eiturverkanir

Upplýsingar úr birtum greinum varðandi langvinnar eiturverkanir píperakíns hjá hundum og öpum benda til eiturverkana á lifur og vægrar endurkræfrar bælingar á heildarfjölda hvíttra blóðkorna og daufkyrninga.

Mikilvægasta niðurstaðan úr forklínískum rannsóknum á öryggi eftir endurtekna skammta var íferð átrúna í basasækið kyrni í umfrymi, sem er í samræmi við fosfólípíðuppsöfnun og hrörnunarskemmdir í fjölda líffæra og vefja. Þessar aukaverkanir sást hjá dýrum við skömmtun sem er svipuð meðferðarskömmtun og skipta hugsanlega máli við klíniska notkun. Ekki er vitað hvort þessar eiturverkanir séu afturkræfar.

Artemímól og píperakín ollu ekki eiturverkunum / litningasundrun í *in vitro* og *in vivo* prófunum.

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á krabbameinsvaldandi áhrifum.

Artemímól veldur fósturvísislátum og vansköpunum hjá rottum og kaninum.

Píperakín olli ekki vansköpunum hjá rottum og kaninum. Í rannsókn á þroska við og eftir got (hluta III) hjá kvenkyns rottum sem fengu 80 mg/kg varð seinkun á goti sem olli dauða nýgotinna unga hjá sumum dýrunum. Hjá þeim kvendýrum þar sem got var eðlilegt var þroski, hegðun og vöxtur lifandi afkvæma eðlilegur eftir útsetningu fyrir lyfinu *in utero* eða með mjólk.

Engar rannsóknir á eiturverkunum á æxlun hafa verið gerðar með lyfjasamsetningunni artemímóli og píperakíni.

Eiturverkanir á miðtaugakerfi

Eiturverkanir af völdum artemísínínafleiða eru hugsanlegar hjá mönnum og dýrum, en það fer að verulegu leyti eftir skömmtum, íkomuleið og mismunandi gerðum artemímól forlyfja. Hjá mönnum eru

hugsanlegar eiturverkanir af völdum artenimóls til inntöku taldar mjög ólíklegar vegna þess hve úthreinsun artenimóls er hröð og því hve útsetning fyrir lyfinu er stutt (þriggja daga meðferð hjá malaríusjúklingum). Ekkert benti til skemmda af völdum artenimóls í sértæku kjörnunum í rottum og hundum, jafnvel þótt gefnir væru banvænir skammtar.

Eiturverkanir á hjarta- og æðakerfi

Áhrif á blóðþrýsting, hjartsláttartíðni og lengd QRS bylgjunnar komu fram af stórum skömmtum af píperakíni. Mikilvægustu hugsanlegu áhrifin á hjarta voru í tengslum við rafleiðni í hjarta.

Í hERG prófi var IC_{50} 0,15 μ mól fyrir píperakín og 7,7 μ mól fyrir artenimól. Samsetning artenimóls og píperakíns veldur ekki meiri hERG hömlun en efnasamböndin hvort fyrir sig.

Ljóseiturhrif

Engin ljóseiturhrif eru af artenimóli þar sem það hefur enga upptöku á bilinu 290-700 nm. Hámarksupptaka píperakíns er við 352 nm. Þar sem píperakín er til staðar í húðinni (um 9% hjá litlausum rottum en aðeins 3% hjá lituðum rottum) komu fram smávægileg viðbrögð vegna ljóseiturhrifa (þroti og roði) í húðinni 24 klukkustundum eftir meðferð til inntöku, hjá músum sem voru útsettar fyrir útfjólublárra geislun.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Forhleypt sterkja,
dextrín,
hýprómellósi (E464),
natríumkroskarmellósi,
magnesiumsterat (E572).

Filmuhúð

Hýprómellósi (E464),
títantvíoxíð (E171),
makrógól 400.

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

2 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 30°C.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi og raka.

6.5 Gerð íláts og innihald

Eurartesim töflur eru í PVC/PVDC/álþynnum sem innihalda 3 töflur.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Alfasigma S.p.A
Viale Sarca, n. 223
20126 Milan
Ítalía

Sími: +39 06 91394414
Bréfasími: +39 06 91394032
Netfang: mirella.franci@alfasigma.com

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/716/005

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 27. október 2011
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 09. september 2016

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar (www.lyfjastofnun.is).

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Eurartesim 320 mg/40 mg filmuhúðaðar töflur.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 320 mg af píperakín fjórfosfati (sem fjórhýdrat; PQP) og 40 mg af artenimóli.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla).

Hvít ílöng tvíkúpt filmuhúðuð tafla (stærð 16 x 8 mm/þykkt 5,5 mm) með deiliskoru og merkt á annarri hliðinni með tveimur „σ“ stöfum.

Töflunni má skipta í jafna skammta.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Eurartesim er ætlað til meðferðar á *Plasmodium falciparum* malaríu án fylgikvilla hjá fullorðnum, unglingum, börnum og ungbörnum 6 mánaða og eldri sem eru 5 kg eða meira að þyngd.

Taka skal mið af opinberum leiðbeiningum um rétta notkun malaríulyfja.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Eurartesim skal gefa í þrjá daga samfleytt, þrjá skammta í allt, á sama tíma dags.

Skammtastærð fer eftir líkamsþyngd eins og sýnt er í eftirfarandi töflu:

Líkamsþyngd (kg)	Dagskammtur (mg)		Styrkleiki taflna og fjöldi taflna í hverjum skammti
	PQP	Artenimól	
5 til <7	80	10	½ x 160 mg / 20 mg tafla
7 til <13	160	20	1 x 160 mg / 20 mg tafla
13 til <24	320	40	1 x 320 mg / 40 mg tafla
24 til <36	640	80	2 x 320 mg / 40 mg töflur
36 til <75	960	120	3 x 320 mg / 40 mg töflur
75 til 100	1.280	160	4 x 320 mg / 40 mg töflur
>100	Engar upplýsingar liggja fyrir sem hægt er að byggja skammtaráðleggingar á fyrir sjúklinga sem eru >100 kg að þyngd.		

Ef sjúklingur kastar upp innan 30 mínútna eftir að hann tekur Eurartesim skal gefa honum heilan skammt að nýju, en ef sjúklingur kastar upp innan 30-60 mínútna skal gefa honum hálfan skammt að nýju. Ekki skal gefa nýjan skammt af Eurartesim oftár en einu sinni. Ef síðari skammtinum er kastað upp skal nota annað malaríulyf.

Ef skammtur gleymist skal taka hann strax og munað er eftir því og síðan skal halda ráðlagðri meðferð áfram þar til meðferðinni er að fullu lokið.

Engar upplýsingar liggja fyrir um gjöf meðferðar í annað sinn.

Ekki má gefa meðferð með Eurartesim oftár en tvisvar á 12 mánaða tímabili (sjá kafla 4.4 og 5.3).

Ekki skal gefa aðra meðferð með Eurartesim innan 2 mánaða eftir fyrstu meðferðina vegna langs helmingunartíma píperakíns (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Sérstakir hópar

Aldraðir

Klínískar rannsóknir á Eurartesim töflum tóku ekki til sjúklinga 65 ára og eldri og því er ekki hægt að veita ráðleggingar varðandi skammta fyrir þá. Með tilliti til þess að mögulegt er að lifrarstarfsemi og nýrnastarfsemi minnki með aldrinum og að auknar líkur eru á hjartasjúkdómum (sjá kafla 4.3 og 4.4), skal gæta varúðar þegar lyfið er gefið öldruðum.

Skert lifrarstarfsemi og skert nýrnastarfsemi

Eurartesim hefur ekki verið rannsakað hjá einstaklingum með miðlungsmikla eða verulega skerðingu á nýrna- eða lifrarstarfsemi. Því skal gæta varúðar þegar Eurartesim er gefið þessum sjúklingum (sjá kafla 4.4).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Eurartesim hjá ungbörnum yngri en 6 mánaða eða hjá börnum sem eru minna en 5 kg að þyngd. Engar upplýsingar liggja fyrir hjá þessum undirhópum barna.

Lyfjagiöf

Eurartesim á að taka inn með vatni og án matar.

Að minnsta kosti 3 klukkustundir verða að líða frá neyslu matar þar til hver skammtur er tekinn inn. Ekki má neyta matar í 3 klukkustundir eftir hvern skammt.

Eurartesim má mylja og blanda með vatni fyrir sjúklinga sem ekki geta kyngt töflunum, svo sem börn og ungbörn. Nota skal lausnina strax eftir blöndun.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Alvarleg malaría samkvæmt skilgreiningu Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar.
- Fjölskyldusaga um skyndidauða eða meðfædda lengingu á QTc bili.
- Þekkt meðfædd lenging á QTc bili eða klínískt ástand sem þekkt er að valdi lengingu á QTc bili.
- Saga um hjartsláttaróreglu með einkennum eða klínískt mikilvægan hægtakt.
- Hjartasjúkdómar sem valda tilhneigingu til hjartsláttaróreglu svo sem alvarlegur háþrýstingur, stækkun á vinstri slegli vegna hjartavöðvastækkunar (þ.m.t. stækkun vegna hjartavöðvakvilla) eða hjartabilun ásamt minnkuðu útfallsbroti vinstri slegils.
- Truflanir á blóðsaltajafnvægi, sérstaklega blóðkalíumlækkun, blóðkalsíumlækkun eða blóðmagnesíumlækkun.
- Taka lyfja sem þekkt er að lengja QTc bilið. Þetta eru m.a. (en takmarkast ekki við):
 - Lyf við hjartsláttaróreglu (t.d. amíódarón, dísópyramíð, dófetilíð, íbútilíð, prókaínamíð, kínidín, hýdrókínidín og sótalól).
 - Sefandi lyf (t.d.fenótíasíð, sertindól, súltópríð, klórprómazín, halóperidól, mesórídazín, pímozíð eða tíorídazín) og þunglyndislyf.
 - Ákveðin sýklalyf þ.á m. sum lyf í eftirfarandi flokkum:
 - makrólíðar (t.d. erytrómýsín og clarýtrómýsín)
 - flúórókínólónar (t.d. moxifloxasín og sparfloxasín)
 - sveppalyf svo sem ímídazól og tríazól
 - og einnig pentamídín og sakínavír.
 - Ákveðin andhistamín sem ekki hafa róandi verkun (t.d. terfenadín, astemízól og mizolastín).
 - Cisapríð, dróperidól, domperidón, bepridil, difemaníl, próbúkól, levómetadýl, metadón, vinka alkalóíðar og arsenik þríoxíð.
- Nýleg meðferð með lyfjum sem þekkt er að lengja QTc bil og gætu m.t.t. helmingunartíma brotthvarfs enn verið til staðar í blóðrásinni þegar hefja á meðferð með Eurartesim (t.d. meflókín, halófantrín, lúmefantrín, klórókín, kínín og önnur malaríulyf).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Eurartesim á ekki að nota til meðferðar við alvarlegri *Plasmodium falciparum* malaríu (sjá kafla 4.3) og vegna ófullnægjandi upplýsinga ekki heldur til meðferðar við malaríu af völdum *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae* eða *Plasmodium ovale*.

Hafa skal langan helmingunartíma píperakíns (um 22 dagar) í huga ef meðferð með öðru malaríulyfi er hafin vegna meðferðarbrests eða nýrrar malaríusýkingar (sjá hér fyrir neðan og kafla 4.3 og 4.5).

Píperakín er vægur hemill á CYP3A4. Gæta skal varúðar þegar Eurartesim er gefið ásamt lyfjum sem geta valdið hömlun, hvatningu eða samkeppni um CYP3A4 þar sem meðferðaráhrif og/eða eiturverkanir sumra lyfja gætu breyst.

Píperakín er einnig hvarfefni fyrir CYP3A4. Miðlungsmikil aukning á plasmabéttni píperakíns (< 2-föld) kom fram þegar það var gefið samhliða öflugum CYP3A4 hemlum, en það leiddi til mögulegrar aukningar á áhrifum á QTc lengingu (sjá kafla 4.5).

Útsetning fyrir píperakíni gæti einnig verið aukin þegar það er gefið samhliða vægum eða miðlungsöflugum CYP3A4 hemlum (t.d. getnaðarvarnartöflum til inntöku). Því skal gæta varúðar þegar Eurartesim er gefið samhliða öllum CYP3A4 hemlum og íhuga skal eftirlit með hjartalínuriti.

Vegna skorts á upplýsingum um lyfjahvörf eftir endurtekna skammta af píperakíni er ráðið frá notkun öflugra CYP3A4 hemla eftir að meðferð með Eurartesim hefst (þ.e. eftir fyrsta skammt) (sjá kafla 4.5 og 5.2).

Eurartesim á ekki að nota á meðgöngu við aðstæður þar sem önnur viðeigandi og virk malaríulyf eru fáanleg (sjá kafla 4.6).

Þar sem upplýsingar úr rannsóknum á krabbameinsvaldandi áhrifum liggja ekki fyrir og vegna þess að klínísk reynsla af endurtekinni meðferð hjá mönnum er ekki fyrir hendi, skal ekki veita meðferð oftar en tvisvar sinnum á 12 mánaða tímabili (sjá kafla 4.2 og 5.3).

Áhrif á endurskautun í hjarta

Í klínískum rannsóknum á Eurartesim var takmarkaður fjöldi hjartalínurita tekinn meðan á meðferð stóð. Á þeim kom fram að lenging á QTc bili var tíðari og meiri í tengslum við meðferð með Eurartesim en meðferð með samanburðarlyfjum (sjá kafla 5.1 varðandi samanburðarlyf). Greining á aukaverkunum á hjarta í klínískum rannsóknum sýndi að þær voru tíðari hjá sjúklingum sem fengu Eurartesim en þeim sem fengu annað malaríulyf (sjá kafla 4.8). Áður en þriðji skammturinn af Eurartesim var gefinn, reyndust 3 af 767 sjúklingum (0,4%) hafa QTcF-gildi sem var > 500 msek. í annarri af III. stigs rannsóknunum tveimur, en enginn af sjúklingunum í samanburðarhópnum.

Tilhneiging Eurartesim til að lengja QTc bilið var rannsökuð hjá samhliða hópum heilbrigðra sjálfbodaliða sem tóku hvern skammt ásamt fituríkri/hitaeiningaríkri (~1.000 kkal) eða fitusnauðri/hitaeiningasnauðri (~400 kkal) máltíð eða á fastandi maga. Samanborið við lyfleysu var meðallenging QTcF á 3. degi Eurartesim meðferðar að hámarki 45,2, 35,5 og 21,0 msek., í hverju tilviki fyrir sig, við þessar mismunandi aðstæður. QTcF lengingin sem átti sér stað þegar lyfið var gefið á fastandi maga stóð í 4 til 11 klst. eftir inntöku síðasta skammts á 3. degi. Meðallenging QTcF samanborið við lyfleysu styttist í 11,8 msek. eftir 24 klst. og í 7,5 msek. eftir 48 klst. Enginn heilbrigðu einstaklinganna sem fékk lyfið á fastandi maga hafði QTcF lengri en 480 msek. eða lengingu umfram 60 msek. frá upphafsgildi. Fjöldi einstaklinga sem hafði QTcF lengra en 480 msek. eftir inntöku lyfsins ásamt fitusnauðri máltíð var 3/64, en 10/64 höfðu QTcF gildi sem var yfir þessum mörkum eftir inntöku lyfsins ásamt fituríkri máltíð. Enginn einstaklinganna hafði QTcF gildi hærra en 500 msek. og var það óháð tengslum við máltíðir.

Taka skal hjartalínurit eins fljótt og mögulegt er meðan á meðferð með Eurartesim stendur og hafa eftirlit með hjartalínuriti hjá sjúklingum sem gætu verið í aukinni hættu á hjartsláttaróreglu í tengslum við lengingu QTc bils (sjá hér fyrir neðan).

Þegar það er klínískt viðeigandi til skal íhuga að taka hjartalínurit hjá öllum sjúklingum áður en þriðji og síðasti sólarhringsskammturinn er gefinn og um það bil 4-6 klst. eftir síðasta skammt, þar sem hættan á QTc lengingu er mest á þessu tímabili (sjá kafla 5.2). Lengingu QTc bils um meira en 500 msek. fylgir veruleg hættu á mögulega lífshættulegri hjartsláttaróreglu frá sleglum. Því skal hafa eftirlit með hjartalínuriti næstu 24-48 klukkustundirnar hjá sjúklingum sem hafa svo mikla lengingu á QTc bili. Þessir sjúklingar eiga ekki að fá enn einn skammt af Eurartesim heldur skal veita þeim meðferð með öðru malaríulyfi.

Samanborið við fullorðna karlmenn hafa kvenkyns sjúklingar og aldraðir sjúklingar lengra QTc bil. Þessir sjúklingar gætu því verið næmari fyrir áhrifum lyfja sem lengja QTc bilið svo sem Eurartesim og því skal gæta sérstakrar varúðar.

Börn

Gæta skal sérstakrar varúðar hjá ungum börnum sem kasta upp þar sem líklegt er að truflun verði á blóðsöltum þeirra. Það getur aukið áhrif Eurartesim til QTc lengingar (sjá kafla 4.3).

Skert lifrarstarfsemi og skert nýrnastarfsemi

Eurartesim hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með miðlungsmikla eða verulega skerðingu á nýrna- eða lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2). Vegna tilhneingingar til hærri plasmabéttni píperakíns skal gæta varúðar ef Eurartesim er gefið sjúklingum með gulu og/eða miðlungsmikið eða verulega skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi og mælt er með eftirliti með hjartalínuriti og blóðþéttni kalíums.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Eurartesim er ekki ætlað sjúklingum sem þegar eru á öðrum lyfjum sem þekkt er að lengja QTc bil, vegna hættu á milliverkunum lyfhrifa sem leiða til samlegðaráhrifa á QTc bilið (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Takmarkaður fjöldi rannsókna á lyfjahvarfafræðilegum milliverkunum Eurartesim við önnur lyf hefur verið gerður hjá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum. Því er mat á tilhneingingu til milliverkana við önnur lyf ýmist byggt á *in vivo* eða *in vitro* rannsóknum.

Áhrif Eurartesim á lyf sem gefin eru samhliða

Píperakín umbrotar fyrir tilstilli CYP3A4 og er hemill á CYP3A4. Samhliða gjöf Eurartesim til inntöku og 7,5 mg af mídazolami til inntöku, CYP3A4 þreifihvarfefnis (e. probe substrate), leiddi til lítillar aukningar (≤ 2 -faldrar) á útsetningu fyrir mídazolami og umbrotsefnum þess hjá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum. Þegar ein vika var liðin frá síðustu gjöf Eurartesim sáust þessi hamlandi áhrif ekki lengur. Því skal gæta sérstakrar varúðar þegar lyf sem hafa verkun á þröngu lækningalegu bili (t.d. andretróveirulyf og cýklósporín) eru notuð samhliða Eurartesim.

In vitro niðurstöður sýna að píperakín umbrotar að litlu leyti fyrir tilstilli CYP2C19 og er einnig hemill á þetta ensím. Þetta getur mögulega dregið úr hraða umbrota annarra hvarfefna þessa ensíms, svo sem ómeprasóls, og valdið aukningu á plasmabéttni þeirra og þar með eiturverkunum.

Píperakín hefur tilhneingingu til að auka hraða umbrota hvarfefna CYP2E1, en það veldur lækkun á plasmabéttni hvarfefna svo sem parasetamóls og teófyllíns, sem og svæfingarlofttegundanna enflúrans, halótans og ísóflúrans. Helsta afleiðing þessarar milliverkunar gæti verið minnkun á verkun lyfjanna sem gefin eru samhliða.

Gjöf artenimóls getur leitt til lítillgrar minnkunar á CYP1A2 virkni. Því er varúð ráðlögð þegar Eurartesim er gefið samhliða lyfjum sem umbrotna fyrir tilstilli þessa ensíms og hafa verkun á þröngu lækningalegu bili, svo sem teófyllín. Ólíklegt er að nokkur áhrif vari lengur en 24 klst. eftir inntöku síðasta skammts af artenimóli.

Áhrif annarra lyfja, sem gefin eru samhliða, á Eurartesim

Píperakín umbrotar fyrir tilstilli CYP3A4 *in vitro*. Samhliða gjöf staks skammts af claritrómýcín til inntöku, (öflugum CYP3A4 þreifihemli) og staks skammts af Eurartesim til inntöku leiddi til lítillar aukningar (≤ 2 -faldrar) á útsetningu fyrir píperakíni hjá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum. Þessi aukning á útsetningu fyrir þessari samsettu meðferð gegn malaríu gæti leitt til aukningar á áhrifum sem valda QTc lengingu (sjá kafla 4.4). Því skal gæta sérstakrar varúðar ef Eurartesim er gefið sjúklingum sem þegar eru á meðferð með öflugum CYP3A4 hemlum (t.d. sumum próteasahemlum [amprenavíri, atazanavíri, indinavíri, nelfínavíri og rítónavíri], nefazódóni eða verapamíli) og huga skal að eftirliti með hjartalínuriti vegna hættunnar á aukinni plasmabéttni píperakíns (sjá kafla 4.4).

Lyf sem hvetja ensím svo sem rífampísín, karbamazepín, fenýtóín, fenóbarbital, Jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*) eru líkleg til að leiða til lækkunar á plasmabéttni píperakíns. Þéttni artenimóls getur einnig lækkað. Ekki er mælt með samhliða meðferð með slíkum lyfjum.

Börn

Rannsóknir á milliverkunum milli lyfja hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum. Umfang milliverkana hjá börnum er ekki þekkt. Hafa skal ofangreindar milliverkanir hjá fullorðnum og varnaðarorð í kafla 4.4 í huga þegar um börn er að ræða.

Getnaðarvarnartöflur

Þegar heilbrigðum konum var gefið Eurartesim samhliða meðferð með samsettum estrógen/prógesterón getnaðarvarnartöflum hafði það aðeins lágmarksáhrif til aukningar á frásogshraða etínýlestradíóls (sett fram sem margfeldismeðaltal af hámarksþéttni (C_{max})) um u.þ.b. 28%. Þetta hafði ekki marktæk áhrif á útsetningu fyrir etínýlestradíóli og levonorgestrelí og hafði ekki áhrif á virkni getnaðarvarnar eins og sést af svipaðri plasmáþéttni eggbúsörvandi hormóns (FSH), gulbúsörvandi hormóns (LH) og prógesteróns eftir notkun getnaðarvarnartaflna með og án samhliða notkunar Eurartesim.

Milliverkanir við mat

Fituríkur matur eykur frásog píperakíns (sjá kafla 4.4 og 5.2) sem getur aukið áhrif þess á QTc bilið. Því á að taka Eurartesim með vatni milli máltíða, eingöngu eins og lýst er í kafla 4.2. Eurartesim á ekki að taka með greipaldinsafa þar sem það er líklegt til að auka plasmáþéttni píperakíns.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Fyrirliggjandi upplýsingar um notkun artenímóls og píperakíns á meðgöngu eru ófullnægjandi. Dýrarannsóknir benda til þess að Eurartesim geti valdið alvarlegum fæðingargöllum þegar það er gefið á fyrsta þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.4 og 5.3). Rannsóknir á áhrifum artemísínínafleiða á æxlun hafa sýnt fram á tilhneigingu til vansköpunarvaldandi áhrifa og aukna hættu snemma á meðgöngu (sjá kafla 5.3). Píperakín olli ekki vansköpun hjá rottum eða kanínum. Í rannsóknum hjá rottum á áhrifum píperakíns meðan á goti stóð og eftir got komu í ljós fylgikvillar af völdum píperakíns í tengslum við got. Hins vegar var engin seinkun á þroska nýgotinna unga eftir útsetningu fyrir lyfinu *in utero* eða með mjólk.

Eurartesim á ekki að nota á meðgöngu við aðstæður þar sem önnur viðeigandi og virk malaríulyf eru fáanleg (sjá kafla 4.4).

Brjóstgjöf

Dýrarannsóknir benda til þess að píperakín skiljist út í brjóstamjólk en engar upplýsingar liggja fyrir um það hjá mönnum. Konur sem taka Eurartesim eiga ekki að hafa barn á brjósti meðan á meðferð stendur.

Frjósemi

Engar sértækar upplýsingar liggja fyrir um áhrif píperakíns á frjósemi, hins vegar hefur ekki verið greint frá neinum aukaverkunum við klíníska notkun. Ennfremur hafa niðurstöður úr dýrarannsóknum sýnt að artenímól hefur ekki áhrif á frjósemi, hvorki hjá kvendýrum né karldýrum.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Upplýsingar um aukaverkanir úr klínískum rannsóknum benda til þess að Eurartesim hafi engin áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla þegar sjúklingurinn hefur náð sér eftir bráðu sýkinguna.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á upplýsingum um öryggi

Öryggi notkunar Eurartesim hefur verið metið hjá sjúklingum í tveimur III. stigs opnum rannsóknum sem tóku til 1239 barna allt að 18 ára og 566 fullorðinna >18 ára, sem fengu meðferð með Eurartesim.

Í slembaðri rannsókn sem tók til 767 fullorðinna og barna með malaríu af völdum *P. falciparum*, án fylgikvilla, sem voru útsett fyrir Eurartesim fengu 25% einstaklinganna aukaverkun af Eurartesim

samkvæmt mati á því. Engin ein aukaverkun af lyfinu hafði tíðni $\geq 5\%$. Algengustu aukaverkanirnar sem höfðu tíðnina $\geq 1,0\%$ voru: höfuðverkur (3,9%), QTc lenging á hjartalínuriti (3,4%), *P. falciparum* sýking (3,0%), blóðleysi (2,8%), eósíníklafjöld (1,7%), lækkun blóðrauða (1,7%), sínus hraðtaktur (1,7%), þreyta (1,6%), lækkun blóðkornahlutfalls (1,6%), hiti (1,5%), fækkun rauðra blóðkorna (1,4%). Alls fengu 6 einstaklingar (0,8%) alvarlegar aukaverkanir í rannsókninni.

Í annarri slembaðri rannsókn voru 1038 börn, á aldrinum 6 mánaða til 5 ára, útsett fyrir Eurartesim og 71% þeirra voru talin hafa fengið aukaverkun af Eurartesim. Eftirfarandi aukaverkanir komu fram af tíðni $\geq 5,0\%$: hósti (32%), hiti (22,4%), influensa (16,0%), *P. falciparum* sýking (14,1%), niðurgangur (9,4%), uppköst (5,5%) og blóðleysi (5,2%). Alls fengu 15 einstaklingar (1,5%) alvarlegar aukaverkanir í rannsókninni.

Aukaverkanir settar upp í töflu

Í töflunum hér að neðan eru aukaverkanir taldar upp samkvæmt flokkun eftir líffærum og þeim raðað eftir tíðni. Innan hvers tíðniflokks eru aukaverkanir taldar upp eftir minnkandi alvarleika og er tíðniflokkunin eftirfarandi: Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum). Taflan í þessum kafla á eingöngu við um fullorðna sjúklinga. Samsvarandi tafla fyrir börn er í sérstökum kafla hér fyrir neðan.

Tíðni aukaverkana hjá fullorðnum sjúklingum sem tóku þátt í klínískum rannsóknum á Eurartesim:

Flokkun eftir líffærum	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra		<i>P. falciparum</i> sýking	Sýking í öndunarvegi Influensa
Blóð og eitlar		Blóðleysi	
Efnaskipti og næring			Lystarleysi
Taugakerfi		Höfuðverkur	Krampi Sundl
Hjarta		Lenging QTc bils Hraðsláttur	Leiðnitruflanir í hjarta Sinus-taktruflanir Hægsláttur
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti			Hósti
Meltingarfæri			Uppköst Niðurgangur Ógleði Kviðverkir
Lifur og gall			Lifrabólga Lifrarstækkun Óeðlilegar niðurstöður lifrarprófa
Húð og undirhúð			Kláði
Stoðkerfi og stoðvefur			Liðverkir Vöðvaverkir
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		Þreyta Hiti	

Lýsing á völdum aukaverkunum

Aukaverkanirnar sem skráðar voru af völdum Eurartesim voru almennt vægar og voru flestar þeirra ekki alvarlegar. Viðbrögð svo sem hósti, hiti, höfuðverkur, *P. falciparum* sýking, blóðleysi, þreyta, lystarleysi og þær breytingar sem fram komu á blóðgildum samsvara því sem búast má við hjá sjúklingum með bráða malaríu. Lenging á QTc bili kom fram á 2. degi og hafði gengið til baka á 7. degi (en það var sá tími sem hjartalínurit var tekið aftur).

Börn

Yfirlit yfir tíðni aukaverkana hjá börnum er sett fram í töflu hér að neðan. Reynsla hjá börnum er að mestu leyti fengin hjá afrískum börnum á aldrinum 6 mánaða til 5 ára.

Tíðni aukaverkana hjá börnum sem tóku þátt í klínískum rannsóknum á Eurarteesim:

Flokkun eftir líffærum	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Inflúensa <i>P. falciparum</i> sýking	Sýking í öndunarvegi Sýking í eyra	
Blóð og eitlar		Blóðflagnafæð Hvítornafæð/dauf- kyrningafæð Hvítornafjölgun NEC (e. not elsewhere classified) Blóðleysi	Blóðflagnafjölgun Miltisstækkun Eitlastækkunir Vanlitun rauðra blóðkorna
Efnaskipti og næring		Lystarleysi	
Taugakerfi			Krampi Höfuðverkur
Augu		Tárubólga	
Hjarta		QT/QTc-lenging Óreglulegur hjartsláttarhraði	Leiðnitruflanir í hjarta Hjartaóhljóð
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Hósti		Nefrennsli Blóðnasir
Meltingarfæri		Uppköst Niðurgangur Kviðverkir	Munnbólga Ógleði
Lifur og gall			Lifrabólga Lifrarstækkun Óeðlilegar niðurstöður lifrarprófa Gula
Húð og undirhúð		Húðbólga Útbrot	Sortusiggmein Kláði
Stoðkerfi og stoðvefur			Liðverkir
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Hiti	Þreyta	

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Í klínískum rannsóknum fengu níu sjúklingar tvöfaldan tilætlaðan heildarskammt af Eurartesim. Öryggi notkunar lyfsins var eins og hjá sjúklingum sem fengu ráðlagðan skammt og engar alvarlegar aukaverkanir komu fram hjá sjúklingum.

Ef grunur leikur á ofskömmun skal veita meðferð við einkennum og stuðningsmeðferð eftir því sem við á, þ.m.t. eftirlit með hjartalínuriti vegna mögulegrar lengingar á QTc bili (sjá kafla 4.4).

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf gegn frumdýrum, malaríulyf, artemisínín og afleiður, í blöndum, ATC-flokkur: P01BF05

Lyfhrif

Artenimól getur náð hárrí þéttni í rauðum blóðkornum sem sníkjudýr hafa sest að í. Endoperoxíð-brú þess er talin vera grundvallaratriði fyrir virkni þess gegn malaríu, en hún eyðileggur himnukerfi sníkjudýranna með sindurefnum (fríum radikólum), þ.á m.:

- Hömlun á *falciparum* kalsíum ATPasa í frymisfléttu.
- Truflun á rafeindaflutningi í hvatberum.
- Truflun á flutningspróteinum sníkjudýranna.
- Truflun á starfsemi hvatbera sníkjudýranna.

Verkunarháttur píperakíns er ekki nákvæmlega þekktur en líklegt er að hann endurspegli verkunarhátt klórókíns sem er byggingarlega nátengd hliðstæða. Klórókín binst eitruðum hemhópi (hluta úr blóðrauða sjúklings) í malaríusníkjudyriinu og kemur þannig í veg fyrir afeitrun hans með fjölliðun.

Píperakín er biskínólín en sá flokkur kínólína hefur sýnt góða virkni gegn malaríu af völdum klórókínónæmra *Plasmodium* stofna *in vitro*. Biskínólín sem er byggingarlega umfangsmikið getur verið mikilvægt fyrir virkni gegn klórókínónæmum *Plasmodium* stofnum og getur haft verkun á eftirfarandi hátt:

- Með hömlun á flutningssameindum sem flytja klórókín út úr fæðubólu sníkjudýrsins.
- Með hömlun á ferlinu sem meltir hemhópin í fæðubólu sníkjudýrsins.

Greint hefur verið frá ónæmi fyrir píperakíni (þegar það er notað eitt sér).

Verkun og öryggi Eurartesim hefur verið metið í tveimur viðamiklum opnum, slembuðum, klínískum rannsóknum.

Rannsókn DM040010 var gerð hjá asískum sjúklingum, fullorðnum og börnum, með *P. falciparum* malaríu án fylgikvilla. Eurartesim meðferð var borin saman við Artesúnat + Meflókín (AS + MQ). Aðalendapunkturinn var PCR-leiðrétt batatíðni á 63. degi.

Rannsókn DM040011 var gerð hjá afrískum sjúklingum, börnum eingöngu, með *P. falciparum* malaríu án fylgikvilla. Eurartesim meðferð var borin saman við Artemeter + Lumefantrín (A + L). Aðalendapunkturinn var PCR-leiðrétt batatíðni á 28. degi.

Niðurstöður fyrir aðalendapunktinn í aðlöguðu hópunum sem ætlunin var að meðhöndla (modified intent to treat (m-ITT)) (skilgreindum sem allir sjúklingar sem fengu að minnsta kosti einn skammt af rannsóknarlyfinu, að undanskildum þeim sjúklingum sem af óþekktum ástæðum var ekki fylgt eftir) voru eftirfarandi:

Rannsókn	PCR-leiðrétt batatíðni (m-ITT)			
	Eurartesim	AS + MQ	A + L	95% tvíhliða öryggismörk á mismuninum milli meðferða (Eurartesim - samanburðarlyfs); p-gildi
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

Í báðum tilvikum staðfestu niðurstöðurnar að Eurartesim væri ekki síðra en samanburðarlyfið. Í báðum rannsóknunum var raunveruleg tíðni meðferðarrests undir 5% virknimörkunum sem Alþjóðaheilbrigðismálastofnunin setur.

PCR-leiðrétt batatíðni í m-ITT hópunum, skilgreind eftir aldri, er sett fram í töflunni hér að neðan fyrir asísku og afrísku rannsóknirnar hvora fyrir sig:

Rannsókn	PCR-leiðrétt batatíðni (m-ITT)			
	Eurartesim	AS + MQ	A + L	95% tvíhliða öryggismörk á mismuninum milli meðferða (Eurartesim - samanburðarlyfs); p-gildi
DM040010 (n=1087)				
≤5 ára	100,0%	100,0%	-	-
>5 til ≤12 ára	98,2%	96,5%	-	(-3,67; 7,09) %; 0,605
>12 til ≤18 ára	97,3%	100,0%	-	(-6,40; 0,99) %; 1,000
>18 til ≤64 ára	96,6%	94,4%	-	(-0,98; 5,30) %; 0,146
DM040011 (n=1524)				
≤1 árs	91,5%	-	98,5%	(-12,66; -1,32) % ⁽¹⁾ ; 0,064
>1 til ≤2 ára	92,6%	-	94,6%	(-6,76; 2,63) %; 0,413
>2 til ≤5 ára	93,0%	-	94,0%	(-4,41; 2,47) %; 0,590

⁽¹⁾ Þessi öryggismörk eru aðfelld vegna þess að ekki var hægt að reikna nákvæmlega út öryggismörk

5.2 Lyfjahlvörf

Lyfjahlvörf artenimóls og píperakíns hafa verið rannsökuð í dýralíkönunum og hjá mismunandi hópum manna (heilbrigðum sjálfboðaliðum, fullorðnum sjúklingum og sjúkum börnum).

Frásög

Artenimól frásogast mjög hratt, T_{max} er um það bil 1-2 klst. bæði eftir stakan skammt og eftir endurtekna skammta. Hjá sjúklingum voru meðalgildi C_{max} (CV%) og AUC_{INF} fyrir artenimól (eftir fyrsta skammt af Eurartesim) 752 (47%) ng/ml og 2.002 (45%) ng/ml*klst., hvort um sig.

Aðgengi artenimóls virðist vera meira hjá malaríusjúklingum en hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum, hugsanlega vegna þess að malaría *per se* hefur áhrif á stöðu artenimóls. Þetta endurspeglar ef til vill malaríutengda skerðingu á lifrarstarfsemi og veldur auknu aðgengi artenimóls (mínkun á áhrifum fyrstu umferðar um lifur) án þess að hafa áhrif á sýnilegan helmingunartíma brotthvarfs, sem takmarkast við frásogshraða. Hjá heilbrigðum karlkyns sjálfboðaliðum sem voru fastandi voru

meðalgildi C_{max} og AUC_{INF} fyrir artenimól á bilinu 180-252 ng/ml og 516-684 ng/ml*klst., í hvoru tilviki fyrir sig.

Altæk útsetning fyrir artenimóli var örlítið lægri eftir síðasta skammt af Eurartesim (allt að 15% lægri en eftir fyrsta skammt). Lyfjahvarfabreytur artenimóls reyndust vera svipaðar hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum af asískum uppruna og hjá hvíta kynstofninum. Altæk útsetning fyrir artenimóli á síðasta degi meðferðar var hærri hjá konum en körlum, en munurinn var innan við 30%.

Hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum jókst útsetning fyrir artenimóli um 43% þegar það var gefið ásamt fituríkri/hitaeiningaríkri máltíð.

Píperakín er mjög fitusækið efnasamband og frásogast hægt. Hjá mönnum er T_{max} píperakíns um það bil 5 klst. bæði eftir staka og endurtekna skammta. Hjá sjúklingum voru meðalgildi (CV%) C_{max} og AUC_{0-24} (eftir fyrsta skammt af Eurartesim) 179 (62%) ng/ml og 1.679 (47%) ng/ml*klst., í hvoru tilviki fyrir sig. Vegna hægs brotthvarfs safnast píperakín upp í plasma eftir endurtekna skammta og er uppsöfnunarstuðull u.þ.b. 3. Lyfjahvarfabreytur píperakíns reyndust vera svipaðar hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum af asískum uppruna og hjá hvíta kynstofninum. Hins vegar var hámarksplasmabéttni píperakíns hærri hjá konum en körlum á síðasta degi Eurtartesim meðferðar, hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum, en munurinn var á bilinu 30 til 50%.

Hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum jókst útsetning fyrir píperakíni um það bil 3-falt þegar það var gefið ásamt fituríkri/hitaeiningaríkri máltíð. Þessum lyfjahvarfafræðilegu áhrifum fylgja aukin áhrif á lengingu QT bils. Þess vegna á að taka Eurartesim inn með vatni og ekki fyrir en 3 klukkustundum eftir síðustu máltíð, og ekki skal neyta matar í 3 klukkustundir eftir hvern skammt (sjá kafla 4.2).

Dreifing

Bæði píperakín og artenimól eru að miklu leyti bundin plasmapróteinum hjá mönnum: Próteinbinding í *in vitro* rannsóknum var 44-93% fyrir artenimól og >99% fyrir píperakín. Ennfremur kom fram *in vitro* og *in vivo* hjá dýrum að píperakín og artenimól hafa tilhneigingu til að safnast upp í rauðum blóðkornum.

Artenimól reyndist hafa lítið dreifingarrúmmál hjá mönnum (0,8 l/kg; CV 35,5%). Lyfjahvarfabreytur fyrir píperakín hjá mönnum sýna að þetta virka efni hefur stórt dreifingarrúmmál (730 l/kg; CV 37,5%).

Umbrot

Artenimól umbrotnar fyrst og fremst yfir í α -artenimól- β -glúkúróníð (α -artenimól-G). Rannsóknir á lifrarfrumum úr mönnum sýndu að artenimól umbrotnaði fyrir tilstilli UDP-glúkúrónósýl-transferasa (UGT1A9 og UGT2B7) yfir í α -artenimól-G án nokkurs umbrots fyrir tilstilli cytókróm P450 ensíma. *In vitro* rannsóknir á milliverkunum við önnur lyf sýndu að artenimól er hemill á CYP1A2 og því er mögulegt að artenimól auki plasmabéttni CYP1A2 hvarfefna (sjá kafla 4.5).

Rannsóknir á umbrotum *in vitro* sýndu að píperakín umbrotnar í lifrarfrumum manna (um það bil 85% píperakíns var til staðar eftir 2 klukkustundir í hitaskáp við 37°C). Píperakín umbrotnaði aðallega fyrir tilstilli CYP3A4 og að minna leyti fyrir tilstilli CYP2C9 og CYP2C19. Í ljós kom að píperakín var hemill á CYP3A4 (einnig háð tíma) og að minna leyti á CYP2C19, en örvaði hins vegar virkni CYP2E1.

Engin áhrif komu fram á umbrot píperakíns í lifrarfrumum úr mönnum þegar píperakín ásamt artenimóli var sett í hitaskáp. Helstu umbrotsefni píperakíns voru afurð karboxýlsýruklofnunar og ein-N-oxuð afurð.

Í rannsóknum hjá mönnum kom í ljós að píperakín er vægur hemill á CYP3A4 ensím en öflugir hemlar á CYP3A4 virkni ollu vægri hömlun á umbrotum píperakíns (sjá kafla 4.5).

Brotthvarf

Helmingunartími brotthvarfs artenimóls er um það bil ein klukkustund. Meðalúthreinsun eftir inntöku, hjá fullorðnum sjúklingum með malaríu, var að meðaltali 1,34 l/klst./kg. Meðalúthreinsun eftir inntöku

var örlítið meiri hjá börnum, en hins vegar var munurinn minniháttar (<20%). Brotthvarf artemímóls verður með umbrotum (aðallega glúkúróníðsam tengingu). Úthreinsun þess reyndist vera örlítið minni hjá konum en körlum, meðal heilbrigðra sjálfboðaliða. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um útskilnað artemímóls hjá mönnum. Hins vegar er greint frá því í birtum greinum að útskilnaður artemísínínafleiða, í formi virks efnis, sé hverfandi í þvagi og saur.

Helmingunartími píperakíns er um það bil 22 dagar hjá fullorðnum sjúklingum og um það bil 20 dagar hjá börnum. Meðalúthreinsun eftir inntöku hjá fullorðnum sjúklingum með malaríu var 2,09 l/klst./kg en 2,43 l/klst./kg hjá börnum. Vegna langs helmingunartíma brotthvarfs safnast píperakín upp eftir endurtekna skammta.

Dýrarannsóknir sýndu að geislamerkt píperakín útskilst með galli, en útskilnaður í þvagi er hverfandi.

Lyfjahvörf hjá sérstökum sjúklingahópum

Engar sértækar lyfjavarfafræðilegar rannsóknir hafa verið gerðar hjá sjúklingum með skerta lifrar- eða nýrnastarfsemi, né heldur hjá öldruðum.

Í rannsókn á lyfjahvörfum hjá börnum kom fram minniháttar munur á lyfjahvörfum artemímóls milli barna og fullorðinna, en það var byggt á mjög takmörkuðum sýnatökum. Meðalúthreinsun (1,45 l/klst./kg) var örlítið hraðari hjá börnum en fullorðnum sjúklingum (1,34 l/klst./kg), en meðaldreifingarrúmmál hjá börnum (0,705 l/kg) var minna en hjá fullorðnum (0,801 l/kg).

Samskonar samanburður sýndi að frásogshraðastuðull og helmingunartími brotthvarfs píperakíns hjá börnum voru að langmestu leyti svipaðir og hjá fullorðnum. Hins vegar var sýnileg úthreinsun hraðari (1,30 samanborið við 1,14 l/klst./kg) og sýnilegt heildardreifingarrúmmál var minna hjá börnum (623 samanborið við 730 l/kg).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Almennar eiturverkanir

Upplýsingar úr birtum greinum varðandi langvinnar eiturverkanir píperakíns hjá hundum og öpum benda til eiturverkana á lifur og vægrar endurkræfrar bælingar á heildarfjölda hvíttra blóðkorna og daufkyrninga.

Mikilvægasta niðurstaðan úr forklínískum rannsóknum á öryggi eftir endurtekna skammta var íferð átrúna í basasækið kyrni í umfrymi, sem er í samræmi við fosfólípíðuppsöfnun og hrörnunarskemmdir í fjölda líffæra og vefja. Þessar aukaverkanir sáust hjá dýrum við skömmun sem er svipuð meðferðarskömmun og skipta hugsanlega máli við klíniska notkun. Ekki er vitað hvort þessar eiturverkanir séu afturkræfar.

Artemímól og píperakín ollu ekki eiturverkunum / litningasundrun í *in vitro* og *in vivo* prófunum.

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á krabbameinsvaldandi áhrifum.

Artemímól veldur fósturvísislátum og vansköpunum hjá rottum og kanínum.

Píperakín olli ekki vansköpunum hjá rottum og kanínum. Í rannsókn á þroska við og eftir got (hluta III) hjá kvenkyns rottum sem fengu 80 mg/kg varð seinkun á goti sem olli dauða nýgotinna unga hjá sumum dýrunum. Hjá þeim kvendýrum þar sem got var eðlilegt var þroski, hegðun og vöxtur lifandi afkvæma eðlilegur eftir útsetningu fyrir lyfinu *in utero* eða með mjólk.

Engar rannsóknir á eiturverkunum á æxlun hafa verið gerðar með lyfjasamsetningunni artemímóli og píperakíni.

Eiturverkanir á miðtaugakerfi

Eiturverkanir af völdum artemísínínafleiða eru hugsanlegar hjá mönnum og dýrum, en það fer að verulegu leyti eftir skömmum, íkomuleið og mismunandi gerðum artemímól forlyfja. Hjá mönnum eru

hugsanlegar eiturverkanir af völdum artenimóls til inntöku taldar mjög ólíklegar vegna þess hve úthreinsun artenimóls er hröð og því hve útsetning fyrir lyfinu er stutt (þriggja daga meðferð hjá malaríusjúklingum). Ekkert benti til skemmda af völdum artenimóls í sértæku kjörnunum í rottum og hundum, jafnvel þótt gefnir væru banvænir skammtar.

Eiturverkanir á hjarta- og æðakerfi

Áhrif á blóðþrýsting, hjartsláttartíðni og lengd QRS bylgjunnar komu fram af stórum skömmtum af píperakíni. Mikilvægustu hugsanlegu áhrifin á hjarta voru í tengslum við rafleiðni í hjarta.

Í hERG prófi var IC_{50} 0,15 μ mól fyrir píperakín og 7,7 μ mól fyrir artenimól. Samsetning artenimóls og píperakíns veldur ekki meiri hERG hömlun en efnasamböndin hvort fyrir sig.

Ljóseiturhrif

Engin ljóseiturhrif eru af artenimóli þar sem það hefur enga upptöku á bilinu 290-700 nm.

Hámarksupptaka píperakíns er við 352 nm. Þar sem píperakín er til staðar í húðinni (um 9% hjá litlausum rottum en aðeins 3% hjá lituðum rottum) komu fram smávægileg viðbrögð vegna ljóseiturhrifa (þroti og roði) í húðinni 24 klukkustundum eftir meðferð til inntöku, hjá músum sem voru útsettar fyrir útfjólublárra geislun.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Forhleypt sterkja,
dextrín,
hýprómellósi (E464),
natríumkroskarmellósi,
magnesiumsterat (E572).

Filmuhúð

Hýprómellósi (E464),
títantvíoxíð (E171),
makrógól 400.

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

2 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 30°C.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi og raka.

6.5 Gerð íláts og innihald

Eurartesim töflur eru í PVC/PVDC/álþynnnum sem innihalda 3, 6, 9 eða 12 töflur.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Alfasigma S.p.A
Viale Sarca, n. 223
20126 Milan
Ítalía

Sími: +39 06 91394414
Bréfasími: +39 06 91394032
Netfang: mirella.franci@alfasigma.com

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 27. október 2011
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 09. september 2016

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar (www.lyfjastofnun.is).

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskytt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

Ef skil á samantekt um öryggi lyfsins og uppfærsla á áætlun um áhættustjórnun er áætluð á svipuðum tíma má skila þeim saman.

- **Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

Markaðsleyfishafi skal tryggja að allir læknar sem búast má við að ávísi eða noti Eurartesim fái fræðsluefni ætlað heilbrigðisstarfsfólki sem inniheldur eftirfarandi:

- Samantekt á eiginleikum lyfs
- Fylgiseðil: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins
- Leiðbeiningabækling fyrir lækna sem tilgreinir frábendingar við notkun lyfsins og felur í sér gátlista yfir þau lyf sem ekki má nota samhliða Eurartesim.

Leiðbeiningabæklingur fyrir lækna skal innihalda eftirfarandi lykilatriði:

- Að Eurartesim hafi tilhneigingu til að lengja QTc bil og geti hugsanlega leitt til lífshættulegrar hjartsláttaróreglu.
- Að matur eykur frásog píperakíns og til að draga út líkum á lengingu á QTc bili skuli ráðleggja sjúklingum að taka töflurnar með vatni á fastandi maga og ekki fyrr en 3 klst. eftir að matar var síðast neytt. Ekki skal neyta matar innan 3 klst. frá því að skammtur er tekinn.

- Að Eurartesim sé ekki ætlað sjúklingum með malaríu sem er skilgreind sem alvarleg samkvæmt skilgreiningu Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar og ekki sjúklingum með sögu um klíniska sjúkdóma sem geta valdið lengingu á QTc bili eða sjúklingum sem taka lyf sem þekkt er að valdi lengingu á QTc bili.
- Ráðleggingar um eftirlit með hjartalínuriti.
- Yfirlit yfir frábendingar við notkun lyfsins og gátlista yfir þau lyf sem ekki má nota samhliða Eurartesim.
- Að möguleg hætta á skaðlegum áhrifum á fóstur sé fyrir hendi og því skuli ekki nota Eurartesim við aðstæður þar sem önnur viðeigandi og virk malaríulyf eru fáanleg.
- Nauðsyn þess að veita sjúklingum upplýsingar og ráðgjöf varðandi alvarlega áhættu í tengslum við meðferð með Eurartesim og viðeigandi varúðarráðstafanir við notkun lyfsins.
- Að ráðleggja skuli sjúklingum að hafa samband við lækinn varðandi aukaverkanir og að læknum/lyfjafræðingum beri að skrá aukaverkanir sem grunur leikur á að séu af völdum Eurartesim, og sérstaklega þær sem tengjast QT lengingu.
- Tilvist og umfang skrár yfir þunganir (The Pregnancy Register) og upplýsingar um hvernig eigi að skrá sjúklinga þar.
- Í aðildarríkjum þar sem skrá yfir aukaverkanir (EU Safety Registry) er aðgengileg, skal fræðsluefni innihalda upplýsingar um skrána og hvernig skrá skuli sjúklinga í hana.
- **Skylda til aðgerða eftir útgáfu markaðsleyfis**

Markaðsleyfishafi skal ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
Til þess að staðfesta öryggi notkunar Eurartesim m.t.t. áhrifa á hjarta, hjá sjúklingum með einkenni malaríu án fylgikvilla, þar með talið áhrif Eurartesim á QTc bil, skal markaðsleyfishafi leggja fram niðurstöður faraldsfræðilegrar rannsóknar á þessu viðfangsefni, samkvæmt rannsóknaráætlun sem samþykkt hefur verið af CHMP.	31. desember 2018

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Eurartesim 160 mg/20 mg filmuhúðaðar töflur
píperakín fjórfosfat/artenimól

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 160 mg af píperakín fjórfosfati (sem fjórfosfat) og 20 mg af artenimóli.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla
3 töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Takið inn að minnsta kosti 3 klst. fyrir eða eftir mat.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi og raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Alfasigma S.p.A.
Viale Sarca, n. 223
20126 Milan
Ítalía

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/716/005 3 filmuhúðaðar töflur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Eurartesim

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC: {númer} [product code]
SN: {númer} [serial number]
NN: {númer} [national reimbursement number or other national number identifying the medicinal product]

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNNA**

1. HEITI LYFS

Eurartesim 160 mg/20 mg töflur
píperakín fjórfosfat/artenimól

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Alfasigma S.p.A

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI ASKJA****1. HEITI LYFS**

Eurartesim 320 mg/40 mg filmuhúðaðar töflur
píperakín fjórfosfat/artenimól

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 320 mg af píperakín fjórfosfati (sem fjórfosfat) og 40 mg af artenimóli.

3. HJÁLPAEFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Filmuhúðuð tafla – 3 töflur
Filmuhúðuð tafla - 6 töflur
Filmuhúðuð tafla - 9 töflur
Filmuhúðuð tafla - 12 töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Takið inn að minnsta kosti 3 klst. fyrir eða eftir mat.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C.
Geymið í uprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi og raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Alfasigma S.p.A.
Viale Sarca, n. 223
20126 Milan
Ítalía

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/716/001 3 filmuhúðaðar töflur
EU/1/11/716/002 6 filmuhúðaðar töflur
EU/1/11/716/003 9 filmuhúðaðar töflur
EU/1/11/716/004 12 filmuhúðaðar töflur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Eurartesim

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC: {númer} [product code]
SN: {númer} [serial number]
NN: {númer} [national reimbursement number or other national number identifying the medicinal product]

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNA**

1. HEITI LYFS

Eurartesim 320 mg/40 mg töflur
píperakín fjórfosfat/artenimól

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Alfasigma S.p.A

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Eurartesim 160 mg/20 mg filmuhúðaðar töflur Píperakín fjórfosfat/artenimól

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Eurartesim og við hverju það er notað
2. Áður en þú eða barnið byrjar að nota Eurartesim
3. Hvernig nota á Eurartesim
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Eurartesim
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Eurartesim og við hverju það er notað

Eurartesim inniheldur virku efnin píperakín fjórfosfat og artenimól. Það er notað til meðferðar við malaríu sem er án fylgikvilla, þegar notkun lyfs til inntöku er viðeigandi.

Malaría er sýking af völdum sníkjudýrs sem nefnist *Plasmodium* og smitast með biti sýktrar moskítófluglu. Mismunandi tegundir eru til af *Plasmodium* sníkjudýrum. Eurartesim drepur sníkjudýr sem nefnist *Plasmodium falciparum*.

Lyfið má gefa fullorðnum, unglíngum, börnum og ungbörnum eldri en 6 mánaða sem eru meira en 5 kílógrömm að þyngd.

2. Áður en þú eða barnið byrjar að nota Eurartesim

Ekki má nota Eurartesim ef þú eða barnið þitt:

- er með ofnæmi fyrir virku efnunum, píperakín fjórfosfati eða artenimóli eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6)
- er með alvarlega malaríusýkingu sem hefur haft áhrif á ýmis líffæri líkamans svo sem heila, lungu eða nýru
- er með hjartasjúkdóm sem hefur áhrif á takt eða hraða hjartsláttarins, eða er með hjartasjúkdóm
- veit til þess að einhver í fjölskyldunni (foreldrar, afi, amma, bræður eða systur) hafi dáíð skyndilega vegna hjartasjúkdóms eða fæðst með hjartasjúkdóm
- hefur orðið fyrir breytingum á magni salta í líkamanum (ójafnvægi blóðsalta)
- tekur önnur lyf sem geta haft áhrif á hjartsláttartakt svo sem:
 - kínídín, dísópyramíð, prókaínamíð, amíódarón, dófetilíð, íbútilíð, hýdrókínídín eða sótalól
 - lyf sem notuð eru við þunglyndi svo sem amitriptylín, flúoxetín og sertralín

- lyf sem notuð eru við geðrænum sjúkdómum svo sem fenótíasið, sertindól, súltópríð, klórprómazín, halóperidól, mesórídazín, pímozíð eða tíórídazín
- lyf við sýkingum. Þetta eru m.a. lyf við bakteríusýkingum (makrólíðar [svo sem erytrómýsín og clarýtrómýsín] og flúrókínólónar [svo sem moxiflozasín og sparflozasín]), eða sveppasýkingum (þ.m.t. flúkónazól og ímídazól) sem og pentamídín (sem notað er við sérstakri gerð lungnabólgu) og sakínavír (til meðferðar við HIV)
- andhistamín til meðferðar við ofnæmi eða bólgu svo sem terfenadín, astemízól og mizolastín
- ákveðin lyf við magavandamálum, svo sem cisapríð, domperidón og dróperidól
- önnur lyf svo sem vinka alkalóíðar og arseník þríoxíð (notuð við ákveðnum gerðum krabbameins), bepridil (notað við hjartaöng), difemaníl (notað við meltingartruflunum), levómetadýl og metadón (notuð við lyfjaávanabindingu) og próbúkól (notað til meðferðar við of miklu magni kólesteróls í blóði).
- hefur nýlega (til dæmis í síðastliðnum mánuði) fengið meðferð við malaríu með tilteknum lyfjum eða hefur tekið tiltekin lyf til að koma í veg fyrir malaríu. Þessi lyf eru m.a.: meflókín, halófantrín, lúmefantrín, klórókín og kínín.

Ef eitthvað af ofangreindu á við um þig eða barnið þitt eða ef þú ert ekki viss skaltu tala við lækinn eða lyfjafræðing áður en þú tekur eða gefur barni Eurartesim.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað ef þú eða barnið:

- er með lifrar- eða nýrnasjúkdóma
- er með malaríusýkingu af völdum annars sníkjudýrs en *Plasmodium falciparum*
- er að taka eða hefur tekið önnur lyf til meðferðar við malaríu (önnur en ofangreind lyf)
- er barnshafandi eða með barn á brjósti (sjá hér að neðan)
- er kvenkyns, ef þú ert öldruð (eldri en 65 ára) eða þú eða barnið kastar upp
- tekur ákveðin önnur lyf sem gætu haft milliverkanir sem hafa áhrif á efnaskipti. Dæmi um það eru talin upp í kaflanum „Notkun annarra lyfja samhliða Eurartesim“.

Ef eitthvað af ofangreindu er óljóst, fáðu þá upplýsingar hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Börn

Lyfið má hvorki gefa ungbörnum yngri en 6 mánaða né börnum sem eru innan við 5 kg að þyngd.

Notkun annarra lyfja samhliða Eurartesim

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Sum lyf geta haft áhrif á verkun Eurartesim og lækningin gæti ákveðið að Eurartesim sé ekki hentugt eða að þörf sé á auknu eftirliti meðan þú eða barnið er að taka lyf sem gæti mögulega valdið milliverkunum. Eftirfarandi eru dæmi um þetta (en einnig er um fjölda annarra lyfja að ræða):

- sum lyf sem notuð eru til meðferðar við of miklu kólesteróli í blóði (svo sem atorvastatín, lovastatín og simvastatín)
- lyf við háum blóðþrýstingi og hjartasjúkdómum (svo sem díltíazem, nífedípín, nítrendípín, verapamíl, felódípín, amlódípín)
- sum lyf sem notuð eru til meðferðar við HIV (andretróveirulyf): próteasahemlar (svo sem amprenavír, atazanavír, indinavír, nelfínavír, rítónavír), bakritahemlar sem ekki eru núkleósíð (svo sem efavírenz og nevírapín)
- sum lyf sem notuð eru til meðferðar við örverusýkingum (svo sem telitrómýsín, rífampisín, dapsón)
- lyf sem notuð eru til að auðvelda fólki að festa svefn: benzodíazepín (svo sem mídazólám, tríazólám, díazepam, alprazólám), zaleplon og zolpídem
- lyf sem notuð eru til að koma í veg fyrir/meðhöndla flog: barbitúröt (svo sem fenóbarbítal), karbamazepín og fenýtóín
- lyf sem gefin eru eftir líffæraígræðslu og við sjálfsofnæmissjúkdómum (svo sem cýclósporín og takrólímus)
- kynhormón, þar með talin þau sem eru í hormónalyfjum til getnaðarvarnar (svo sem gestóden, prógesterón og estradíól), testósterón
- sykursterar (hýdrókortisón og dexmetasón)

- ómeprazol (notað til meðferðar við sjúkdómum sem tengjast of mikilli magasýrumyndun)
- parasetamól (notað við verkjum og hita)
- teófyllín (notað til þess að auka loftflæði um berkjur)
- nefazódón (notað við þunglyndi)
- aprepitant (ógleðistillandi lyf)
- sumar lofttegundir (svo sem enflúran, halótan og ísóflúran) notaðar til svæfinga.

Notkun Eurartesim með mat eða drykk

Eurartesim töflurnar á að taka eingöngu með vatni.

Eurartesim má ekki taka inn með greipaldinsafa vegna mögulegra milliverkana.

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað.

Ekki má nota Eurartesim á meðgöngu ef lækurinn getur gefið þér annað lyf. Ef þú tekur Eurartesim á meðgöngu, vinsamlegast athugaðu að það hefur verið komið á skráningu á notkun lyfsins á meðgöngu til þess að hafa eftirlit með því.

Stöðva á brjóstgjöf meðan á meðferð með þessu lyfi stendur vegna þess að lyfið getur borist til barnsins með brjóstamjólkinni.

Ef þú tekur fólát til þess að koma í veg fyrir meðfædda galla á taugapípu getur þú haldið því áfram á meðan þú tekur Eurartesim.

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyf eru notuð á meðgöngu eða meðan á brjóstgjöf stendur.

Akstur og notkun véla

Akstur og notkun véla er í lagi eftir inntöku Eurartesim þegar þú hefur jafnað þig eftir veikindin.

3. Hvernig nota á Eurartesim

Takið Eurartesim alltaf eins og lækurinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Lyfið á að taka á tóman maga. Líða skulu að minnsta kosti 3 klukkustundir frá því að þú eða barnið hefur borðað þar til þú eða barnið tekur lyfjaskammtinn og ekki má borða í 3 klukkustundir eftir hvern skammt af Eurartesim. Drekkja má vatn hvenær sem er.

Ef erfitt er að kyngja töflunum má mylja þær og hræra út í vatn. Drekkið lausnina strax.

Meðferð með Eurartesim stendur í þrjá daga samfleytt. Takið einn skammt á dag. Skammtinn á að reyna að taka á um það bil sama tíma dags á hverjum degi í þessa þrjá daga.

Stærð skammtsins sem taka skal á hverjum degi fer eftir líkamsþyngd sjúklingsins. Lækurinn á að hafa ávísað viðeigandi skammtastærð fyrir þig eða barnið þitt samkvæmt eftirfarandi:

Líkamsþyngd (kg)	Dagskammtur (mg)	Heildarfjöldi taflna fyrir meðferð
5 til allt að 7	Hálf 160 mg/20 mg tafla á dag	1,5 tafla
7 til allt að 13	Ein 160 mg/20 mg tafla á dag	3 töflur
13 til allt að 24	Ein 320 mg/40 mg tafla á dag	3 töflur
24 til allt að 36	Tvær 320 mg/40 mg töflur á dag	6 töflur
36 til allt að 75	Þrjár 320 mg/40 mg töflur á dag	9 töflur
75 til 100	Fjórar 320 mg/40 mg töflur á dag	12 töflur

Ef þú ert þyngri en 100 kg þá tekurðu skammtinn sem læknirinn hefur ávísað.

Uppköst þegar lyfið er tekið

Ef það gerist innan:

- 30 mínútna frá því að Eurartesim er tekið á að taka heilan skammt að nýju
- 31–60 mínútna frá því að Eurartesim er tekið á að taka hálfan skammt að nýju.

Ef þú eða barnið þitt kastar líka upp skammtinum sem gefinn var að nýju má ekki taka eða gefa barninu annan skammt. Hafðu samband við lækinn án tafar til þess að fá annað lyf við malaríu.

Taka þessa lyfs við endurtekinni malaríusýkingu

- Ef þú eða barnið þitt fær aftur malaríu megið þið fá aðra meðferð með Eurartesim innan árs ef læknirinn telur það viðeigandi meðferð. Þú eða barnið þitt megið ekki fá meðferð oftar en tvisvar á einu ári. Ef þetta gerist, talaðu þá við lækinn. Þú eða barnið þitt ættuð ekki að fá aðra meðferð með Eurartesim innan 2 mánaða frá fyrstu meðferðinni.
- Ef þú eða barnið þitt sýkist oftar en tvisvar á einu ári mun læknirinn ávísa öðru lyfi.

Ef þú eða barnið tekur stærri skammt af Eurartesim en mælt er fyrir um

Ef þú eða barnið þitt tekur stærri skammt en ráðlagt er skaltu tala við lækinn. Læknirinn gæti mælt með sérstöku eftirliti með þér eða barninu vegna þess að skammtar sem eru stærri en ráðlagður skammtur geta haft ótilætluð og alvarleg áhrif á hjartað (sjá einnig kafla 4).

Ef þú eða barnið gleymir að taka Eurartesim

Ef þú eða barnið gleymir að taka annan skammtinn af Eurartesim á réttum tíma, á að taka hann strax og munað er eftir því. Takið svo þriðja (síðasta) skammtinn um 24 tímum eftir að annar skammturinn er tekinn.

Ef þú eða barnið gleymir að taka þriðja (síðasta) skammtinn á réttum tíma, á að taka hann strax og munað er eftir því.

Aldrei skal taka fleiri en einn skammt sama daginn til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka. Hafðu samband við lækinn eða lyfjafræðing ef þú ert ekki viss.

Ef þú eða barnið hættir að taka Eurartesim

Til þess að lyfið hafi fulla verkun átt þú eða barnið þitt að taka töflurnar eins og mælt er fyrir um og ljúka skal allri 3 daga meðferðinni. Ef þú eða barnið getur ekki gert það skaltu hafa samband við lækinn eða lyfjafræðing.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Flestar aukaverkanirnar eru ekki alvarlegar og hverfa yfirleitt innan nokkurra daga eða vikna eftir meðferðina.

Ef þú eða barnið þitt fær útbrot, þrota í andlit, á vörum og tungu eða í koki og á erfitt með að kyngja eða anda geta það verið einkenni um ofnæmisviðbrögð. Hafðu samband við lækinn samstundis eða farðu strax á bráðamóttöku næsta sjúkrahúss og taktu þennan fylgiseðil með þér.

Áhrif á hjarta, svokölluð QT lenging, getur komið fram meðan á meðferð með Eurartesim stendur og í nokkra daga eftir að síðasti skammturinn er tekinn inn. Þetta getur valdið lífshættulegum truflunum á hjartslætti.

Læknirinn mun ef til vill taka hjartalínurit meðan á meðferðinni stendur og eftir að þú eða barnið hefur fengið síðasta skammtinn. Læknirinn mun láta þig vita hvenær hjartalínurit verður tekið.

Ef þú tekur eftir óvenjulegum hjartslætti hjá þér eða barninu eða þú eða barnið hefur einkenni (svo sem hjartsláttarónot eða óreglulegan hjartslátt), skaltu hafa samband við lækinn svo fljótt sem auðið er og áður en taka á næsta skammt.

Aukaverkanir hjá fullorðnum

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

Blóðleysi, höfuðverkur, truflanir á hjartslætti (breytingar á hjartalínuriti eða þú finnur fyrir óeðlilega hröðum hjartslætti eða hjartsláttarónotum), hiti, almennur slappleiki.

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

Inflúensa, öndunarfærasýking, minnkuð matarlyst eða lystarleysi, sundl, krampar (flog), óreglulegur eða hægur hjartsláttur, hósti, uppköst, kviðverkir, niðurgangur, ógleði, lifrabólga eða lifrarstækkun, óeðlilegar niðurstöður lifrarprófa, kláði, verkir í vöðvum eða liðum.

Aukaverkanir hjá börnum

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

Inflúensa, hósti, hiti.

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

Öndunarfærasýking, sýking í eyra, blóðleysi, sumar gerðir blóðkorna (hvíttra blóðkorna og blóðflagna) verða óeðlilegar, minnkuð matarlyst eða lystarleysi, augnsýking, truflanir á hjartslætti (breytingar eins og hjá fullorðnum, breytingar á hjartalínuriti), kviðverkir, uppköst, niðurgangur, bólga í húð, húðsýkingar, útbrot og almennt máttleysi.

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

Óeðlileg rauð blóðkorn, óeðlileg fjölgun blóðflagna, líffærastækkunir (svo sem lifur eða milta), eitlastækkunir, krampar (flog), höfuðverkur, óeðlileg hjartahljóð (sem læknirinn heyrir með hlustunarpípu), blóðnasir, nefrennsli, ógleði, munnbólga, lifrabólga eða lifrarstækkun, gula, óeðlilegar niðurstöður lifrarprófa á blóðprufum, kláði og bólga í húð og liðverkir.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi** sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá **Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Eurartesim

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið við lægri hita en 30°C.

Geymið í uprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi og raka.

Ekki skal nota lyfið ef vart verður við að þynnan hafi opnast.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Eurartesim inniheldur

Virku innihaldsefni eru píperakín fjórfosfat og artenimól.

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 160 mg af píperakín fjórfosfati (sem fjórhýdrat) og 20 mg af artenimóli.

Önnur innihaldsefni eru:

Töflukjarni: forhleypt sterkja, dextrín, hýprómellósi (E464), natríumkroskarmellósi og magnesíumsterat (E572).

Filmuhúð: hýprómellósi, títantvíoxíð (E171), makrógól 400.

Lýsing á útliti Eurartesim og pakkningastærðir

Eurartesim töflur eru hvítar filmuhúðaðar töflur með upphleyptu lettri og deiliskoru í miðju.

Töflurnar sem innihalda 160 mg/20 mg eru merktar með stöfunum „S“ og „T“ á annarri hliðinni og eru í þynnum sem innihalda 3 töflur.

Markaðsleyfishafi

Alfasigma S.p.A.
Viale Sarca, n. 223
20126 Milan
Ítalía

Sími: +39 06 91394414
Bréfasími: +39 06 91394032
Netfang: mirella.franci@alfasigma.com

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

Luxembourg/Luxemburg

Sigma-Tau Pharma Belgium sprl

Tel: +32 (0)2 420 93 16

eurartesim@sigma-tau.be

Nederland

Sigma-Tau BV
Tel: +31 30 6702020
info@sigma-tau.nl

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

Ireland

LogixX Pharma Solutions Ltd
Tel: +44 (0) 1908 363 454
mi@logixxpharma.com

Italy

Alfasigma S.p.A.
Tel: +39.06.91393702
franco.bettella@alfasigma.com

Κύπρος

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

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

Alfasigma S.p.A.

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

Тел/Tel/Tlf/Sími/Puh: +39 06 9139.4414
alfasigmaspa@legalmail.it

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í mánuður ÁÁÁÁ.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar (www.lyfjastofnun.is).

Deutschland

Sigma-Tau Arzneimittel GmbH
Tel: +49 (0) 89 55066750
info@sigma-tau.de

Portugal

Alfa Wassermann – Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 217 226 110
geral@alfawassermann.pt

United Kingdom

LogixX Pharma Solutions Ltd
Tel: +44 (0) 1908 363 454
mi@logixxpharma.com

Ελλάδα

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

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Eurartesim 320 mg/40 mg filmuhúðaðar töflur Píperakín fjórfosfat/artenimól

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafraeðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafraeðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Eurartesim og við hverju það er notað
2. Áður en þú eða barnið byrjar að nota Eurartesim
3. Hvernig nota á Eurartesim
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Eurartesim
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Eurartesim og við hverju það er notað

Eurartesim inniheldur virku efnin píperakín fjórfosfat og artenimól. Það er notað til meðferðar við malaríu sem er án fylgikvilla, þegar notkun lyfs til inntöku er viðeigandi.

Malaría er sýking af völdum sníkjudýrs sem nefnist *Plasmodium* og smitast með biti sýktrar moskítófluglu. Mismunandi tegundir eru til af *Plasmodium* sníkjudýrum. Eurartesim drepur sníkjudýr sem nefnist *Plasmodium falciparum*.

Lyfið má gefa fullorðnum, unglíngum, börnum og ungbörnum eldri en 6 mánaða sem eru meira en 5 kílógrömm að þyngd.

2. Áður en þú eða barnið byrjar að nota Eurartesim

Ekki má nota Eurartesim ef þú eða barnið þitt:

- er með ofnæmi fyrir virku efnunum, píperakín fjórfosfati eða artenimóli eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6)
- er með alvarlega malaríusýkingu sem hefur haft áhrif á ýmis líffæri líkamans svo sem heila, lungu eða nýru
- er með hjartasjúkdóm sem hefur áhrif á takt eða hraða hjartsláttarins, eða er með hjartasjúkdóm veit til þess að einhver í fjölskyldunni (foreldrar, afi, amma, bræður eða systur) hafi dáíð skyndilega vegna hjartasjúkdóms eða fæðst með hjartasjúkdóm
- hefur orðið fyrir breytingum á magni salta í líkamanum (ójafnvægi blóðsalta)
- tekur önnur lyf sem geta haft áhrif á hjartsláttartakt svo sem:
 - kínidín, dísópyramíð, prókainamíð, amíódarón, dófetilíð, íbútilíð, hýdrókínidín eða sótalól
 - lyf sem notuð eru við þunglyndi svo sem amitriptylín, flúoxetín og sertralín

- lyf sem notuð eru við geðrænum sjúkdómum svo sem fenótíasið, sertindól, súltópríð, klórprómazín, halóperidól, mesórídazín, pímozíð eða tíórídazín
- lyf við sýkingum. Þetta eru m.a. lyf við bakteríusýkingum (makrólíðar [svo sem erytrómýsín og clarýtrómýsín] og flúrókínólónar [svo sem moxiflozasín og sparflozasín]), eða sveppasýkingum (þ.m.t. flúkónazól og ímídazól) sem og pentamídín (sem notað er við sérstakri gerð lungnabólgu) og sakínavír (til meðferðar við HIV)
- andhistamín til meðferðar við ofnæmi eða bólgu svo sem terfenadín, astemízól og mizolastín
- ákveðin lyf við magavandamálum, svo sem cisapríð, domperidón og dróperidól
- önnur lyf svo sem vinka alkalóíðar og arseník þríoxíð (notuð við ákveðnum gerðum krabbameins), bepridil (notað við hjartaöng), difemaníl (notað við meltingartruflunum), levómetadýl og metadón (notuð við lyfjaávanabindingu) og próbúkól (notað til meðferðar við of miklu magni kólesteróls í blóði).
- hefur nýlega (til dæmis í síðastliðnum mánuði) fengið meðferð við malaríu með tilteknum lyfjum eða hefur tekið tiltekin lyf til að koma í veg fyrir malaríu. Þessi lyf eru m.a.: meflókín, halófantrín, lúmeфанtrín, klórókín og kínín.

Ef eitthvað af ofangreindu á við um þig eða barnið þitt eða ef þú ert ekki viss skaltu tala við lækinn eða lyfjafræðing áður en þú tekur eða gefur barni Eurartesim.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað ef þú eða barnið:

- er með lifrar- eða nýrnasjúkdóma
- er með malaríusýkingu af völdum annars sníkjudýrs en *Plasmodium falciparum*
- er að taka eða hefur tekið önnur lyf til meðferðar við malaríu (önnur en ofangreind lyf)
- er barnshafandi eða með barn á brjósti (sjá hér að neðan)
- er kvenkyns, ef þú ert öldruð (eldri en 65 ára) eða þú eða barnið kastar upp
- tekur ákveðin önnur lyf sem gætu haft milliverkanir sem hafa áhrif á efnaskipti. Dæmi um það eru talin upp í kaflanum „Notkun annarra lyfja samhliða Eurartesim“.

Ef eitthvað af ofangreindu er óljóst, fáðu þá upplýsingar hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Börn

Lyfið má hvorki gefa ungbörnum yngri en 6 mánaða né börnum sem eru innan við 5 kg að þyngd.

Notkun annarra lyfja samhliða Eurartesim

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Sum lyf geta haft áhrif á verkun Eurartesim og lækningin gæti ákveðið að Eurartesim sé ekki hentugt eða að þörf sé á auknu eftirliti meðan þú eða barnið er að taka lyf sem gæti mögulega valdið milliverkunum. Eftirfarandi eru dæmi um þetta (en einnig er um fjölda annarra lyfja að ræða):

- sum lyf sem notuð eru til meðferðar við of miklu kólesteróli í blóði (svo sem atorvastatín, lovastatín og simvastatín)
- lyf við háum blóðþrýstingi og hjartasjúkdómum (svo sem díltíazem, nífedípín, nítrendípín, verapamíl, felódípín, amlódípín)
- sum lyf sem notuð eru til meðferðar við HIV (andretróveirulyf): próteasahemlar (svo sem amprenavír, atazanavír, indinavír, nelfínavír, rítónavír), bakritahemlar sem ekki eru núkleósíð (svo sem efavírenz og nevírapín)
- sum lyf sem notuð eru til meðferðar við örverusýkingum (svo sem telitrómýsín, rífampisín, dapsón)
- lyf sem notuð eru til að auðvelda fólki að festa svefn: benzodíazepín (svo sem mídazolám, tríazolám, díazepam, alprazolám), zaleplon og zolpídem
- lyf sem notuð eru til að koma í veg fyrir/meðhöndla flog: barbitúröt (svo sem fenóbarbítal), karbamazepín og fenýtóín
- lyf sem gefin eru eftir líffæraígræðslu og við sjálfsöfnæmissjúkdómum (svo sem cýclósporín og takrólímus)
- kynhormón, þar með talin þau sem eru í hormónalyfjum til getnaðarvarnar (svo sem gestóden, prógesterón og estradíól), testósterón
- sykursterar (hýdrókortisón og dexmetasón)

- ómeprazol (notað til meðferðar við sjúkdómum sem tengjast of mikilli magasýrumyndun)
- parasetamól (notað við verkjum og hita)
- teófyllín (notað til þess að auka loftflæði um berkjur)
- nefazódón (notað við þunglyndi)
- aprepitant (ógleðistillandi lyf)
- sumar lofttegundir (svo sem enflúran, halótan og ísóflúran) notaðar til svæfinga.

Notkun Eurartesim með mat eða drykk

Eurartesim töflurnar á að taka eingöngu með vatni.

Eurartesim má ekki taka inn með greipaldinsafa vegna mögulegra milliverkana.

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað.

Ekki má nota Eurartesim á meðgöngu ef lækurinn getur gefið þér annað lyf. Ef þú tekur Eurartesim á meðgöngu, vinsamlegast athugaðu að það hefur verið komið á skráningu á notkun lyfsins á meðgöngu til þess að hafa eftirlit með því.

Stöðva á brjóstgjöf meðan á meðferð með þessu lyfi stendur vegna þess að lyfið getur borist til barnsins með brjóstamjólkinni.

Ef þú tekur fólát til þess að koma í veg fyrir meðfædda galla á taugapípu getur þú haldið því áfram á meðan þú tekur Eurartesim.

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyf eru notuð á meðgöngu eða meðan á brjóstgjöf stendur.

Akstur og notkun véla

Akstur og notkun véla er í lagi eftir inntöku Eurartesim þegar þú hefur jafnað þig eftir veikindin.

3. Hvernig nota á Eurartesim

Takið Eurartesim alltaf eins og lækurinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Lyfið á að taka á tóman maga. Líða skulu að minnsta kosti 3 klukkustundir frá því að þú eða barnið hefur borðað þar til þú eða barnið tekur lyfjaskammtinn og ekki má borða í 3 klukkustundir eftir hvern skammt af Eurartesim. Drekkja má vatn hvenær sem er.

Ef erfitt er að kyngja töflunum má mylja þær og hræra út í vatn. Drekkið lausnina strax.

Meðferð með Eurartesim stendur í þrjá daga samfleytt. Takið einn skammt á dag. Skammtinn á að reyna að taka á um það bil sama tíma dags á hverjum degi í þessa þrjá daga.

Stærð skammtsins sem taka skal á hverjum degi fer eftir **líkamsþyngd** sjúklingsins. Lækurinn á að hafa ávísað viðeigandi skammtastærð fyrir þig eða barnið þitt samkvæmt eftirfarandi:

Líkamsþyngd (kg)	Dagskammtur (mg)	Heildarfjöldi taflna fyrir meðferð
5 til allt að 7	Hálf 160 mg/20 mg tafla á dag	1,5 tafla
7 til allt að 13	Ein 160 mg/20 mg tafla á dag	3 töflur
13 til allt að 24	Ein 320 mg/40 mg tafla á dag	3 töflur
24 til allt að 36	Tvær 320 mg/40 mg töflur á dag	6 töflur
36 til allt að 75	Þrjár 320 mg/40 mg töflur á dag	9 töflur
75 til 100	Fjórar 320 mg/40 mg töflur á dag	12 töflur

Ef þú ert þyngri en 100 kg þá tekurðu skammtinn sem lækurinn hefur ávísað.

Uppköst þegar lyfið er tekið

Ef það gerist innan:

- 30 mínútna frá því að Eurartesim er tekið á að taka heilan skammt að nýju
- 31–60 mínútna frá því að Eurartesim er tekið á að taka hálfan skammt að nýju.

Ef þú eða barnið þitt kastar líka upp skammtinum sem gefinn var að nýju má ekki taka eða gefa barninu annan skammt. Hafðu samband við lækinn án tafar til þess að fá annað lyf við malaríu.

Taka þessa lyfs við endurtekinni malaríusýkingu

- Ef þú eða barnið þitt fær aftur malaríu megið þið fá aðra meðferð með Eurartesim innan árs ef lækurinn telur það viðeigandi meðferð. Þú eða barnið þitt megið ekki fá meðferð oftar en tvisvar á einu ári. Ef þetta gerist, talaðu þá við lækinn. Þú eða barnið þitt ættuð ekki að fá aðra meðferð með Eurartesim innan 2 mánaða frá fyrstu meðferðinni.
- Ef þú eða barnið þitt sýkist oftar en tvisvar á einu ári mun lækurinn ávísa öðru lyfi.

Ef þú eða barnið tekur stærri skammt af Eurartesim en mælt er fyrir um

Ef þú eða barnið þitt tekur stærri skammt en ráðlagt er skaltu tala við lækinn. Lækurinn gæti mælt með sérstöku eftirliti með þér eða barninu vegna þess að skammtar sem eru stærri en ráðlagður skammtur geta haft ótilætluð og alvarleg áhrif á hjartað (sjá einnig kafla 4).

Ef þú eða barnið gleymir að taka Eurartesim

Ef þú eða barnið gleymir að taka annan skammtinn af Eurartesim á réttum tíma, á að taka hann strax og munað er eftir því. Takið svo þriðja (síðasta) skammtinn um 24 tímum eftir að annar skammturinn er tekinn.

Ef þú eða barnið gleymir að taka þriðja (síðasta) skammtinn á réttum tíma, á að taka hann strax og munað er eftir því.

Aldrei skal taka fleiri en einn skammt sama daginn til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka. Hafðu samband við lækinn eða lyfjafræðing ef þú ert ekki viss.

Ef þú eða barnið hættir að taka Eurartesim

Til þess að lyfið hafi fulla verkun átt þú eða barnið þitt að taka töflurnar eins og mælt er fyrir um og ljúka skal allri 3 daga meðferðinni. Ef þú eða barnið getur ekki gert það skaltu hafa samband við lækinn eða lyfjafræðing.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Flestar aukaverkanirnar eru ekki alvarlegar og hverfa yfirleitt innan nokkurra daga eða vikna eftir meðferðina.

Ef þú eða barnið þitt fær útbrot, þrota í andlit, á vörum og tungu eða í koki og á erfitt með að kyngja eða anda geta það verið einkenni um ofnæmisviðbrögð. Hafðu samband við lækinn samstundis eða farðu strax á bráðamóttöku næsta sjúkrahúss og taktu þennan fylgiseðil með þér.

Áhrif á hjarta, svokölluð QT lenging, getur komið fram meðan á meðferð með Eurartesim stendur og í nokkra daga eftir að síðasti skammturinn er tekinn inn. Þetta getur valdið lífshættulegum truflunum á hjartslætti.

Læknirinn mun ef til vill taka hjartalínurit meðan á meðferðinni stendur og eftir að þú eða barnið hefur fengið síðasta skammtinn. Læknirinn mun láta þig vita hvenær hjartalínurit verður tekið.

Ef þú tekur eftir óvenjulegum hjartslætti hjá þér eða barninu eða þú eða barnið hefur einkenni (svo sem hjartsláttarónot eða óreglulegan hjartslátt), skaltu hafa samband við lækinn svo fljótt sem auðið er og áður en taka á næsta skammt.

Aukaverkanir hjá fullorðnum

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

Blóðleysi, höfuðverkur, truflanir á hjartslætti (breytingar á hjartalínuriti eða þú finnur fyrir óeðlilega hröðum hjartslætti eða hjartsláttarónotum), hiti, almennur slappleiki.

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

Inflúensa, öndunarfærasýking, minnkuð matarlyst eða lystarleysi, sundl, krampar (flog), óreglulegur eða hægur hjartsláttur, hósti, uppköst, kviðverkir, niðurgangur, ógleði, lifrabólga eða lifrarstækkun, óeðlilegar niðurstöður lifrarprófa, kláði, verkir í vöðvum eða liðum.

Aukaverkanir hjá börnum

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

Inflúensa, hósti, hiti.

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

Öndunarfærasýking, sýking í eyra, blóðleysi, sumar gerðir blóðkorna (hvíttra blóðkorna og blóðflagna) verða óeðlilegar, minnkuð matarlyst eða lystarleysi, augnsýking, truflanir á hjartslætti (breytingar eins og hjá fullorðnum, breytingar á hjartalínuriti), kviðverkir, uppköst, niðurgangur, bólga í húð, húðsýkingar, útbrot og almennt máttleysi.

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

Óeðlileg rauð blóðkorn, óeðlileg fjölgun blóðflagna, líffærastækkunir (svo sem lifur eða milta), eitlastækkunir, krampar (flog), höfuðverkur, óeðlileg hjartahljóð (sem læknirinn heyrir með hlustunarpípu), blóðnasir, nefrennsli, ógleði, munnbólga, lifrabólga eða lifrarstækkun, gula, óeðlilegar niðurstöður lifrarprófa á blóðprufum, kláði og bólga í húð og liðverkir.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi** sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá **Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Eurartesim

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið við lægri hita en 30°C.

Geymið í uprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi og raka.

Ekki skal nota lyfið ef vart verður við að þynnan hafi opnast.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Eurartesim inniheldur

Virku innihaldsefni eru píperakín fjórfosfat og artenimól.

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 320 mg af píperakín fjórfosfati (sem fjórhýdrat) og 40 mg af artenimóli.

Önnur innihaldsefni eru:

Töflukjarni: forhleypt sterkja, dextrín, hýprómellósi (E464), natríumkroskarmellósi og magnesíumsterat (E572).

Filmuhúð: hýprómellósi, títantvíoxíð (E171), makrógól 400.

Lýsing á útliti Eurartesim og pakkningastærðir

Eurartesim töflur eru hvítar filmuhúðaðar töflur með upphleyptu lettri og deiliskoru í miðju.

Töflurnar sem innihalda 320 mg/40 mg eru merktar með tveimur „σ“-stöfum öðrum megin og eru í þynnum sem innhalda 3, 6, 9 eða 12 töflur.

Markaðsleyfishafi

Alfasigma S.p.A.
Viale Sarca, n. 223
20126 Milan
Ítalía

Sími: +39 06 91394414
Bréfasími: +39 06 91394032
Netfang: mirella.franci@alfasigma.com

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

Luxembourg/Luxemburg

Sigma-Tau Pharma Belgium sprl
Tel: +32 (0)2 420 93 16
eurartesim@sigma-tau.be

Nederland

Sigma-Tau BV
Tel: +31 30 6702020
info@sigma-tau.nl

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

Ireland

LogixX Pharma Solutions Ltd
Tel: +44 (0) 1908 363 454
mi@logixxpharma.com

Italy

Alfasigma S.p.A.
Tel: +39.06.91393702
franco.bettella@alfasigma.com

Κύπρος

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

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

Alfasigma S.p.A.

Италия, Olaszország, Itàlie, Italja, Italien, Italia, Itaalia, Włochy, Italiija, Ítalia, taliansko, Itālija
Тел/Tel/Tlf/Sími/Puh: +39 06 9139.4414
alfasigmaspa@legalmail.it

Pessi fylgiseðill var síðast uppfærður í mánuður ÁÁÁÁ.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar (www.lyfjastofnun.is).

Deutschland

Sigma-Tau Arzneimittel GmbH
Tel: +49 (0) 89 55066750
info@sigma-tau.de

Portugal

Alfa Wassermann – Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 217 226 110
geral@alfawassermann.pt

United Kingdom

LogixX Pharma Solutions Ltd
Tel: +44 (0) 1908 363 454
mi@logixxpharma.com

Ελλάδα

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