

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Artesunate Amivas 110 mg pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska med pulver innehåller 110 mg artesunat.

Varje injektionsflaska med spädningsvätska för beredning innehåller 12 ml 0,3 M natriumfosfatbuffert.

Efter beredning innehåller injektionsvätskan, lösning, 10 mg artesunat per ml.

Hjälpämne(n) med känd effekt

Efter beredning innehåller injektionsvätskan, lösning, 13,4 mg natrium per ml.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning.

Pulver: vitt eller nästan vitt, fint kristallint pulver.

Spädningsvätska: klar och färglös lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Artesunate Amivas är avsett för inledande behandling av svår malaria hos vuxna och barn (se avsnitt 4.2 och 5.1).

De officiella riktlinjerna för korrekt användning av antimalariamedel ska beaktas.

4.2 Dosering och administreringsätt

Det rekommenderas att Artesunate Amivas endast används för att behandla patienter med svår malaria efter samråd med läkare med lämplig erfarenhet av att behandla malaria.

Dosering

Inledande behandling av svår malaria med artesunat ska alltid följas av en fullständig behandlingskur med lämplig oral antimalariabehandling.

Vuxna och barn (från födseln till under 18 år)

Rekommenderad dos är 2,4 mg/kg (0,24 ml färdigberedd injektionsvätska, lösning, per kg kroppsvikt) genom intravenös injektion vid 0, 12 och 24 timmar (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Efter minst 24 timmars behandling (3 doser) med Artesunate Amivas kan patienter som inte tolererar oral behandling fortsätta att få intravenös behandling med 2,4 mg/kg en gång var 24:e timme (från 48 timmar efter behandlingens början).

Behandling med Artesunate Amivas ska avbrytas när patienterna kan tolerera oral behandling. Efter att behandlingen med Artesunate Amivas avbrutits ska alla patienter få en fullständig behandlingskur med lämplig oral kombinationsbehandling mot malaria.

Äldre

Ingen dosjustering krävs (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering krävs (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population

Ingen dosjustering rekommenderas baserat på ålder eller vikt (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Administreringssätt

Artesunate Amivas är endast avsett för intravenös administrering. Den färdigberedda lösningen ska ges som en långsam bolusinjektion under 1–2 minuter.

Artesunate Amivas måste beredas med den medföljande vätskan före administrering. På grund av artesunats instabilitet i vattenlösningar måste den färdigberedda lösningen användas inom 1,5 timmar efter beredning. Därför ska den erforderliga artesunatdosen beräknas (dos i mg = patientens vikt i kg x 2,4) och det erforderliga antalet injektionsflaskor med artesunat bestämmas innan artesunatpulvret bereds.

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen, mot något annat antimalariamedel som innehåller artemisinin eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighetsmått

Överkänslighet

Allergiska reaktioner mot intravenöst artesunat, inräknat anafylaxi, har rapporterats. Andra rapporterade allergiska reaktioner är urtikaria, hudutslag och klåda (se avsnitt 4.8).

Fördröjd hemolys efter artesunat

Fördröjd hemolys efter artesunat (Post-Artesunate Delayed Haemolysis, PADH) kännetecknas av minskat hemoglobin med laboratoriefynd av hemolys (t.ex. minskat haptoglobin och ökat laktatdehydrogenas) med debut minst 7 dagar och ibland flera veckor efter inledd artesunatbehandling. PADH rapporteras vara mycket vanligt efter framgångsrik behandling av svår malaria som började med intravenöst artesunat hos återvändande resenärer. Risken för PADH kan vara störst hos patienter med hyperparasitemi och hos yngre barn. Patienter bör övervakas avseende tecken på hemolytisk anemi under 4 veckor efter inledd artesunatbehandling. Spontan återhämtning från PADH sker vanligen inom några veckor. Vissa patienter behöver transfusion. Se avsnitt 4.8.

Retikulocytopeni

Artemisininerna har uppvisat direkt hämmande effekter på humana erytroida prekursorer *in vitro* och hämning av benmärgssvaren (särskilt röda blodcellsprekursorer) i djurmodeller. Både prekliniska djurdata och humandata från kliniska prövningar tyder på att reversibel retikulocytopeni är åtminstone vanligt förekommande i samband med behandling med intravenöst artesunat (se avsnitt 4.8). Retikulocytantalet återhämtar sig efter avslutad behandling.

Malaria på grund av *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae* eller *Plasmodium ovale*

Artesunate Amivas har inte utvärderats vid behandling av svår malaria orsakad av *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae* eller *Plasmodium ovale*. Enligt de tillgängliga uppgifterna är det effektivt mot alla arter av *Plasmodium* (se avsnitt 5.1). Det behandlar inte de hypnozoita leverstadieformerna av *Plasmodium* och förhindrar därför inte återfall av malaria på grund av *Plasmodium vivax* eller *Plasmodium ovale*. Patienter som initialt behandlas med artesunat för svår malaria på grund av *P. vivax* eller *P. ovale* bör få ett antimalariamedel som är verksamt mot de hypnozoita leverstadieformerna av *Plasmodium*.

Spädbarn yngre än 6 månader

Det finns inte tillräckligt med kliniska uppgifter för att fastställa Artesunate Amivas säkerhet och effekt hos spädbarn under 6 månaders ålder. Farmakokinetiska modeller och simuleringar visar att exponeringen av dihydroartemisinin (DHA) i plasma efter 2,4 mg/kg intravenöst artesunat hos spädbarn under 6 månaders ålder sannolikt är högre än hos äldre spädbarn och barn (se avsnitt 5.2).

Äldre

Det finns inte tillräckligt med kliniska uppgifter för att fastställa säkerheten och effekten av intravenöst artesunat hos patienter från 65 års ålder med svår malaria (se avsnitt 5.2).

Information om hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller 193 mg natrium per rekommenderad enkeldos för en vuxen person på 60 kg, vilket motsvarar 9,6 procent av WHO:s rekommenderade dagliga intag av 2 g natrium för vuxna. Eftersom den första och andra dosen rekommenderas med 12 timmars mellanrum på dagar när två doser ges under en 24-timmarsperiod, skulle dosen vara 386 mg natrium per dag, vilket motsvarar 19,2 procent av WHO:s rekommenderade dagliga intag av 2 g natrium för vuxna.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga kliniska studier av läkemedelsinteraktioner har utförts med Artesunate Amivas.

Andra läkemedels effekt på artesunat och/eller dihydroartemisinin (DHA)

Efter intravenös administrering omvandlas artesunat till DHA av esteraser och av CYP2A6. DHA omvandlas till inaktiva glukuronidkonjugat huvudsakligen av UGT1A9.

Samtidig administrering av intravenöst artesunat med starka hämmare av UGT-enzymerna (t.ex. axitinib, vandetanib, imatinib, diklofenak) kan öka plasmaexponeringen för DHA. Samtidig administrering ska om möjligt undvikas.

Samtidig administrering av Artesunate Amivas med UGT-inducerare (t.ex. nevirapin, ritonavir, rifampicin, karbamazepin, fenytoin) kan minska DHA-exponeringen och leda till minskad eller förlorad effekt. Samtidig administrering ska undvikas.

Effekt av artesunat och/eller DHA på andra läkemedel

Begränsade data från in vitro-studier och från kliniska studier av läkemedelsinteraktioner med oralt artesunat och/eller oralt DHA har visat att DHA inducerar CYP3A och hämmar CYP1A2. Försiktighet rekommenderas vid samtidig administrering av intravenöst artesunat med substrat av CYP3A4 eller CYP1A2 som har smala terapeutiska fönster.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns begränsad klinisk erfarenhet av användning av Artesunate Amivas under graviditetens första trimester. En risk för fostret kan inte uteslutas. Djurstudier har visat på reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3). Användning av Artesunate Amivas under första trimestern rekommenderas därför inte, såvida inte nytta för modern är större än risken för fostret.

En måttlig mängd kliniska uppgifter från gravida kvinnor (mellan 300 och 1 000 graviditetsresultat) indikerar ingen missbildningstoxicitet eller foster-/neonatal toxicitet av artesunat när det ges intravenöst under andra och tredje trimestern. Som försiktighetsåtgärd bör användning av Artesunate Amivas undvikas under graviditetens andra eller tredje trimester.

Graviditetsregister

Ett graviditetsregister har upprättats för att övervaka alla graviditeter och deras resultat efter behandling med Artesunate Amivas.

Amning

DHA, en metabolit av artesunat, förekommer i bröstmjölken. Det finns inga data om effekterna av artesunat eller DHA på det ammade spädbarnet eller på mjölkproduktionen. Fördelarna för modern och barnet vid amning bör vägas mot den potentiella risken till följd av spädbarns exponering för DHA genom bröstmjölken.

Fertilitet

Det finns inga data om fertilitet hos människa. Djurstudier har visat på effekter på mäns fortplantningsorgan (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har gjorts av effekten på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienter bör varnas om att inte framföra fordon eller använda maskiner om de känner sig trötta eller upplever yrsel.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Den vanligaste biverkningen som rapporterats i kliniska prövningar har varit anemi. Även om anemi är mycket vanligt hos patienter med svår malaria som resultat av sjukdomen och en effektiv behandling, har anemi som inte varit dosrelaterad även rapporterats hos friska personer i kliniska farmakologiska studier med intravenöst artesunat.

Fördröjd hemolys efter artesunat (Post-Artesunate Delayed Hemolysis, PADH) har rapporterats som mycket vanligt efter effektiv behandling av svår malaria med intravenöst artesunat hos resenärer och barn (se avsnitt 4.4).

Retikulocytopeni som försvinner efter avslutad behandling med intravenöst artesunat är vanligt eller mycket vanligt förekommande (se avsnitt 4.4).

Biverkningslista i tabellform

Biverkningar som anses ha ett åtminstone möjligt samband med artesunat listas nedan efter organsystem, organklass och absolut frekvens. Frekvenserna definieras som mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($1/100$ – $1/10$), mindre vanliga ($1/1000$ – $1/100$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas) (tabell 1).

Tabell 1. Sammanfattning av biverkningar per organsystem och frekvens

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer		Rinit		
Blodet och lymfsystemet	Anemi Minskat antal retikulocyter Fördröjd hemolys efter artesunat (PADH)			
Metabolism och nutrition			Anorexi	
Centrala och perifera nervsystemet		Yrsel, dysgeusi, huvudvärk		
Hjärtat		Bradykardi		
Blodkärl		Hypotoni, flebit	Flushing (värmekänsla i huden)	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Hosta		
Magtarmkanalen		Buksmärta, diarré, kräkningar	Illamående, förstoppning	
Lever och gallvägar		Hyperbilirubinemi Gulsot		

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
Hud och subkutan vävnad			Stevens-Johnsons syndrom, klåda, utslag, urtikaria	
Njurar och urinvägar		Hemoglobinuri Akut njursvikt		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Feber	Trötthet, smärta vid injektionsstället	
Immunsystemet				Anafylaxi
Undersökningar		Förhöjt ALAT Förhöjt ASAT		

4.9 Överdoser

Vid misstänkt överdosering ska symptomatisk och understödjande behandling ges vid behov.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel mot protozoer, artemisinin och derivat, ATC-kod: P01BE03.

Verkningsmekanism

Artesunats verkningsmekanism mot malaria anses allmänt bero på aktivering som innefattar järnmedierad klyvning av endoperoxidbron av DHA för att ge en instabil organiskt fri radikal följt av alkylering, där den fria radikalen binds till malariaproteiner vilket leder till att parasitmembranen förstörs.

In vitro-aktivitet

Tillgängliga in vitro-data visar att artesunats 50-procentiga hämmande koncentrationer (IC₅₀-värden) är i stort sett jämförbara för *P. falciparum* och för övriga arter av *Plasmodium* som orsakar malaria hos människor (*P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae*, *P. knowlesi*).

Artemisininresistens

Minskad känslighet för artesunat och andra artemisininer, som kliniskt yttrar sig som långsammare eliminering av parasiten, är associerad med mutation i *K13*-genen som kodar för parasitens Kelch-propellerprotein Kelch13.

Klinisk effekt

I en öppen multicenterstudie utförd i SEQUAMAT (South East Asian Quinine Artesunate Malaria Trial) i Bangladesh, Indien, Indonesien och Myanmar randomiserades 1 461 patienter (1 259 vuxna och 202 barn < 15 år) med svår falciparum-malaria till inledande intravenös behandling med artesunat eller kinin tills oral medicinering kunde tolereras. Artesunat gavs vid dosen 2,4 mg/kg intravenöst vid 0, 12 och 24 timmar och därefter var 24:e timme. Kinin gavs intravenöst vid dosen 20 mg/kg under 4 timmar, följt av 10 mg/kg tre gånger dagligen under 2–8 timmar. Dödligheten i ITT-populationen (Intention To Treat) var 14,7 procent (107 av 730) i artesunatgruppen jämfört med 22,4 procent (164 av 731) i kiningruppen, en minskning av dödsfallsrisken justerad efter studieplats med 40 procent (95-procentigt KI: 21 procent, 55 procent; $p=0,0002$). Dödligheten för patienter med svår malaria i artesunatgruppen var 19,8 procent (101 av 509) jämfört med 28,1 procent (152 av 541), en minskning av dödsfallsrisken justerad efter studieplats med 35 procent (95-procentigt KI: 13 procent, 52 procent; $p=0,003$).

AQUAMAT (African Quinine Artesunate Malaria Trial) var en öppen multicenter-prövning i vilken afrikanska barn < 15 år ($n=5425$) med svår falciparum-malaria randomiserades till parenteralt artesunat eller parenteralt kinin vid samma dos som i SEQUAMAT. Dödligheten i ITT-populationen var 8,5 procent (230 av 2 712) i artesunatgruppen jämfört med 10,9 procent (297 av 2 713) i kiningruppen, en minskning av dödsfallsrisken justerad efter studieplats med 25 procent (95-procentigt KI: 10 procent, 37 procent; $p=0,0022$). Dödligheten för barn med svår malaria i artesunatgruppen var 9,9 procent (226 av 2 280) jämfört med 12,4 procent (291 av 2 338) i kiningruppen, en minskning av dödsfallsrisken justerad efter studieplats med 23 procent (95-procentigt KI: 7 procent, 36 procent; ($p=0,0055$)).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Farmakokinetiken för artesunat och dihydroartemisinin i plasma efter intravenös administrering av artesunat som bolusinjektion under 1–2 minuter visas i tabell 2.

Tabell 2: Sammanfattning av farmakokinetiska parametrar hos patienter med svår malaria

Parameter	Artesunat	DHA
C_{max} (ng/ml)	1 020–3 260	2 060–3 140
V (l/kg)	1,3	0,75 (medianvärde)
CL (l/kg/h)	3,4	1,1
$t_{1/2}$ (min)	15	80
AUC (ng-h/ml)	727–750	2 017–3 492

Distribution

Artesunat och DHA fördelas i den extracellulära kroppsvätskan. DHA är protein-bundet till cirka 93 procent hos patienter med okomplicerad malariainfektion. Erythrocyter infekterade med plasmodier har rapporterats innehålla mycket höga halter av DHA jämfört med plasmanivåerna (t.ex. 300 gånger högre än de genomsnittliga halterna i plasma).

Metabolism

Artesunat omvandlas till DHA av cytokrom 2A6 och esteraser i blodet. Vid mikrosomala inkubationer av DHA i human lever var DHA-glukuronid den enda metabolit som hittades. I urin från patienter identifierades α -DHA- β -glukuronid (α -DHA-G) och en varierande mängd av tetrahydrofuranisomeren av α -DHA-G. DHA förekom endast i mycket små mängder.

Eliminering

Artesunat elimineras mycket snabbt från blodet (inom några minuter) genom omvandling till DHA. DHA elimineras från blodet inom några timmar efter en intravenös dos, främst genom utsöndring av glukuronider i urinen.

Särskilda populationer

Äldre

Det finns inga farmakokinetiska data tillgängliga efter intravenös tillförsel av artesunat till patienter i åldern 65 år eller äldre med svår malaria (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Nedsatt njurfunktion

Det finns inga farmakokinetiska data för patienter med nedsatt njurfunktion. Kliniska provningsdata från patienter med svår malaria och åtföljande nedsatt njurfunktion vid behandlingens början tyder på att inga dosmodifieringar är nödvändiga.

Nedsatt leverfunktion

Det finns inga farmakokinetiska data för patienter med nedsatt leverfunktion. Kliniska provningsdata från patienter med svår malaria och åtföljande nedsatt leverfunktion vid behandlingens början tyder på att inga dosmodifieringar är nödvändiga.

Pediatrisk population

Det finns begränsade farmakokinetiska data om användningen av intravenöst artesunat hos nyfödda och spädbarn. Fysiologiskt baserad farmakokinetisk modellering och simuleringar ger för handen att plasmaexponeringarna sannolikt är högre hos spädbarn under 6 månaders ålder jämfört med spädbarn äldre än 6 månader (se avsnitt 4.4).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Artesunat var negativt i en *in vitro*-analys av bakteriell omvänd mutation, en *in vitro*-analys av kromosomavvikelser i äggstockar från kinesisk hamster och en *in vivo*-analys av mikronukleustester av benmärg hos möss. Inga karcinogenicitetsstudier har utförts med artesunat.

Följande biverkningar har inte setts hos människa, men har setts i exponeringar nära klinisk exponering och bedöms därför ha möjlig klinisk relevans:

Toxicitet på fortplantningsfunktion och tidiga utvecklingsstadier

Reproduktionsstudier på djur visar att en intravenös engångsadministrering av artesunat till råttor tidigt under dräktigheten resulterar i embryodödighet. Oral administrering av artesunat under organogenesen hos råttor, kaniner och apor inducerar en dosberoende ökning av embryodödighet och fostermisbildningar (inräknat kardiovaskulära missbildningar, hjärnmisbildningar och/eller skelettmisbildningar) vid 0,3–1,6 gånger den kliniska dosen baserat på jämförelser av kroppsyta (BSA). Även om reproduktionsstudier på djur av flera arter har visat på fosterskada efter oral och

intravenös tillförsel av artesunat och andra artemisininläkemedel är den kliniska relevansen av djuruppgifterna osäker.

Enligt studier i litteraturen kan oral tillförsel av artesunat hos hanråttor orsaka en dos- och durationsberoende effekt på bitesticklarna och testicklarna, med reversibla minskningar av produktionen av livsdugliga spermier vid nästintill kliniska doser. Inga sådana effekter noterades hos råttor eller hundar i 28-dagarsstudier enligt god laboratoriepraxis (GLP) som utfördes med intravenösa doser.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Lösningsmedel:

Mononatriumfosfatmonohydrat

Dinatriumfosfatdihydrat

Fosforsyra, koncentrerad (för pH-justering)

Natriumhydroxid (för pH-justering)

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

2 år

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning har påvisats under 1,5 timmar vid 25 °C.

Ur mikrobiologisk synvinkel bör detta läkemedel användas omedelbart, såvida inte metoden för öppning/beredning/spädning utesluter en risk för mikrobiell kontaminering.

Om det inte används omedelbart är användaren ansvarig för förvaringstider och förvaringsförhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Pulvret levereras i en injektionsflaska av typ I-glas med en latexfri bromobutylgummipropp och aluminiumförsegling, innehållande 110 mg artesunat.

Vätskan levereras i en injektionsflaska av typ I-glas med en latexfri bromobutylgummipropp och aluminiumförsegling, innehållande 12 ml steril 0,3 M natriumfosfatbuffert för beredning.

Varje förpackning innehåller 2 eller 4 injektionsflaskor med artesunatpulver och 2 eller 4 injektionsflaskor med natriumfosfatbuffertlösning.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Anvisningar för beredning

Dra upp 11 ml av den medföljande 0,3 M natriumfosfatbufferten med en nål och en spruta och injicera denna i injektionsflaskan med Artesunate Amivas pulver till injektion (den slutliga koncentrationen av artesunat är 10 mg/ml efter beredning). Snurra försiktigt (skaka inte) i upp till 5–6 minuter tills pulvret är helt upplöst och inga synliga partiklar finns kvar.

Bruksanvisningar och anvisningar för destruktion.

Inspektera lösningen visuellt i injektionsflaskan för att säkerställa att inga synliga partiklar finns kvar och att lösningen inte är missfärgad. Administrera inte lösningen om den är missfärgad eller innehåller partiklar.

Injicera den färdigberedda lösningen intravenöst som en långsam bolusdos under 1–2 minuter. Tillför den inte genom kontinuerlig intravenös infusion.

Kassera injektionsflaskan och alla oanvända mängder av läkemedlet efter användning.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Amivas Ireland Ltd
7 Durands Court
Parnell Street
Waterford
Irland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/21/1582/001
EU/1/21/1582/002

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

MIAS Pharma Limited
Suite 2 Stafford House
Strand Road
Portmarnock
Co. Dublin, Irland

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumé, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggörs på webbportalen för europeiska läkemedel.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG (2 X 2 INJEKTIONSFLASKOR) (4 X 4 INJEKTIONSFLASKOR)****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Artesunate Amivas 110 mg pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
artesunat

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje injektionsflaska med pulver innehåller 110 mg artesunat.
Varje injektionsflaska med spädningsvätska för beredning innehåller 12 ml 0,3 M
natriumfosfatbuffert. Efter beredning innehåller injektionsvätskan, lösning, 10 mg artesunat per ml.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: mononatriumfosfatmonohydrat, dinatriumfosfatdihydrat, fosforsyra, koncentrerad
natriumhydroxid, vatten för injektionsvätskor

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

2 injektionsflaskor med artesunatpulver och 2 injektionsflaskor med natriumfosfatbuffert
4 injektionsflaskor med artesunatpulver och 4 injektionsflaskor med natriumfosfatbuffert

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
För intravenös användning.
Bered lösningen före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat.

Den färdigberedda lösningen måste användas inom 1,5 timmar efter beredning.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Amivas Ireland Ltd.
7 Durands Court
Parnell Street
Waterford
Irland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/21/1582/001
EU/1/21/1582/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

LOT

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

ETIKETT PÅ INJEKTIONSFLASKA MED PULVER

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Artesunate Amivas 110 mg pulver till injektionsvätska, lösning
artesunat

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje injektionsflaska med pulver innehåller 110 mg artesunat
Efter beredning innehåller injektionsvätskan, lösning, 10 mg artesunat per ml

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver till injektionsvätska, lösning

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
För intravenös användning.
Bered 11 ml av det medföljande lösningsmedlet före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

Den färdigberedda lösningen måste användas inom 1,5 timmar efter beredning.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Datum och tid för beredning: _ / _ / _

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Amivas Ireland Ltd.
7 Durands Court
Parnell Street
Waterford
Irland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/21/1582/001
EU/1/21/1582/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

LOT

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN
ETIKETT PÅ INJEKTIONSFLASKA MED SPÄDNINGSVÄTSKA

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Artesunate Amivas 110 mg vätska till injektionsvätska, lösning
natriumfosfatbuffert

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje injektionsflaska med spädningsvätska för beredning innehåller 12 ml 0,3 M natriumfosfatbuffert

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: mononatriumfosfat, dinatriumfosfatdihydrat och fosforsyra

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Vätska till injektionsvätska, lösning

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
För beredning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Amivas Ireland Ltd.
7 Durands Court
Parnell Street
Waterford
Irland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/21/1582/001

EU/1/21/1582/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

LOT

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Artesunate Amivas 110 mg pulver och vätska till injektionsvätska, lösning artesunat

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du får detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare eller sjuksköterska.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Artesunate Amivas är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du får Artesunate Amivas
3. Hur du får Artesunate Amivas
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Artesunate Amivas ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Artesunate Amivas är och vad det används för

Artesunate Amivas innehåller den aktiva substansen artesunat. Artesunate Amivas används för att behandla svår malaria hos vuxna och barn.

Efter behandling med Artesunate Amivas kommer din läkare att slutföra din malariabehandling med en behandlingskur mot malaria som kan tas genom munnen.

2. Vad du behöver veta innan du får Artesunate Amivas

Använd inte Artesunate Amivas

- om du är allergisk mot artesunat, mot någon annan antimalariabehandling som innehåller ett artemisinin (t.ex. artemeter eller dihydroartemisinin) eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6),

Varningar och försiktighet

Du kan utveckla anemi, ett minskat antal röda blodkroppar eller andra blodförändringar efter att du behandlats med detta läkemedel. Antalet blodkroppar kan förändras under behandlingen, men återhämtar sig vanligtvis efter att behandlingen av malaria har avslutats. Vissa personer utvecklar dock allvarlig anemi som kan uppträda upp till flera veckor efter avslutad malariabehandling. I de flesta fall går anemin över utan någon specifik behandling. I ett litet antal fall kan anemin vara allvarlig och kräva blodtransfusion. Läkaren kommer att ta regelbundna blodprover och övervaka ditt tillfrisknande i 4 veckor efter att du har avslutat din malariabehandling. Det är viktigt att du kommer till dessa kontroller. Tala med din läkare för mer information.

Andra läkemedel och Artesunate Amivas

Tala om för läkaren om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Detta gäller även receptfria läkemedel.

Vissa läkemedel bör inte tas tillsammans med artesunat eftersom de kan minska dess effekt på malaria. Nedan följer några exempel:

- rifampicin (för behandling av bakterieinfektioner)
- ritonavir, nevirapin (läkemedel mot hiv)
- karbamazepin, fenytoin (för behandling av epilepsi)

Vissa läkemedel kan öka nivåerna av artesunat i blodet och kan öka risken för biverkningar. Nedan följer några exempel:

- diklofenak (för behandling av smärta eller inflammation)
- axitinib, vandetanib och imatinib (används för att behandla vissa cancerformer)

Artesunat kan öka eller minska nivåerna i blodet av vissa andra läkemedel. Din läkare kommer att ge dig råd om hur du tar eventuella läkemedel under artesunatbehandling.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, ska du tala med din läkare innan du får detta läkemedel.

Din läkare kommer att diskutera den potentiella risken med att ta Artesunate Amivas under graviditeten med dig. Användning under graviditetens första trimester rekommenderas inte, såvida inte läkaren kommer fram till att nyttan med behandlingen för dig är större än risken för ditt ofödda barn. I graviditetens senare skede ska du endast ta Artesunate Amivas om din läkare anser att det inte finns några lämpliga alternativa läkemedel.

Om du är eller blir gravid under behandlingen med detta läkemedel kommer läkaren att rapportera din graviditet till tillverkaren, som för ett protokoll över behandlingen för att förstå eventuella effekter som behandlingen kan ha på graviditeten och barnet.

Spår av detta läkemedel kan finnas i bröstmjölken. Det är inte känt om dessa kan påverka barn som ammas. Om du planerar att amma, diskutera med din läkare om huruvida amningens fördelar för dig och ditt barn är större än den potentiella risken.

Körförmåga och användning av maskiner

Du ska inte framföra fordon eller använda maskiner om du känner dig trött eller yr.

Artesunate Amivas innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller 193 mg natrium (huvudingrediens i koksalt/bordssalt) i varje enkeldos. Detta motsvarar något under 10 procent av det högsta rekommenderade dagliga intaget av natrium via kosten för vuxna.

Eftersom den första och andra dosen rekommenderas med 12 timmars mellanrum skulle detta tillföra 386 mg natrium (nästan 20 procent av ditt högsta dagliga intag).

3. Hur du får Artesunate Amivas

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Kontrollera med din läkare om du är osäker.

Du kommer att få detta läkemedel genom en långsam injektion direkt i en ven. Din läkare eller sjuksköterska kommer att injicera detta läkemedel åt dig.

Vilken dos du ska få av läkemedlet beror på din vikt och läkaren eller sjuksköterskan kommer att beräkna rätt mängd för dig. Rekommenderad dos är 2,4 mg per kg kroppsvikt. Dosen per kg är densamma för vuxna och barn i alla åldrar.

Du kommer att få minst tre doser av Artesunate Amivas, där varje dos ges med 12 timmars mellanrum. Om du efter tre doser fortfarande inte kan ta läkemedel genom munnen kommer du att få en dos Artesunate Amivas var 24:e timme (en gång om dagen) tills du kan ta en annan malariabehandling genom munnen.

Det är mycket viktigt att du fullföljer en fullständig behandlingskur mot malaria genom munnen efter att du fått minst tre doser av Artesunate Amivas genom injektion.

Om du har fått för stor mängd av Artesunate Amivas

Eftersom detta läkemedel ska ges på sjukhus är det osannolikt att du kommer att få för stor mängd. Berätta för läkaren om du känner dig orolig. Tecken på överdosering är krampanfall, mörkfärgad avföring, ett blodprov som visar på lågt antal blodkroppar, svaghet, trötthet, feber och illamående. Din läkare hjälper till att behandla dessa symtom om du får för mycket av detta läkemedel.

Om en dos av Artesunate Amivas har glömts

Eftersom detta läkemedel ska ges på sjukhus kommer din läkare eller sjuksköterska att sköta din behandling, varför det är osannolikt att en dos kommer att glömmas. Om en dos blir fördröjd ger läkaren eller sjuksköterskan dosen så tidigt som möjligt och fortsätter att ge framtida doser med 12 eller 24 timmars mellanrum.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Om du upplever någon av följande biverkningar, sök omedelbart medicinsk hjälp:

- svårighet att andas eller svälja, svullnad i ansikte, mun eller svalg. Detta är tecken på att du kan ha fått en allvarlig allergisk reaktion. Frekvensen av mycket allvarliga allergiska reaktioner som leder till medvetandeförlust är inte känd.

Mycket vanliga biverkningar (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

brist på friska röda blodkroppar, vilket kan göra att du känner dig trött och svag (anemi); detta kan uppstå minst 7 dagar eller ibland flera veckor efter behandlingens slut.

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- inflammation i en ven
- förändrad smakupplevelse
- förhöjd kroppstemperatur eller feber
- mycket mörkgul eller rödbrun urin
- nedsatt njurfunktion, inräknat låg urinavgång
- lätthet att få blåmärken eller långsam koagulation av sår
- onormala nivåer av leverenzymmer som upptäcks vid blodprov
- gulfärgning av huden (gulsot)
- diarré
- buksmärta
- kräkningar
- långsam puls
- lågt blodtryck
- hosta
- rinit (täppt och/eller rinnande näsa)
- yrsel eller svaghetskänsla
- huvudvärk

Mindre vanliga (förekommer hos färre än 1 av 100 användare)

- trötthet
- illamående
- förstoppning
- smärta vid injektionsstället
- smärtsamma utbredda utslag med blåsor, särskilt nära munnen, näsan, ögonen och könsorganen, influensaliknande symtom i flera dagar (Stevens-Johnsons syndrom eller SJS)
- aptitlöshet
- hudutslag
- klåda
- svullnad och rodnad i ansiktet
- rodnad (flushing)

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Artesunate Amivas ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten på kartongen efter ”Utg.dat” eller ”EXP”.

Detta läkemedel kräver ingen särskild förvaring.

Den färdigberedda lösningen måste användas inom 1,5 timmar efter beredning.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är artesunat.
- Varje injektionsflaska med pulver innehåller 110 mg artesunat.
- Varje injektionsflaska med spädningsvätska för beredning innehåller 12 ml 0,3 M natriumfosfatbuffert.
- Övriga innehållsämnen i 0,3 M natriumfosfatbuffertlösningen är mononatriumfosfatmonohydrat, dinatriumfosfatdihydrat (se avsnitt 2 ”Artesunate Amivas innehåller natrium”) och fosforsyra, koncentrerad (för pH-justering), natriumhydroxid (för pH-justering) och vatten för injektionsvätskor.

Efter beredning med 11 ml av den medföljande vätskan innehåller injektionsvätskan, lösning, 10 mg artesunat per ml.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Artesunate Amivas 110 mg pulver och vätska till injektionsvätska, lösning.

Pulvret är ett vitt eller nästan vitt, fint kristallint pulver i en injektionsflaska av glas.

Vätskan är en klar, färglös vätska i en injektionsflaska av glas.

Varje förpackning innehåller 2 eller 4 injektionsflaskor med Artesunate Amivas pulver och 2 eller 4 injektionsflaskor med natriumfosfatbuffertlösning.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

Amivas Ireland Ltd, 7 Durands Court, Parnell Street, Waterford, Irland

Tillverkare

MIAS Pharma Limited, Suite 2, Stafford House, Strand Road, Portmarnock, Co. Dublin, Irland

Denna bipacksedel ändrades senast**Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats:

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

<----->

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Beredning och administrering

Den nödvändiga dosen av Artesunate Amivas ska beräknas före beredningen:

Dos mg = patientens vikt i kg x 2,4

Endast det nödvändiga antalet injektionsflaskor med Artesunate Amivas ska beredas vid beredning av dosen. De återstående öppnade injektionsflaskorna kan förvaras i kartongen för användning vid nästa inplanerade dos.

För att bereda, dra upp 11 ml av den medföljande vätskan (0,3 M natriumfosfatbuffert) med en nål och en spruta. Injicera i injektionsflaskan som innehåller artesunatpulvret (den slutliga koncentrationen av artesunat är 10 mg/ml efter beredning). Snurra försiktigt i 5–6 minuter tills pulvret är helt upplöst. Skaka ej.

Inspektera lösningen visuellt i injektionsflaskan för att säkerställa att inga synliga partiklar finns kvar och att lösningen inte är missfärgad. Tillför inte lösningen om den är missfärgad eller innehåller synliga partiklar.

Injicera den färdigberedda läkemedelslösningen intravenöst som en långsam bolusdos under 1–2 minuter. Tillför den inte genom kontinuerlig intravenös infusion.

Rekommenderat doseringsschema är vid 0, 12, 24 och 48 timmar, därefter en gång om dagen ända tills ett alternativt oralt antimalariamedel kan tolereras.

Artesunate Amivas innehåller dessutom 193 mg natrium per rekommenderad enkeldos för en vuxen person på 60 kg, vilket motsvarar 9,6 procent av WHO:s högsta rekommenderade dagliga intag på 2 g natrium för vuxna. Eftersom den första och andra dosen rekommenderas med 12 timmars mellanrum på dagar när två doser ges under en 24-timmarsperiod, skulle dosen vara 386 mg natrium per dag, vilket motsvarar 19,2 procent av WHO:s rekommenderade dagliga intag av 2 g natrium för vuxna.

Förvaring av färdigberedd Artesunate Amivas lösning

Efter beredningen ska Artesunate Amivas lösning tillföras inom 1,5 timmar efter beredningen. Kassera all oanvänd lösning i enlighet med lokala riktlinjer.