

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Artesunate Amivas 110 mg injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo kuiva-ainetta sisältää 110 mg artesunaattia.

Yksi injektiopullo käyttövalmiiksi saattamiseen tarkoitettua liuotinta sisältää 12 ml 0,3 M natriumfosfaattipuskuria.

Käyttövalmiiksi saatettu injektioliuos sisältää 10 mg artesunaattia millilitrassa.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

Käyttövalmiiksi saatettu injektioliuos sisältää 13,4 mg natriumia millilitrassa.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Kuiva-aine: valkoinen tai lähes valkoinen, hienokiteinen jauhe.

Liuotin: kirkas ja väritön liuos.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Artesunate Amivas on tarkoitettu vaikean malarian hoidon aloittamiseen aikuisilla ja lapsilla (ks. kohdat 4.2 ja 5.1).

Sen käytössä on syytä ottaa huomioon malarialääkkeiden asianmukaisesta käytöstä annetut viralliset ohjeet.

4.2 Annostus ja antotapa

Artesunate Amivas -valmistetta suositellaan käytettäväksi vaikeaa malariaa sairastavien potilaiden hoitoon vasta, kun on konsultoitu lääkäriä, jolla on asianmukaista kokemusta malarian hoidosta.

Annostus

Artesunaatilla aloitetun vaikean malarian hoidon jälkeen on aina suoritettava kokonainen hoitajakso asianmukaisella oraalilla malarialääkkeellä.

Aikuiset ja lapset (alle 18-vuotiaat)

Suosittelun annos on 2,4 mg/kg (0,24 ml käyttövalmista injektioliuosta yhtä painokiloa kohti) injektiona laskimoon 0, 12 ja 24 tunnin kohdalla (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Jos potilas ei siedä suun kautta annettavaa lääkitystä, voidaan vähintään 24 tunnin (kolmen annoksen) Artesunate Amivas -hoidon jälkeen jatkaa laskimonsisäistä hoitoa annoksella 2,4 mg/kg kerran 24 tunnissa (48 tunnin kuluttua hoidon aloittamisesta).

Artesunate Amivas -hoito on lopetettava, kun potilas sietää suun kautta annettavaa lääkitystä. Kun Artesunate Amivas -hoito on lopetettu, kaikilla potilailla on toteutettava kokonainen hoitajakso asianmukaisella yhdistelmähoitona suun kautta annettavalla malarialääkityksellä.

Iäkkäät potilaat

Annosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Annoksen muuttamista iän tai painon perusteella ei suositella (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Antotapa

Artesunate Amivas on tarkoitettu vain laskimonsisäiseen käyttöön. Käyttövalmis liuos annetaan hitaana 1–2 minuuttia kestäväenä bolusinjektiona.

Artesunate Amivas on saatettava käyttövalmiiksi pakkauksessa olevalla liuottimella ennen sen antamista.

Koska artesunaatti on epästabiilia vesiliuoksissa, käyttövalmis liuos on käytettävä 1,5 tunnin kuluessa sen valmistamisesta. Siksi on laskettava tarvittava artesunaattiannos (annos milligrammoina = potilaan paino kilogrammoina x 2,4) ja määritettävä tarvittavien artesunaatti-injektiopullojen määrä ennen artesunaattikuiva-aineen käyttövalmiiksi saattamista.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, muille artemisiniinipohjaisille malarialääkkeille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yliherkkyys

Laskimonsisäisesti annetun artesunaatin aiheuttamista allergisista reaktioista, kuten anafylaksiasta, on raportoitu. Muita ilmoitettuja allergisia reaktioita ovat nokkosihottuma, ihottuma ja kutina (ks. kohta 4.8).

Artesunaattihoidon jälkeinen viiveellä ilmaantuva hemolyysi

Artesunaattihoidon jälkeiselle viiveellä ilmaantuvalla hemolyysille (post-artesunate delayed haemolysis, PADH) on tyypillistä pienentynyt hemoglobiinipitoisuus sekä laboratoriolöydöksestä ilmenevä hemolyysi (kuten pienentynyt haptoglobiinipitoisuus ja laktaattidehydrogenaasin kohoaminen), joka alkaa aikaisintaan seitsemän päivän ja joskus vasta useiden viikkojen kuluttua artesunaattihoidon aloittamisesta. PADH:ta on ilmoitettu esiintyvän hyvin yleisesti sen jälkeen, kun matkalta palaavien henkilöiden sairastaman vaikean malarian hoito on aloitettu onnistuneesti

laskimonsisäisesti annettavalla artesunaatilla. PADH:n riski saattaa olla suurimmillaan hyperparasitemiapotilailla ja pienillä lapsilla. Potilaita on tarkkailtava mahdollisen hemolyyttisen anemian varalta neljän viikon ajan artesunaattihoidon aloittamisen jälkeen. Spontaani parantuminen PADH:sta tapahtuu yleensä muutamassa viikossa. Artesunaattihoidon jälkeisen hemolyyttisen anemian tapauksia, jotka ovat vaikeusasteen vuoksi edellyttäneet verensiirtoa, on kuitenkin ilmoitettu. Koska osalla potilaista, joille kehittyy artesunaattihoidon jälkeinen viiveellä ilmaantuva hemolyysi, on näyttöä immuunivälitteisestä hemolyyttisestä anemiasta, suoraa antiglobuliin testiä on harkittava sen määrittämiseksi, onko hoito esim. kortikosteroideilla tarpeen. Ks. kohta 4.8.

Retikulosytopenia

Artemisiniineilla on havaittu olevan välitön estävä vaikutus ihmisen erytroosiin prekursoreihin *in vitro*, ja ne estävät luuydinvaiteita (erityisesti punasoluja muodostavia kantasoluja) eläinmalleissa. Sekä eläimiin liittyvät prekliiniset tiedot että ihmisillä tehdyistä kliinisistä tutkimuksista saadut tiedot viittaavat siihen, että korjautuvaa retikulosytopeniaa esiintyy vähintään yleisesti laskimonsisäisesti annetun artesunaattihoidon yhteydessä (ks. kohta 4.8). Retikulosyyttien määrä palautuu ennalleen hoidon lopettamisen jälkeen.

Plasmodium vivax, *Plasmodium malariae* tai *Plasmodium ovale* -loisen aiheuttama malaria

Artesunate Amivas -valmistetta ei ole arvioitu *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae* tai *Plasmodium ovale* -loisen aiheuttaman vaikean malarian hoidossa. Saatavilla olevat tiedot osoittavat, että valmiste tehoaa kaikkiin *Plasmodium*-lajeihin (ks. kohta 5.1). Sillä ei hoideta *Plasmodiumin* piileviä maksamuotoja (hypnotsoitteja), joten sillä ei ehkäistä *Plasmodium vivax* tai *Plasmodium ovale* -loisen aiheuttaman malarian uusiutumista. Potilaille, jotka saavat aluksi artesunaattia *P. vivax*- tai *P. ovale* -loisen aiheuttaman vaikean malarian hoitoon, on annettava malarialääkettä, joka tehoaa *Plasmodiumin* piileviin maksamuotoihin.

Alle kuuden kuukauden ikäiset imeväiset

Saatavilla ei ole riittävästi kliinisiä tietoja Artesunate Amivasin turvallisuuden ja tehon osoittamiseksi alle kuuden kuukauden ikäisillä imeväisillä. Farmakokineettinen mallinnus ja simuloinnit osoittavat, että kun artesunaattia annetaan laskimonsisäisesti 2,4 mg/kg, dihydroartemisiniinin (DHA:n) plasmaaltistus alle kuuden kuukauden ikäisillä imeväisillä on todennäköisesti suurempi kuin vanhemmilla pikkulapsilla ja lapsilla (ks. kohta 5.2).

Iäkkäät potilaat

Saatavilla ei ole riittävästi kliinisiä tietoja laskimonsisäisesti annettavan artesunaatin turvallisuuden ja tehon osoittamiseksi 65-vuotiailla ja sitä vanhemmilla potilailla, joilla on vaikea malaria (ks. kohta 5.2).

Tiedot apuaineista

Tämä lääkevalmiste sisältää 193 mg natriumia 60 kg:n painoiselle aikuiselle suositeltua kerta-annosta kohti, mikä on 9,6 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille. Kun ensimmäinen ja toinen annos suositellaan annettavaksi 12 tunnin välein päivinä, jolloin kaksi annosta annetaan 24 tunnin aikana, annos olisi 386 mg natriumia päivässä, mikä on 19,2 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Artesunate Amivasilla ei ole tehty kliinisiä tutkimuksia lääkeaineiden yhteisvaikutuksista.

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus artesunaattiin ja/tai dihydroartemisiniiniin (DHA)

Laskimoon annettuna artesunaatti muuntuu DHA:ksi esteraasien ja CYP2A6:n vaikutuksesta. DHA muuntuu epäaktiiviseksi glukuronidikonjugaateiksi lähinnä UGT1A9:n vaikutuksesta.

Laskimonsisäisesti annettavan artesunaatin ja vahvojen UGT-entsyymejä estävien lääkeaineiden (esimerkiksi aksitinibin, vandetanibin, imatinibin, diklofenaakin) samanaikainen käyttö voi lisätä DHA-altistusta plasmassa. Samanaikaista käyttöä on mahdollisuuksien mukaan vältettävä.

Artesunate Amivas -valmisteen ja UGT-entsyymejä indusoivien lääkeaineiden (esim. nevirapiini, ritonaviiri, rifampisiini, karbamatsepiini, fenytoiini) samanaikainen käyttö voi pienentää DHA-altistusta, mikä johtaa tehon heikkenemiseen tai häviämiseen. Samanaikaista käyttöä on vältettävä.

Artesunaatin ja/tai DHA:n vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

In vitro -tutkimuksista sekä suun kautta annettavan artesunaatin ja/tai suun kautta annettavan DHA:n ja muiden lääkevalmisteiden kliinisistä yhteisvaikutustutkimuksista saadun rajallisen tiedon mukaan DHA indusoi CYP3A:ta ja estää CYP1A2:ta. Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä samanaikaisesti laskimoon annettavaa artesunaattia ja CYP3A4:n tai CYP1A2:n substraatteja, joilla on kapea terapeutinen ikkuna.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Artesunate Amivas -valmisteen käytöstä raskauden ensimmäisellä kolmanneksella on vain vähän kliinisiä kokemuksia. Sikiöön kohdistuvaa riskiä ei voida sulkea pois. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Artesunate Amivasin käyttöä raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana ei siksi suositella, ellei äidin saama hyöty ole suurempi kuin sikiöön kohdistuva riski.

Kohtalaisen laajat tiedot (300–1 000 raskaudesta) artesunaatin käytöstä raskaana olevien naisten hoidossa laskimoon annettuna raskauden toisella tai kolmannella kolmanneksella eivät viittaa epämuodostumia aiheuttavaan, fetaaliseen tai neonataaliseen toksisuuteen. Varotoimena on suositeltavaa välttää Artesunate Amivasin käyttöä raskauden toisen tai kolmannen kolmanneksen aikana.

Raskaudenaikaisen käytön rekisteri

On perustettu raskaudenaikaisen käytön rekisteri, jonka avulla seurataan raskauksia ja niiden lopputuloksia Artesunate Amivas -valmistetta saaneilla naisilla.

Imetys

DHA, joka on artesunaatin metaboliitti, erittyy äidinmaitoon. Artesunaatin tai DHA:n vaikutuksista imetettävään lapseen tai maidontuotantoon ei ole saatavilla tietoja. Imetyksestä äidille ja imeväiselle koituvaa hyötyä on punnittava suhteessa mahdolliseen riskiin, joka johtuu imeväisen altistumisesta DHA:lle rintamaidon kautta.

Hedelmällisyys

Vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen ei ole saatavilla tietoja.

Eläinkokeissa on havaittu urosten lisääntymiselimiin kohdistuvia vaikutuksia, mutta eläinkokeissa naarasrotilla ei ole havaittu vaikutuksia hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn ei ole tehty. Potilaita on kehoitettu olemaan ajamatta tai käyttämättä koneita, jos he tuntevat olonsa väsyneeksi tai heitä huimaa.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisin kliinisissä tutkimuksissa ilmoitettu haittavaikutus on anemia. Vaikka anemiaa esiintyy hyvin yleisesti vaikeaa malariaa sairastavilla potilailla sairauden ja tehokkaan hoidon seurauksena, laskimonsisäisesti annettavaa artesunaattia koskevissa kliinisissä farmakologisissa tutkimuksissa raportoitiin myös terveillä henkilöillä anemiaa, joka ei ollut annoksesta riippuvaista.

Artesunaattihoidon jälkeistä viiveellä ilmaantuvaa hemolyysiä (PADH) on raportoitu hyvin yleisesti matkailijoilla ja lapsilla, jotka ovat saaneet tehokasta valtimonsisäisesti annettavaa artesunaattilääkitystä vakavan malarian hoitoon (ks. kohta 4.4).

Retikulosytopeniaa, joka häviää laskimonsisäisen artesunaattihoidon lopettamisen jälkeen, ilmenee yleisesti tai hyvin yleisesti (ks. kohta 4.4).

Taulukko haittavaikutuksista

Haittavaikutukset, joiden katsotaan ainakin mahdollisesti liittyvän artesunaattiin, on lueteltu jäljempänä elinjärjestelmän ja yleisyyden mukaan. Yleisyysluokat ovat: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($1/100-1/10$), melko harvinainen ($1/1000-1/100$) ja tuntematon (esiintymistiheyttä ei voida määrittää) (taulukko 1).

Taulukko 1. Yhteenveto haittavaikutuksista elinjärjestelmän ja yleisyyden mukaan

| Elinjärjestelmät | Hyvin yleinen | Yleinen | Melko harvinainen | Tuntematon |
|-------------------------------|--|---------------------------------------|--------------------------|---|
| Infektiot | | Riniitti | | |
| Veri ja imukudos | Anemia Retikulosyyttien määrän väheneminen Artesunaattihoidon jälkeinen viiveellä ilmaantuva hemolyysi | | | Immuunivälitteinen hemolyyttinen anemia |
| Aineenvaihdunta ja ravitsemus | | | Ruokahaluttomuus | |
| Hermosto | | Huimaus, makuhäiriöt, päänsärky | | |
| Sydän | | Bradykardia | | Pitkä QT -oireyhtymä |

| Elinjärjestelmät | Hyvin yleinen | Yleinen | Melko harvinainen | Tuntematon |
|---|----------------------|--|---|-------------------|
| Verisuonisto | | Hypotensio, laskimotulehdus | Ihon punoitus | |
| Hengityselimet, rintakehä ja välrikarsina | | Yskä | | |
| Ruoansulatuseli- mistö | | Vatsakipu, ripuli, oksentelu | Pahoinvointi, ummetus | |
| Maksa ja sappi | | Veren kohonneet bilirubiiniarvot Keltaisuus | | |
| Iho ja ihonalainen kudos | | | Stevens- Johnsonin oireyhtymä, kutina, ihottuma, nokkosihottuma | |
| Munuaiset ja virtsatiet | | Hemoglobinuria Munuaisten akuutti vajaatoiminta | | |
| Yleisoireet ja antokohdassa todettavat haitat | | Kuume | Väsymys, kipu injektiokohdassa | |
| Immuunijärjestel- mä | | | | Anafylaksia |
| Tutkimukset | | Kohonnut ALAT- arvo Kohonnut ASAT- arvo | | |

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Jos epäillään yliannostusta, on tarvittaessa annettava oireenmukaista hoitoa ja aloitettava tukitoimia.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Alkueläinlääkkeet, artemisiniini ja sen johdannaiset, ATC-koodi: P01BE03.

Vaikutusmekanismi

Malarian hoitoon käytettävän artesunaatin vaikutusmekanismiin arvellaan yleensä perustuvan DHA:n endoperoksidisillan pilkkoutumiseen raudan vaikutuksesta. Tässä yhteydessä syntyy epästabiliileja orgaanisia vapaita radikaaleja, jotka sitoutuvat malariaproteiineihin, mikä johtaa loisen membraanijärjestelmien tuhoutumiseen.

In vitro -vaikutus

Saatavilla olevien in vitro -tietojen mukaan artesunaatin 50 prosentin estävät pitoisuudet (IC₅₀-arvot) ovat yleisesti ottaen vertailukelpoiset *P. falciparum* -loisen ja muiden malariaa ihmisillä aiheuttavien *Plasmodium*-lajien (*P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae*, *P. knowlesi*) osalta.

Artemisiniiniresistenssi

Heikentynyt herkkyys artesunaatille ja muille artemisiniineille ilmenee kliinisesti loisten hitaampana tuhoutumisena. Siihen liittyy mutaatio *K13*-geenissä, joka koodaa loisen Kelch-potkuriproteiinia Kelch13.

Kliininen teho

Bangladeshissa, Intiassa, Indonesiassa ja Myanmarissa tehdyssä SEAQUAMAT-tutkimuksessa (South East Asian Quinine Artesunate Malaria Trial), joka oli avoin monikeskustutkimus, satunnaistettiin 1 461 vaikeaa falciparum-malariaa sairastavaa potilasta (1 259 aikuista ja 202 alle 15-vuotiasta lasta) saamaan aluksi laskimonsisäisesti annettavaa artesunaattia tai kiniiniä, kunnes he pystyivät sietämään suun kautta annettavaa lääkitystä. Artesunaattia annettiin 2,4 mg/kg laskimonsisäisesti 0, 12 ja 24 tunnin kohdalla ja sen jälkeen 24 tunnin välein. Kiniiniä annettiin laskimonsisäisesti 20 mg/kg neljän tunnin aikana, minkä jälkeen päivittäinen annos oli 10 mg/kg 2–8 tunnin aikana. Kuolleisuus hoitoaikeen mukaisessa ryhmässä (intention to treat) oli 14,7 % (107 potilasta 730:stä) artesunaattiryhmässä ja 22,4 % (164 potilasta 731:stä) kiniiniryhmässä. Tutkimuspaikkakunnan mukaan mukautettu kuolemantapausten todennäköisyys pieneni 40 % (95 %:n luottamusväli: 21 %, 55 %; p = 0,0002). Kuolleisuus vaikeaa malariaa sairastaneilla potilailla oli artesunaattiryhmässä 19,8 % (101 potilasta 509:stä) ja kiniiniryhmässä 28,1 % (152 potilasta 541:stä). Tutkimuspaikkakunnan mukaan mukautettu kuolemantapausten todennäköisyys pieneni 35 % (95 %:n luottamusväli: 13 %, 52 %; p = 0,003).

AQUAMAT (African Quinine Artesunate Malaria Trial) oli avoin-monikeskustutkimus, jossa vaikeaa falciparum-malariaa sairastaneet alle 15-vuotiaat afrikkalaiset lapset (n=5 425) satunnaistettiin saamaan parenteraalista artesunaattia tai parenteraalista kiniiniä samalla annoksella kuin SEAQUAMAT-tutkimuksessa. Kuolleisuus hoitoaikeen mukaisessa ryhmässä oli 8,5 % (230 potilasta 2 712:sta) artesunaattiryhmässä ja 10,9 % (297 potilasta 2 713:sta) kiniiniryhmässä. Tutkimuspaikkakunnan mukaan mukautettu kuolemantapausten todennäköisyys pieneni 25 % (95 %:n luottamusväli: 10 %, 37 %; p = 0,0022). Kuolleisuus vaikeaa malariaa sairastaneilla lapsilla artesunaattiryhmässä oli 9,9 % (226 potilasta 2 280:sta) ja kiniiniryhmässä 12,4 % (291 potilasta 2 338:sta). Tutkimuspaikkakunnan mukaan mukautettu kuolemantapausten todennäköisyys pieneni 23 % (95 %:n luottamusväli: 7 %, 36 %; (p = 0,0055).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Artesunaatin ja dihydroartemisiniinin farmakokinetiikka plasmassa on esitetty taulukossa 2 potilailla, joille on annettu artesunaattia laskimoon 1–2 minuuttia kestäväänä bolusinjektiona.

Taulukko 2: Yhteenveto farmakokineettisistä parametreista vaikeaa malariaa sairastavilla potilailla

| Parametri | Artesunaatti | DHA |
|--------------------------|--------------|-----------------|
| C _{max} (ng/ml) | 1 020–3 260 | 2 060–3 140 |
| V (l/kg) | 1,3 | 0,75 (mediaani) |
| CL (L/kg/h) | 3,4 | 1,1 |
| t _{1/2} (min) | 15 | 80 |
| AUC (ng-h/ml) | 727–750 | 2 017–3 492 |

Jakautuminen

Artesunaatti ja DHA jakautuvat kehon solunulkoiseen nestetilaan. DHA sitoutuu noin 93-prosenttisesti proteiineihin potilailla, joilla on komplisoitumaton malariainfektio. Plasmodium-loisilla infektoituneiden punasolujen DHA-pitoisuuden on raportoitu olevan hyvin suuri verrattuna plasman pitoisuuksiin (esim. 300-kertainen verrattuna plasman keskimääräiseen pitoisuuteen).

Biotransformaatio

Artesunaatti muuntuu DHA:ksi sytokromi 2A6:n ja veren esteraasien vaikutuksesta. DHA:n mikrosomaalisessa inkubaatiossa ihmisen maksassa DHA-glukuronidin todettiin olevan ainoa DHA:n metaboliitti. Potilaiden virtsassa todettiin olevan α -DHA- β -glukuronidia (α -DHA-G) ja vaihtelevia määriä α -DHA-G:n tetrahydrofuraani-isomeeriä. Itse DHA:ta todettiin vain hyvin pieniä määriä.

Eliminaatio

Artesunaatti eliminoituu verestä hyvin nopeasti (muutamassa minuutissa) muuntumalla DHA:ksi. DHA eliminoituu verestä muutamassa tunnissa laskimonsisäisen annoksen antamisesta lähinnä virtsaan erittyvien glukuronidien kautta.

Erityispotilasryhmät

Iäkkäät potilaat

Farmakokineettisiä tietoja ei ole saatavilla artesunaattia laskimonsisäisesti saaneista 65-vuotiaista ja sitä vanhemmista vaikeaa malariaa sairastavista potilaista (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Munuaisten vajaatoiminta

Farmakokineettisiä tietoja ei ole saatavilla munuaisten vajaatoimintaa sairastavista potilaista. Kliinisistä tutkimuksista saadut tiedot potilaista, joilla on hoidon alussa vaikea malaria ja siihen liittyvä munuaisten vajaatoiminta, osoittavat, että annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.

Maksan vajaatoiminta

Farmakokineettisiä tietoja ei ole saatavilla maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista. Kliinisistä tutkimuksista saadut tiedot potilaista, joilla on hoidon alussa vaikea malaria ja siihen liittyvä maksan vajaatoiminta, osoittavat, että annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.

Pediatriiset potilaat

Laskimoon annettavan artesunaatin käytöstä vastasyntyneillä ja imeväisillä on vain vähän farmakokineettisiä tietoja. Fysiologiaan perustuvassa farmakokineettisessä mallinnuksessa ja simuloinnissa ennustetaan, että plasma-altistukset ovat todennäköisesti suuremmat alle kuuden kuukauden ikäisillä imeväisillä kuin yli kuuden kuukauden ikäisillä pikkulapsilla (ks. kohta 4.4).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Artesunaatti oli negatiivinen bakteerien käänteismutaatiokokeessa *in vitro*, kiinanhamsterin munasarjan kromosomipoikkeavuuskokeessa *in vitro*, hiiren luuytimen mikrotumatesteissä *in vivo* oraalisesti annosteltuna, ja rotan mikrotumatesteissä *in vivo* laskimoon annettuna. Artesunaatista ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia.

Seuraavia haittavaikutuksia ei ole todettu kliinisissä tutkimuksissa, mutta niitä on todettu koe-eläimillä, jotka ovat saaneet hoitoannoksia vastaavia määriä lääkeainetta. Siksi haitoilla voi olla kliinistä merkitystä.

Lisääntymis- ja kehitystoksisuus

Hedelmällisyyttä ja varhaista alkionkehitystä koskevassa tutkimuksessa artesunaatin i.v. antaminen rotille annoksina, jotka olivat 1–2-kertaisia kliiniseen annokseen verrattuna (perustuu kehon pinta-alan vertailuihin), ei vaikuttanut naaraiden hedelmällisyyteen eikä varhaiseen alkionkehitykseen. Kun artesunaattia annetaan suun kautta organogeneesin aikana rotille, kaniineille ja apinoille, alkiokuolleisuus ja sikiön epämuodostumat (mukaan lukien sydämen ja verisuonten, aivojen ja/tai luuston epämuodostumat) lisääntyvät annoksesta riippuen, kun kliininen annos on 0,3–1,6-kertainen ihmisen vastaavaan annokseen verrattuna kehon pinta-alan perusteella. Vaikka useilla eläinlajeilla tehdyt lisääntymistutkimukset ovat osoittaneet, että suun kautta ja laskimoon annettu artesunaatti ja muut artemisiniinilääkkeet aiheuttavat sikiövaurioita, eläimiä koskevien tietojen kliininen merkitys on epävarma.

Kirjallisuudessa esitetyt tutkimukset osoittavat, että urosrotalla suun kautta annettu artesunaatti voi aiheuttaa annoksesta ja hoidon kestosta riippuen lisäkiveksiin ja kiveksiin kohdistuvia vaikutuksia ja että elinkelpoisten siittiöiden tuotanto vähenee palautuvasti lähes kliinisiä annoksia käytettäessä. Tällaisia vaikutuksia ei havaittu rotilla eikä koirilla hyvän laboratoriokäytännön (GLP) mukaisissa 28 päivää kestäneissä tutkimuksissa, joissa käytettiin laskimonsisäistä annostusta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Liuotin:

Mononatriumfosfaattimonohydraatti

Dinatriumfosfaattidihydraatti

Väkevä fosforihappo (pH:n säätöön)

Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)

Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto-aika

2 vuotta

Kemiallisen ja fysikaalisen stabiiliteetin on osoitettu säilyvän 1,5 tuntia 25 °C:n lämpötilassa. Mikrobiologiselta kannalta valmiste on käytettävä välittömästi, ellei avaamisessa, käyttövalmiiksi saattamisessa ja laimentamisessa käytettävä menetelmä sulje pois mikrobiologisen kontaminaation riskiä.

Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, säilytysajat ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Käyttövalmiiksi saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Kuiva-aine toimitetaan tyyppin I lasista valmistetussa injektiopullossa, jossa on lateksiton kuminen bromobutyylitulppa ja alumiinisineti ja joka sisältää 110 mg artesunaattia.

Liuotin toimitetaan tyyppin I lasista valmistetussa injektiopullossa, jossa on lateksiton kuminen bromobutyylitulppa ja alumiinisineti ja joka sisältää 12 ml steriiliä 0,3 M natriumfosfaattipuskuria käyttövalmiiksi saattamista varten.

Yksi pakkaus sisältää kaksi tai neljä injektiopulloa artesunaattikuiva-ainetta ja kaksi tai neljä injektiopulloa natriumfosfaattipuskuriliuosta.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttövalmiiksi saattamista koskevat ohjeet

Vedä 11 ml pakkauksessa olevaa 0,3 M natriumfosfaattipuskuria neulalla varustettuun ruiskuun ja injisoi injektiopulloon, joka sisältää Artesunate Amivas -injektiokuiva-ainetta (käyttövalmiiksi saatetun artesunaatin lopullinen pitoisuus on 10 mg/ml). Pyörittele pulloa varovasti (älä ravista) 5–6 minuuttia, kunnes kuiva-aine on täysin liuennut eikä näkyviä hiukkasia ole jäljellä.

Käyttö- ja hävittämisohjeet

Tarkista injektiopullossa oleva liuos silmämääräisesti sen varmistamiseksi, ettei siinä ole näkyviä hiukkasia eikä se ole värjäytynyt. Liuosta ei saa antaa, jos sen väri on muuttunut tai siinä on hiukkasia.

Injisoi käyttövalmiiksi saatettu liuos laskimoon hitaana 1–2 minuuttia kestäväenä bolusinjektiona. Ei saa antaa jatkuvana infuusiona laskimoon.

Hävitä injektiopullo ja käyttämättä jäänyt lääkevalmiste käytön jälkeen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Amivas Ireland Ltd
Suite 5, Second Floor
Station House
Railway Square
Waterford
Irlanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/21/1582/001

EU/1/21/1582/002

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivustolla

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

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T)
VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

MIAS Pharma Limited,
Suite 1 Stafford House,
Strand Road,
Portmarnock,
Co. Dublin, Irlanti

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PAKKAUS (2 X 2 INJEKTIOPULLOA) (4 X 4 INJEKTIOPULLOA)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Artesunate Amivas 110 mg injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
artesaatti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo kuiva-ainetta sisältää 110 mg artesaattia.
Yksi injektiopullo liuotinta käyttövalmiiksi saattamista varten sisältää 12 ml 0,3 M
natriumfosfaattipuskuria . Käyttövalmiiksi saatettu injektio-liuos sisältää 10 mg artesaattia
millilitrassa.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: mononatriumfosfaattimonohydraatti, dinatriumfosfaattidihydraatti, fosforihappo, väkevä,
natriumhydroksidi, injektioneesteisiin käytettävä vesi

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Kaksi injektiopulloa artesaattikuiva-ainetta ja kaksi injektiopulloa natriumfosfaattipuskuriliuotinta
Neljä injektiopulloa artesaattikuiva-ainetta ja neljä injektiopulloa natriumfosfaattipuskuriliuotinta

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Laskimoon.
Liuotetaan ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

Käyttövalmiiksi saatettu liuos on käytettävä 1,5 tunnin kuluessa valmistamisesta.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Amivas Ireland Ltd.
Suite 5, Second Floor
Station House
Railway Square
Waterford
Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

ERÄ

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
KUIVA-AINETTA SISÄLTÄVÄN INJEKTIOPULLON ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Artesunate Amivas 110 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten
artesunaatti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo kuiva-ainetta sisältää 110 mg artesunaattia
Käyttövalmiiksi saatettu injektio-liuos sisältää 10 mg artesunaattia millilitrassa

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektiokuiva-aine, liuosta varten

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Laskimoon.
Liuotetaan ennen käyttöä 11 ml:aan mukana olevaa liuotinta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

Käyttövalmis liuos on käytettävä 1,5 tunnin kuluessa valmistamisesta

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Käyttövalmiiksi saattamisen päivämäärä ja kellonaika: _/_/_

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Amivas Ireland Ltd.
Suite 5, Second Floor
Station House
Railway Square
Waterford
Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

ERÄ

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
LIUOTINTA SISÄLTÄVÄN INJEKTIOPULLON ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Artesunate Amivas 110 mg injektio-liuotin, liuosta varten
natriumfosfaattipuskuri

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektio-pullo liuotinta käyttövalmiiksi saattamista varten sisältää 12 ml 0,3 M
natriumfosfaattipuskuria

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: mononatriumfosfaattimonohydraatti, dinatriumfosfaattidihydraatti, fosforihappo, väkevä,
natriumhydroksidi, injektioneesteisiin käytettävä vesi

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektio-liuotin, liuosta varten

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Käytetään liuottamiseen.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Amivas Ireland Ltd.
Suite 5, Second Floor
Station House
Railway Square
Waterford
Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

ERÄ

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA****17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI****18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Artesunate Amivas 110 mg injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten artesunaatti

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin saat tätä lääkettä, sillä se sisältää tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Artesunate Amivas on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin saat Artesunate Amivas -valmistetta
3. Miten Artesunate Amivas -valmistetta annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Artesunate Amivas -valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Artesunate Amivas on ja mihin sitä käytetään

Artesunate Amivasin vaikuttava aine on artesunaatti. Artesunate Amivasia käytetään vaikean malarian hoitoon aikuisilla ja lapsilla.

Artesunate Amivas -hoidon jälkeen lääkäri saattaa malarialääkityksen loppuun suun kautta otettavalla malarialääkkeellä.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin saat Artesunate Amivas -valmistetta

Älä käytä Artesunate Amivas -valmistetta

- jos olet allerginen artesunaatille, jollekin muulle malarialääkkeelle, joka sisältää artemisiniinia (esim. arteemeteri tai dihydroartemisiniini), tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Sinulla voi ilmetä anemiasia, veren punasolujen määrän vähenemistä tai muita veren muutoksia tällä lääkkeellä annetun hoidon jälkeen. Verisolujen määrässä voi ilmetä joitakin muutoksia hoidon aikana, ja ne palautuvat yleensä malarialääkityksen lopettamisen jälkeen. Joillakin potilailla kehittyi kuitenkin vaikea anemia, jota saattaa esiintyä jopa useita viikkoja malarialääkityksen lopettamisen jälkeen. Useimmissa tapauksissa potilaat toipuvat anemiasta ilman erityistä hoitoa. Joissakin harvoissa tapauksissa anemia voi olla niin vakava, että potilaalle on annettava verensiirto. Lääkäri ottaa säännöllisesti verikokeet, joihin voi kuulua suora antiglobuliinikoe, jolla määritetään, onko hoito esim. kortikosteroideilla tarpeen, ja lääkäri seuraa potilaan toipumista neljän viikon ajan malarialääkityksen päättymisen jälkeen. Nämä kontrollikäynnit ovat tärkeitä. Pyydä lääkäriltä lisätietoja.

Muut lääkevalmisteet ja Artesunate Amivas

Kerro lääkärille, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. Tämä koskee myös ilman lääkemääräystä saatavia lääkkeitä.

Joitakin lääkkeitä ei pidä ottaa yhdessä artesunaatin kanssa, koska ne voivat heikentää sen vaikutusta malariaan. Niitä ovat esimerkiksi

- rifampisiini (bakteeri-infektioiden hoitoon)
- ritonaviiri, nevirapiini (HIV-lääke)
- karbamatsepiini, fenytoiini (epilepsian hoitoon)

Jotkin lääkkeet saattavat suurentaa veren artesunaattipitoisuutta ja lisätä haittavaikutusten riskiä. Niitä ovat esimerkiksi

- diklofenaakki (kivun lievitykseen tai tulehduksen hoitoon)
- aksitinibi, vandetanibi ja imatinibi (käytetään tiettyjen syöpien hoitoon)

Artesunaatti saattaa suurentaa tai pienentää joidenkin muiden lääkkeiden pitoisuutta veressä. Lääkäri neuvoo sinua muiden lääkevalmisteiden käytössä artesunaattihoidon aikana.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, keskustele lääkärin kanssa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Lääkäri keskustele kanssasi mahdollisesta riskistä, joka liittyy Artesunate Amivasin käyttöön raskauden aikana. Käyttöä ei suositella raskauden ensimmäisellä kolmanneksella, ellei lääkäri katso, että hoidosta äidille koitua hyöty on suurempi kuin syntymättömälle lapselle aiheutuva riski.

Raskauden myöhemmässä vaiheessa Artesunate Amivasia tulee käyttää vain, jos lääkäri katsoo, ettei sopivia vaihtoehtoisia lääkkeitä ole.

Jos olet raskaana tai tulet raskaaksi tämän lääkkeen käytön aikana, lääkäri ilmoittaa raskaudestasi valmistajalle, joka pitää kirjaa hoidon mahdollisista vaikutuksista raskauteen ja lapseen.

Rintamaidossa voi olla tämän lääkkeen jäämiä. Ei tiedetä, voiko tämä vaikuttaa imetettävään lapseen. Jos suunnittelet imettämistä, kysy lääkäriltä, onko imetyksestä sinulle ja vauvallesi koitua hyöty suurempi kuin mahdollinen riski.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Älä aja tai käytä koneita, jos tunnet olosi väsyneeksi tai jos sinua huimaa.

Artesunate Amivas sisältää natriumia

Yksi kerta-annos tätä lääkettä sisältää 193 mg natriumia (ruokasuolan/pöytäsuolan pääasiallinen ainesosa). Tämä on vähän alle 10 % aikuisen suositellusta päivittäisestä natriumin enimmäissaantimäärästä.

Kun ensimmäinen ja toinen annos suositellaan annettavaksi 12 tunnin välein, saanti on 386 mg natriumia päivässä (lähes 20 % päivittäisestä enimmäissaannista).

3. Miten Artesunate Amivas -valmistetta otetaan

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä, jos olet epävarma.

Tämä lääke annetaan hitaana injektiona suoraan laskimoon. Lääkäri tai sairaanhoitaja antaa tämän lääkkeen injektiona.

Tämän lääkkeen annos määräytyy potilaan painon mukaan, ja lääkäri tai sairaanhoitaja määrittää annettavan annoksen oikean määrän. Suositeltu annos on 2,4 mg painokiloa kohti. Annostus painokiloa kohti on sama aikuisille ja kaikenikäisille lapsille.

Saat vähintään kolme Artesunate Amivas -annosta, joiden antoväli on 12 tuntia. Jos et kolmen annoksen jälkeen edelleenkaan voi ottaa lääkkeitä suun kautta, sinulle annetaan yksi annos Artesunate Amivasia 24 tunnin välein (kerran päivässä), kunnes voit ottaa jotain toista malarialääkettä suun kautta.

On hyvin tärkeää, että saat täydellisen suun kautta otettavan malarialääkityksen sen jälkeen, kun olet saanut vähintään kolme annosta Artesunate Amivasia injektiona.

Jos sinulle annetaan enemmän Artesunate Amivasia kuin pitäisi

Koska tämä lääke annetaan sinulle sairaalassa, on epätodennäköistä, että sitä annettaisiin liikaa. Kerro lääkärille, jos epäilet yliannostusta. Yliannostuksen oireita ovat kouristukset, tumma uloste, verikokeesta näkyvä verisolujen alhainen määrä sekä heikotuksen ja väsymyksen tunne, kuume ja pahoinvointi. Lääkäri auttaa näiden oireiden hoidossa, jos sinulle on annettu liikaa tätä lääkettä.

Jos yksi annos Artesunate Amivas -valmistetta unohtuu

Koska tämä lääke annetaan sinulle sairaalassa, lääkäri tai sairaanhoitaja on vastuussa lääkkeen antamisesta, joten annoksen unohtuminen on epätodennäköistä. Jos annoksen antaminen viivästyy, lääkäri tai sairaanhoitaja antaa tarvittavan annoksen mahdollisimman pian ja jatkaa seuraavien annosten antamista 12 tai 24 tunnin välein.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon, jos sinulla esiintyy mitä tahansa seuraavista haittavaikutuksista:

- hengitys- tai nielemisvaikeudet tai kasvojen, suun tai nielun turvotus. Ne voivat olla vaikean allergisen reaktion oireita. Tajunnan menetykseen johtavien hyvin vakavien allergisten reaktioiden esiintymistiheys ei ole tiedossa.

Hyvin yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla kymmenestä) terveiden punaisten verisolujen vähäisyys, joka voi aiheuttaa väsymyksen ja heikkouden tunnetta (anemiaa); se voi kehittyä aikaisintaan seitsemän päivän tai joskus vasta useiden viikkojen kuluttua hoidon päättymisestä.

Yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla kymmenestä)

- laskimotulehdus
- makuaistin häiriöt
- ruumiinlämmön kohoaminen tai kuume
- hyvin tumman keltainen tai punertavan ruskea virtsa
- munuaisten vajaatoiminta, mukaan lukien virtsanerityksen väheneminen
- mustelmien tulo helposti tai haavojen tai muiden vammojen hidas hyytyminen
- verikokeissa todetut maksaentsyymipitoisuuksien poikkeamat
- ihon keltaisuus (keltatauti)
- ripuli
- vatsakipu
- oksentelu
- sydämen harvalyöntisyys
- matala verenpaine
- yskä
- riniitti (tukkoinen ja/tai vuotava nenä)
- huimauksen tai heikotuksen tunne
- päänsärky

Melko harvinaiset haittavaikutukset (esiintyy harvemmallalla kuin yhdellä potilaalla sadasta)

- väsymys
- pahoinvointi
- ummetus
- kipu injektiokohdassa
- kivulias laaja-alainen ihottuma, joka muodostaa rakkuloita erityisesti suun, nenän, silmien ja sukupuolielinten seutuville ja johon liittyy flunssankaltaisia oireita useiden päivien ajan (Stevens-Johnsonin oireyhtymä (SJS))
- ruokahaluttomuus
- ihottuma
- kutina
- kasvojen turvotus ja punoitus
- ihon punoitus

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

- immuunijärjestelmäsi aiheuttama terveiden punasolujen puutos (immuunivälitteinen hemolyyttinen anemia)
- poikkeava sydämen sähköinen toiminta, joka vaikuttaa sydämen rytmiin (pitkä QT -oireyhtymä)

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Artesunate Amivas -valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa olevassa etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän ("EXP") jälkeen.

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Käyttövalmis liuos on käytettävä 1,5 tunnin kuluessa valmistamisesta.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Artesunate Amivas sisältää

- Vaikuttava aine on artesunaatti.
- Yksi injektiopullo kuiva-ainetta sisältää 110 mg artesunaattia.
- Yksi injektiopullo liuotinta käyttövalmiiksi saattamista varten sisältää 12 ml 0,3 M natriumfosfaattipuskuria.
- Muut aineosat 0,3 M natriumfosfaattipuskuriliuoksessa ovat mononatriumfosfaattimonohydraatti, dinatriumfosfaattidihydraatti (ks. kohta 2 "Artesunate Amivas sisältää natriumia") ja fosforihappo, väkevä (pH:n säätöön), natriumhydroksidi (pH:n säätöön) ja injektioneiteisiin käytettävä vesi.

Injektioliuos, joka on saatettu käyttövalmiiksi 11 ml:lla mukana tulevaa liuotinta, sisältää 10 mg artesunaattia millilitrassa.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Artesunate Amivas 110 mg injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

Kuiva-aine on valkoista tai lähes valkoista, hienokiteistä jauhetta lasisessa injektiopullossa.

Liutotin on kirkasta, väritöntä nestettä lasisessa injektiopullossa.

Yksi pakkaus sisältää kaksi tai neljä injektiopulloa Artesunate Amivas -kuiva-ainetta ja kaksi tai neljä injektiopulloa natriumfosfaattipuskuriliuosta.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

Amivas Ireland Ltd, Suite 5, Second Floor, Station House, Railway Square, Waterford, Irlanti

Valmistaja

MIAS Pharma Limited, Suite 1, Stafford House, Strand Road, Portmarnock, Co. Dublin, Irlanti

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

<----->

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

Valmistelu ja anto

Tarvittava Artesunate Amivas -annos on määritettävä ennen käyttövalmiiksi saattamista:

Annos milligrammoina = potilaan paino (kg) x 2,4

Käyttövalmiiksi saatetaan vain tarvittava määrä Artesunate Amivas -injektiopulloja. Jäljellä olevat avaamattomat injektiopullot voidaan säilyttää pakkauksessa, jolloin ne voidaan käyttää seuraavana vuorossa olevaan annokseen.

Käyttövalmiiksi saattamista varten vedä 11 ml pakkauksessa olevaa liuotinta (0,3 M natriumfosfaattipuskuria) neulalla varustettuun ruiskuun. Injisoi liutotin artesunaattikuiva-ainetta sisältävään injektiopulloon (käyttövalmiiksi saatetun artesunaatin lopullinen pitoisuus on 10 mg/ml). Pyörittele pulloa varovasti 5–6 minuuttia, kunnes kuiva-aine on täysin liuennut. Älä ravista.

Tarkista injektiopullossa oleva liuos silmämääräisesti sen varmistamiseksi, ettei siinä ole näkyviä hiukkasia eikä värimuutoksia. Liuosta ei saa antaa, jos sen väri on muuttunut tai siinä on näkyviä hiukkasia.

Injisoi käyttövalmiiksi saatettu lääkeaineliuos laskimoon hitaana 1–2 minuuttia kestäväenä bolusinjektiona. Ei saa antaa jatkuvana infuusiona laskimoon.

Suosittelut annostusajankohdat ovat 0, 12, 24 ja 48 tunnin kohdalla ja sen jälkeen kerran päivässä, kunnes potilas sietää jotain muuta suun kautta otettavaa malarialääkitystä.

Artesunate Amivas sisältää myös 193 mg natriumia yhtä 60 kg:n painoiselle aikuiselle suositeltua kerta-annosta kohti, mikä on 9,6 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille. Kun ensimmäinen ja toinen annos suositellaan annettavaksi 12 tunnin välein päivinä, jolloin kaksi annosta annetaan 24 tunnin aikana, annos olisi 386 mg natriumia päivässä, mikä on 19,2 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Käyttövalmiin Artesunate Amivas -liuoksen säilyttäminen

Käyttövalmiiksi saatettu Artesunate Amivas -liuos on annettava 1,5 tunnin kuluessa sen valmistamisesta. Käyttämätön liuos on hävitettävä paikallisten ohjeiden mukaisesti.