PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Artezunat Amivas 110 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica praška sadrži 110 mg artezunata.
Jedna bočica otapala za rekonstituciju sadrži 12 ml 0,3 M fosfatnog pufera.
Nakon rekonstitucije, otopina za injekciju sadrži 10 mg artezunata po ml.

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom:
Nakon rekonstitucije, otopina za injekciju sadrži 13,4 mg natrija po ml.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Prašak: bijeli ili gotovo bijeli, fini kristalni prašak.
Otapalo: bistra i bezbojna otopina.

4. KLINIČKI PODATCI

4.1 Terapijske indikacije

Artesunate Amivas je indiciran za početno liječenje teške malarije u odraslih i djece (vidjeti dijelove 4.2 i 5.1).

Potrebno je uzeti u obzir službene smjernice o odgovarajućoj primjeni antimalarika.

4.2 Doziranje i način primjene

Preporučuje se da se lijek Artesunate Amivas primjenjuje za liječenje bolesnika s teškom malarijom tek nakon savjetovanja s liječnikom koji ima odgovarajuće iskustvo u liječenju malarije.

<u>Doziranje</u>

Nakon početnog liječenja teške malarije artezunatom uvijek treba uslijediti puni ciklus liječenja odgovarajućim peroralnim antimalarikom.

Odrasli i djeca (od rođenja do manje od 18 godina)
Preporučena doza je 2,4 mg/kg (0,24 ml rekonstituirane otopine za injekciju po kg tjelesne težine) primijenjena intravenskom injekcijom na 0, 12 i 24 sata (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Nakon najmanje 24 sata (tri doze) liječenja lijekom Artesunate Amivas, bolesnici koji ne podnose peroralnu terapiju mogu nastaviti primati intravensku terapiju u dozi od 2,4 mg/kg jednom svaka 24 sata (počevši 48 sati od početka liječenja).

Liječenje lijekom Artesunate Amivas treba prekinuti kad bolesnici mogu podnijeti peroralnu terapiju. Nakon prestanka uzimanja lijeka Artesunate Amivas svi bolesnici trebaju primiti cijeli ciklus liječenja odgovarajućim režimom peroralne kombinacije antimalarika.

Starije osobe
Nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega
Nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre
Nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija
Ne preporučuje se prilagodba doze na temelju dobi ili težine (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Način primjene

Lijek Artesunate Amivas namijenjen je samo za intravensku primjenu. Rekonstituirana otopina treba se primijeniti kao spora bolus injekcija u trajanju od 1 do 2 minute.

Lijek Artesunate Amivas mora se prije primjene rekonstituirati s priloženim otapalom.
Zbog nestabilnosti artezunata u vodenim otopinama, rekonstituirana otopina mora se upotrijebiti u roku od 1,5 sati od pripreme. Stoga je potrebno izračunati potrebnu dozu artezunata (doza u mg = tjelesna težina bolesnika u kg x 2,4), a broj potrebnih bočica artezunata potrebno je odrediti prije rekonstitucije praška artezunata.

Za upute o rekonstituciji lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar, na bilo koji drugi antimalarik koji sadrži artemizinin ili na neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Preosjetljivost

Zabilježene su alergijske reakcije na intravenski artezunat, uključujući anafilaksiju. Druge prijavljene alergijske reakcije uključuju urtikariju, osip i pruritus (vidjeti dio 4.8).

Odgođena hemoliza nakon primjene artezunata

Odgođenu hemolizu nakon primjene artezunata (engl. *post-artesunate delayed haemolysis*, PADH) karakterizira smanjena vrijednost hemoglobina s laboratorijskim dokazima hemolize (kao što su smanjen haptoglobin i povećana laktat-dehidrogenaza) koji se pojavljuju najmanje 7 dana, a ponekad i nekoliko tjedana, nakon početka liječenja artezunatom. Zabilježeno je da se PADH pojavljuje vrlo često nakon uspješnog liječenja teške malarije koje je započelo intravenskom primjenom artezunata u osoba koje su se vratile s putovanja. Rizik od PADH-a može biti najveći u bolesnika s hiperparazitemijom i u mlađe djece. Bolesnike treba pratiti u razdoblju od četiri tjedna nakon početka liječenja artezunatom radi utvrđivanja dokaza hemolitičke anemije. Do spontanog oporavka od

PADH-a obično dolazi u roku od nekoliko tjedana. Međutim, nakon primjene artesunata zabilježeni su i slučajevi hemolitičke anemije za čije liječenje je bila potrebna transfuzija. Budući da su u podskupini bolesnika s odgođenom hemolizom nakon terapije artezunatom utvrđeni dokazi imunosne hemolitičke anemije, potrebno je razmotriti provedbu direktnog antiglobulinskog testa kako bi se utvrdilo je li potrebna terapija npr. kortikosteroidima. Vidjeti dio 4.8.

Retikulocitopenija

Artemizinini su *in vitro* pokazali izravan inhibitorni učinak na ljudske eritroidne prekursore i inhibiraju odgovor koštane srži (posebno prekursora crvenih krvnih stanica) u životinjskim modelima. Neklinički podatci za životinje i podatci za ljude iz kliničkih ispitivanja upućuju na to da se reverzibilna retikulocitopenija javlja u najmanju ruku često u vezi s liječenjem intravenskim artezunatom (vidjeti dio 4.8). Broj retikulocita oporavi se nakon prestanka liječenja.

Malarija uzrokovana parazitima *Plasmodium vivax, Plasmodium malariae* ili *Plasmodium ovale*

Lijek Artesunate Amivas nije ocijenjen za liječenje teške malarije uzrokovane parazitima *Plasmodium vivax, Plasmodium malariae* ili *Plasmodium ovale*. Dostupni podatci upućuju na to da je lijek učinkovit protiv svih parazita vrste *Plasmodium* (vidjeti dio 5.1). Ne liječi hipnozoitne jetrene oblike parazita *Plasmodium* i stoga neće spriječiti relapse malarije uzrokovane *Plasmodium vivax* ili *Plasmodium ovale*. Bolesnici koji su na početku liječeni artezunatom zbog teške malarije uzrokovane parazitom *P. vivax* ili *P. ovale* trebaju primati antimalarik koji djeluje protiv hipnozoitnih jetrenih oblika parazita *Plasmodium*.

Dojenčad mlađa od 6 mjeseci

Nema dovoljno kliničkih podataka da bi se utvrdila sigurnost i djelotvornost primjene lijeka Artesunate Amivas u dojenčadi mlađe od 6 mjeseci. Farmakokinetičko modeliranje i simulacije upućuju na to da će nakon primjene 2,4 mg/kg intravenskog artezunata razine izloženosti dihidroartemizininu (DHA) u plazmi u dojenčadi mlađe od 6 mjeseci vjerojatno biti veće nego u starije dojenčadi i djece (vidjeti dio 5.2).

Starije osobe

Nema dovoljno kliničkih podataka da bi se utvrdila sigurnost i djelotvornost primjene intravenskog artezunata u bolesnika u dobi od 65 i više godina koji imaju tešku malariju (vidjeti dio 5.2).

Informacije o pomoćnim tvarima

Ovaj lijek sadrži 193 mg natrija po preporučenoj jednoj dozi za odraslu osobu od 60 kg, što odgovara 9,6 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO-a za odraslu osobu. Budući da se preporučuje primjena prve i druge doze u razmaku od 12 sati, u danima kada se daju dvije doze u razdoblju od 24 sata doza natrija iznosila bi 386 mg dnevno, što odgovara 19,2 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO-a za odraslu osobu.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena klinička ispitivanja interakcija lijekova s lijekom Artesunate Amivas.

Učinak drugih lijekova na artezunat i/ili dihidroartemizinin (DHA)

Nakon intravenske primjene artezunat se pretvara u DHA djelovanjem esteraza i enzima CYP2A6. DHA se pretvara u neaktivne konjugate glukuronida prvenstveno djelovanjem enzima UGT1A9.

Istodobna primjena intravenskog artezunata s jakim inhibitorima UGT enzima (npr. aksitinibom, vandetanibom, imatinibom, diklofenakom) može povećati razine izloženosti DHA-u u plazmi. Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu ako je to moguće.

Istodobnom primjenom lijeka Artesunate Amivas s induktorima UGT-a (npr. nevirapinom, ritonavirom, rifampicinom, karbamazepinom, fenitoinom) mogu se smanjiti razine izloženosti DHA-u, što dovodi do smanjenja ili gubitka djelotvornosti. Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu.

Učinak artezunata i/ili DHA-a na druge lijekove

Ograničeni podatci iz *in vitro* ispitivanja i kliničkih ispitivanja interakcija lijekova s peroralnim artezunatom i/ili peroralnim DHA-om pokazali su da DHA inducira CYP3A i inhibira CYP1A2. Savjetuje se oprez pri istodobnoj primjeni intravenskog artezunata sa supstratima enzima CYP3A4 ili CYP1A2 koji imaju uske terapijske raspone.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Kliničko iskustvo s primjenom lijeka Artesunate Amivas u prvom tromjesečju trudnoće je ograničeno. Ne može se isključiti rizik za fetus. U ispitivanjima provedenima na životinjama utvrđena je reproduktivna toksičnost (vidjeti dio 5.3). Stoga se primjena lijeka Artesunate Amivas u prvom tromjesečju ne preporučuje osim ako korist za majku nadmašuje rizik za fetus.

Umjerena količina kliničkih podataka o trudnicama (između 300 i 1000 ishoda trudnoće) ne upućuje na malformacijsku ili feto/neonatalnu toksičnost artezunata kada se daje intravenski u drugom ili trećem tromjesečju. Kao mjera opreza preporučuje se izbjegavanje primjene lijeka Artesunate Amivas tijekom drugog ili trećeg tromjesečja trudnoće.

Registar trudnoća
Uspostavljen je registar trudnoća radi praćenja svih trudnoća i njihovih ishoda nakon liječenja lijekom Artesunate Amivas.

Dojenje

DHA, metabolit artezunata, prisutan je u ljudskom mlijeku. Nema podataka o učincima artezunata ili DHA-a na dojenče ili na proizvodnju mlijeka. Korist od dojenja za majku i dojenče potrebno je odvagnuti naspram potencijalnog rizika od izlaganja dojenčadi DHA-u putem majčinog mlijeka.

Plodnost

Nisu dostupni podatci o učincima na plodnost u ljudi.

U ispitivanjima provedenima na životinjama prijavljeni su učinci na muške reproduktivne organe, ali ispitivanja provedena u ženki štakora nisu pokazala učinke na plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja o utjecaju na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnike je potrebno upozoriti da ne upravljaju vozilima i ne rade na strojevima ako osjete umor ili omaglicu.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešća nuspojava lijeka zabilježena u kliničkim ispitivanjima bila je anemija. Iako se anemija vrlo često javlja u bolesnika s teškom malarijom kao posljedica bolesti i učinkovitog liječenja, anemija koja nije bila povezana s dozom zabilježena je i u zdravih ispitanika u kliničkim farmakološkim ispitivanjima s intravenskim artezunatom.

Nakon učinkovitog liječenja teške malarije intravenskim artezunatom u putnika i djece (vidjeti dio 4.4), vrlo često zabilježena je odgođena hemoliza nakon primjene artezunata (engl. *Post-Artesunate Delayed Haemolysis*, PADH).

Retikulocitopenija koja nestaje nakon završetka liječenja intravenskim artezunatom javlja se često ili vrlo često (vidjeti dio 4.4).

Tablični popis nuspojava

Štetni događaji za koje se smatra da su barem moguće povezani s artezunatom navedeni su u nastavku prema klasifikaciji organskih sustava i apsolutnoj učestalosti. Učestalost se određuje kako slijedi: vrlo često (≥ 1/10), često (1/100 – 1/10), manje često (1/1000 – 1/100) i nepoznato (učestalost se ne može odrediti) (Tablica 1.).

Tablica 1. Sažetak nuspojava lijeka prema organskom sustavu

Organski sustavi	Vrlo često	Često	Manje često	Nije poznato
Infekcije i infestacije		rinitis		
Poremećaji krvi i limfnog sustava	anemija smanjen broj retikulocita odgođena hemoliza nakon primjene artezunata			imunosna hemolitička anemija
Poremećaji metabolizma i prehrane			anoreksija	
Poremećaji živčanog sustava		omaglica, disgeuzija, glavobolja		
Srčani poremećaji		bradikardija		produljen QT interval na elektrokardiogramu
Krvožilni poremećaji		hipotenzija, flebitis	navale crvenila	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		kašalj		

Organski sustavi	Vrlo često	Često	Manje često	Nije poznato
Poremećaji probavnog sustava		abdominalna bol, proljev, povraćanje	mučnina, zatvor	
Poremećaji jetre i žuči		hiperbilirubinemija žutica		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			Stevens-Johnsonov sindrom, pruritus, osip, urtikarija	
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		hemoglobinurija akutno zatajenje bubrega		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		pireksija	umor, bol na mjestu primjene injekcije	
Poremećaji imunološkog sustava				anafilaksija
Pretrage		povišen ALT, povišen AST		

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu
Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

U slučajevima sumnje na predoziranje potrebno je primijeniti odgovarajuću simptomatsku i potpornu terapiju.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antiprotozoici, artemizinin i derivati, ATK oznaka: P01BE03.

Mehanizam djelovanja

Općenito se smatra da antimalarijski mehanizam djelovanja artezunata ovisi o aktivaciji koja uključuje cijepanje endoperoksidnog mosta DHA-a posredovanjem željeza radi stvaranja nestabilnog organskog slobodnog radikala, nakon čega slijedi alkilacija, pri čemu se slobodni radikal veže na proteine uzročnika malarije što dovodi do uništavanja membrana parazita.

In vitro djelovanje

Dostupni *in vitro* podatci pokazuju da su 50-postotne inhibicijske koncentracije artezunata (vrijednosti IC_{50}) uglavnom usporedive za vrstu *P. falciparum* i za druge parazite vrste *Plasmodium* koje uzrokuju malariju u ljudi (*P. vivax, P. ovale, P. malariae, P. knowlesi*).

Otpornost na artemizinine

Smanjena osjetljivost na artezunat i druge artemizinine, koja se klinički manifestira kao sporije uklanjanje parazita, povezana je s mutacijom u genu *K13*, koji kodira Kelch13, Kelch propeler protein kod parazita.

Klinička djelotvornost

U ispitivanju SEAQUAMAT (engl. *South East Asian Quinine Artesunate Malaria Trial*), otvorenom multicentričnom ispitivanju provedenom u Bangladešu, Indiji, Indoneziji i Mjanmaru, randomiziran je 1461 bolesnik (1259 odraslih i 202 djece u dobi od < 15 godina) s teškom malarijom falciparum za početno intravensko liječenje artezunatom ili kininom dok se ne postigne tolerancija na peroralni lijek. Artezunat se primjenjivao intravenski u tri doze od 2,4 mg/kg na 0, 12 i 24 sata, a zatim svaka 24 sata. Kinin se primjenjivao intravenski u dozi od 20 mg/kg tijekom 4 sata, nakon čega se primjenjivao u dozi od 10 mg/kg triput dnevno tijekom 2 – 8 sati. Smrtnost u populaciji predviđenoj za liječenje iznosila je 14,7 % (107 od 730) u skupini koja je primala artezunat u usporedbi s 22,4 % (164 od 731) u skupini koja je primala kinin, što je smanjenje izgleda za smrt za 40 % (95 % CI: 21 %, 55 %; p = 0,0002), prilagođeno za mjesto ispitivanja. Smrtnost u bolesnika s teškom malarijom u skupini koja je primala artezunat iznosila je 19,8 % (101 od 509) u usporedbi s 28,1 % (152 od 541), što je smanjenje izgleda za smrt za 35 % (95 % CI: 13 %, 52 %; p = 0,003), prilagođeno za mjesto ispitivanja.

Ispitivanje AQUAMAT (engl. *African Quinine Artesunate Malaria Trial*) bilo je otvoreno multicentrično ispitivanje u kojem su afrička djeca u dobi od < 15 godina (n = 5425) s teškom malarijom falciparum randomizirana za parenteralni artezunat ili parenteralni kinin uz primjenu jednake doze kao u SEAQUAMAT-u. Smrtnost u populaciji predviđenoj za liječenje iznosila je 8,5 % (230 od 2712) u skupini koja je primala artezunat u usporedbi s 10,9 % (297 od 2713) u skupini koja je primala kvinin, što je smanjenje izgleda za smrt za 25 % (95 % CI: 10 %, 37 %; p = 0,0022), prilagođeno za mjesto ispitivanja. Smrtnost u djece s teškom malarijom u skupini koja je primala artezunat iznosila je 9,9 % (226 od 2280) u usporedbi s 12,4 % (291 od 2338) u skupini koja je primala kinin, što je smanjenje izgleda za smrt za 23 % (95 % CI: 7 %, 36 %; p = 0,0055), prilagođeno za mjesto ispitivanja.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon intravenske primjene artezunata u obliku bolus injekcije tijekom 1 – 2 minute, farmakokinetika artezunata i dihidroartemizinina u plazmi prikazana je u Tablici 2.

Tablica 2.: Sažetak farmakokinetičkih parametara u bolesnika s teškom malarijom

Parametar	Artezunat	DHA
C_{max} (ng/ml)	1020 – 3260	2060 – 3140
V (l/kg)	1,3	0,75 (medijan)
CL (l/kg/h)	3,4	1,1
$t_{½}$ (min)	15	80
AUC (ng-h/ml)	727 – 750	2017 – 3492

Distribucija

Artezunat i DHA distribuiraju se u izvanstaničnu tjelesnu tekućinu. Vezivanje DHA-a za proteine u bolesnika s nekompliciranom infekcijom malarijom iznosi približno 93 %. Zabilježeno je da eritrociti

zaraženi parazitima *Plasmodium* imaju vrlo visoke koncentracije DHA-a u usporedbi s razinama u plazmi (npr. 300 puta više u odnosu na srednju vrijednost koncentracije u plazmi).

Biotransformacija

Artezunat se pretvara u DHA djelovanjem citokroma 2A6 i krvnih esteraza. U mikrosomalnim inkubacijama DHA-a u ljudskoj jetri DHA-glukuronid bio je jedini pronađeni metabolit. U urinu bolesnika utvrđen je α-DHA-β-glukuronid (α-DHA-G) i varijabilna količina tetrahidrofuranskog izomera α-DHA-G-a. Sam DHA je bio prisutan u vrlo malim količinama.

Eliminacija

Artezunat se vrlo brzo eliminira iz krvi (u roku od nekoliko minuta) pretvorbom u DHA. DHA se eliminira iz krvi unutar nekoliko sati nakon intravenske doze, uglavnom izlučivanjem glukuronida kroz urin.

Posebne populacije

Starije osobe
Nema dostupnih farmakokinetičkih podataka nakon intravenskog doziranja artezunata u bolesnika u dobi od 65 i više godina koji imaju tešku malariju (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Oštećenje funkcije bubrega
Nema dostupnih farmakokinetičkih podataka za bolesnike s oštećenom funkcijom bubrega. Podatci iz kliničkih ispitivanja bolesnika s teškom malarijom i pratećim oštećenjem bubrega na početku liječenja upućuju na to da nisu potrebne promjene doze.

Oštećenje funkcije jetre
Nema dostupnih farmakokinetičkih podataka za bolesnike s oštećenom funkcijom jetre. Podatci iz kliničkih ispitivanja bolesnika s teškom malarijom i pratećim oštećenjem jetre na početku liječenja upućuju na to da nisu potrebne prilagodbe doze.

Pedijatrijska populacija
Postoje ograničeni farmakokinetički podatci o intravenskoj primjeni artezunata u novorođenčadi i dojenčadi. Fiziološki utemeljeno farmakokinetičko modeliranje i simulacije predviđaju da će razine izloženosti u plazmi vjerojatno biti veće u dojenčadi u dobi mlađoj od 6 mjeseci u usporedbi s dojenčadi starijoj od 6 mjeseci (vidjeti dio 4.4).

5.3 Neklinički podatci o sigurnosti primjene

Artezunat je bio negativan u *in vitro* testu reverznih mutacija bakterija, *in vitro* testu kromosomskih aberacija stanica jajnika kineskog hrčka i u *in vivo* testovima mikronukleusa stanica koštane srži u miševa nakon peroralne primjene, a nakon intravenske primjene bio je negativan u *in vivo* testu mikronukleusa u štakora. Ispitivanja kancerogenosti nisu provedena s artezunatom.

Nuspojave koje nisu zabilježene u kliničkim ispitivanjima, ali su zapažene u životinja pri razinama izloženosti sličnima razinama izloženosti u ljudi i s mogućom važnošću za kliničku primjenu, bile su sljedeće:

Reproduktivna i razvojna toksičnost

U ispitivanju plodnosti i ranog embrionalnog razvoja, intravenska primjena artezunata štakorima u dozi 1 do 2 puta većoj od kliničke doze (na temelju usporedbe prema površini tijela) nije utjecala na plodnost u ženki ni na rani embrionalni razvoj. Peroralna primjena artezunata tijekom organogeneze u štakora, kunića i majmuna izaziva povećanje embrioletaliteta i fetalnih malformacija koje ovisi o dozi

(uključujući kardiovaskularne, moždane i/ili skeletne) pri dozi od 0,3 do 1,6 puta većoj od kliničke doze na temelju usporedbi površine tijela (engl. *body surface area*, BSA). Iako su u ispitivanjima reprodukcije životinja u nekoliko vrsta utvrđena oštećenja fetusa zbog peroralne i intravenske primjene artezunata i drugih lijekova iz skupine artemizinina, klinička relevantnost podataka dobivenih ispitivanjima na životinjama nije jasna.

Ispitivanja u literaturi pokazuju da peroralna primjena artezunata u mužjaka štakora može prouzročiti učinak ovisan o dozi i trajanju doziranja na epididimis i testise s reverzibilnim smanjenjem proizvodnje vitalnih spermija pri dozama koje su približno jednake kliničkoj dozi. Takvi učinci nisu zabilježeni u štakora ni u pasa u 28-dnevnim ispitivanjima dobre laboratorijske prakse provedenima primjenom intravenskog doziranja.

6. FARMACEUTSKI PODATCI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Otapalo:
natrijev dihidrogenfosfat hidrat
natrijev hidrogenfosfat dihidrat
fosfatna kiselina, koncentrirana (za podešavanje pH)
natrijev hidroksid (za podešavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

U nedostatku ispitivanja kompatibilnosti ovaj lijek ne smije se miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

Kemijska i fizikalna stabilnost lijeka u primjeni dokazana je tijekom 1,5 sati pri temperaturi od 25 °C. S mikrobiološkog stajališta lijek se mora primijeniti odmah, osim u slučaju kada način otvaranja/rekonstitucije/razrjeđivanja isključuje rizike od mikrobiološke kontaminacije.
Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja lijeka u primjeni odgovornost su korisnika.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Prašak se isporučuje u staklenoj bočici tipa I s čepom od bromobutilne gume bez lateksa i s aluminijskim prstenom i sadrži 110 mg artezunata.

Otapalo se isporučuje u staklenoj bočici tipa I s čepom od bromobutilne gume bez lateksa i s aluminijskim prstenom i sadrži 12 ml sterilnog 0,3 M fosfatnog pufera za rekonstituciju.

Jedno pakiranje sadrži 2 ili 4 bočice praška artezunata i 2 ili 4 bočice otapala (fosfatnog pufera).

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Upute za rekonstituciju

Izvucite 11 ml priloženog 0,3 M fosfatnog pufera iglom i štrcaljkom i ubrizgajte ga u bočicu koja sadrži prašak za injekciju Artesunate Amivas (konačna koncentracija artezunata iznosi 10 mg/ml nakon rekonstitucije). Lagano vrtite (ne tresite) bočicu 5 do 6 minuta dok se prašak potpuno ne otopi i ne nestanu vidljive čestice.

Upute za primjenu i odlaganje

Vizualno pregledajte otopinu u bočici kako biste bili sigurni da nema vidljivih čestica i da otopina nije promijenila boju. Ne primjenjujte ako je otopina promijenila boju ili sadrži vidljive čestice.

Ubrizgajte rekonstituiranu otopinu intravenski u obliku spore bolus injekcije u trajanju od 1 do 2 minute. Ne primjenjujte kontinuiranom intravenskom infuzijom.

Bočicu i sve neiskorištene dijelove lijeka bacite nakon uporabe.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja:

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove http://www.ema.europa.eu.

PRILOG II.

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošene PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.

OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODATCI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA (2 X 2 BOČICE) (4 X 4 BOČICE)

1. NAZIV LIJEKA

Artesunate Amivas 110 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju
artezunat

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica praška sadrži 110 mg artezunata.
Jedna bočica otapala za rekonstituciju sadrži 12 ml 0,3 M fosfatnog pufera. Nakon rekonstitucije otopina za injekciju sadrži 10 mg artezunata po ml.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: natrijev dihidrogenfosfat hidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, koncentrirana fosfatna kiselina, natrijev hidroksid, voda za injekcije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju

2 bočice praška artezunata i 2 bočice otapala (fosfatnog pufera)
4 bočice praška artezunata i 4 bočice otapala (fosfatnog pufera)

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Intravenska primjena.
Rekonstituirajte prije primjene.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

Rekonstituirana otopina mora se upotrijebiti u roku od 1,5 sati od pripreme.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODATCI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODATCI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODATCI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA NA BOČICI S PRAŠKOM

1. NAZIV LIJEKA

Artesunate Amivas 110 mg prašak za otopinu za injekciju
artezunat

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica praška sadrži 110 mg artezunata.
Nakon rekonstitucije otopina za injekciju sadrži 10 mg artezunata po ml.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za otopinu za injekciju

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Intravenska primjena.
Prije primjene rekonstituirajte s 11 ml priloženog otapala.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

Rekonstituirana otopina mora se upotrijebiti u roku od 1,5 sati nakon pripreme.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Datum i vrijeme rekonstitucije: _/_/_

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODATCI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODATCI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODATCI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA BOČICE S OTAPALOM

1. NAZIV LIJEKA

Artesunate Amivas 110 mg otapalo za otopinu za injekciju
fosfatni pufer

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica otapala za rekonstituciju sadrži 12 ml 0,3 M fosfatnog pufera.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: natrijev dihidrogenfosfat hidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, koncentrirana fosfatna kiselina, natrijev hidroksid, voda za injekcije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otapalo za otopinu za injekciju

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za rekonstituciju.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODATCI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODATCI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Artesunate Amivas 110 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju
artezunat

▼Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.
- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Artesunate Amivas i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primati Artesunate Amivas
3. Kako se primjenjuje Artesunate Amivas
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Artesunate Amivas
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Artesunate Amivas i za što se koristi

Artesunate Amivas sadrži djelatnu tvar artezunat. Artesunate Amivas primjenjuje se za liječenje teške malarije u odraslih i djece.

Kako biste dovršili Vaše liječenje malarije, nakon terapije lijekom Artesunate Amivas liječnik će Vam dati još ciklus terapije lijekom protiv malarije koji se uzima kroz usta.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Artesunate Amivas

Nemojte primjenjivati Artesunate Amivas
- ako ste alergični na artezunat, na bilo koji drugi lijek protiv malarije koji sadrži neki artemizinin (npr. artemeter ili dihidroartemizinin) ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza
Nakon liječenja ovim lijekom možete razviti anemiju, odnosno smanjen broj crvenih krvnih stanica, ili druge promjene u krvi. Tijekom liječenja mogu se pojaviti određene promjene broja krvnih stanica, koje obično nestaju nakon prestanka liječenja malarije. Međutim, neke osobe razviju tešku anemiju koja se može javiti i do nekoliko tjedana nakon završetka liječenja malarije. U većini slučajeva anemija se povlači bez ikakvog posebnog liječenja. U malom broju slučajeva anemija može biti teška i može biti potrebna transfuzija krvi. Liječnik će redovito raditi krvne pretrage koje mogu uključivati i direktni antiglobulinski test kako bi se odredilo je li potrebno liječenje npr. kortikosteroidima, i pratit će Vaš oporavak četiri tjedna nakon završetka liječenja malarije. Važno je da dolazite na dogovorene preglede. Obratite se svom liječniku za više informacija.

Drugi lijekovi i Artesunate Amivas
Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. To uključuje lijekove koji se ne izdaju na recept.

Neki se lijekovi ne smiju uzimati s artezunatom jer bi mogli smanjiti njegov učinak na malariju. Neki primjeri uključuju:

- rifampicin (za liječenje bakterijskih infekcija)
- ritonavir, nevirapin (lijekovi protiv HIV-a)
- karbamazepin, fenitoin (za liječenje epilepsije)

Neki lijekovi mogu povećati razinu artezunata u krvi i rizik od nuspojava. Neki primjeri uključuju:
- diklofenak (za liječenje boli ili upale)
- aksitinib, vandetanib i imatinib (koriste se u liječenju određenih vrsta raka)

Artezunat može povećati ili smanjiti razine nekih drugih lijekova u krvi. Liječnik će Vas savjetovati o uzimanju bilo kojeg drugog lijeka tijekom liječenja artezunatom.

Trudnoća i dojenje
Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego primite ovaj lijek.

Liječnik će razgovarati s Vama o mogućim rizicima koje nosi uzimanje lijeka Artesunate Amivas tijekom trudnoće. Primjena u prvom tromjesečju trudnoće ne preporučuje se osim ako Vaš liječnik odluči da korist od liječenja za Vas nadmašuje rizik za Vaše nerođeno dijete. U kasnijim stadijima trudnoće smijete uzimati lijek Artesunate Amivas samo ako Vaš liječnik smatra da ne postoje drugi prikladni lijekovi.

Ako ste trudni ili zatrudnite za vrijeme liječenja ovim lijekom, liječnik će o Vašoj trudnoći obavijestiti proizvođača, koji vodi evidenciju kako bi shvatio učinke koje liječenje može imati na trudnoću i dijete.

Ovaj lijek može u tragovima biti prisutan u majčinu mlijeku. Nije poznato može li to utjecati na dojeno dijete. Ako planirate dojiti, razgovarajte sa svojim liječnikom nadmašuju li koristi od dojenja za Vas i Vaše dijete potencijalni rizik primjene lijeka.

Upravljanje vozilima i strojevima
Ne smijete upravljati vozilima ili raditi na strojevima ako osjećate umor ili omaglicu.

Artesunate Amivas sadrži natrij
Ovaj lijek sadrži 193 mg natrija (glavni sastojak kuhinjske soli) u jednoj dozi. To odgovara količini od nešto manje od 10 % preporučenog maksimalnog dnevnog unosa natrija u prehrani za odraslu osobu. Budući da se preporučuje primjenjivati prvu i drugu dozu u razmaku od 12 sati, na taj bi se način primilo 386 mg natrija (gotovo 20 % Vašeg maksimalnog dnevnog unosa).

3. Kako uzimati Artesunate Amivas

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ako niste sigurni.

Ovaj lijek primat ćete sporom injekcijom izravno u venu. Lijek će Vam ubrizgati liječnik ili medicinska sestra.

Doza lijeka koju primate temelji se na Vašoj tjelesnoj težini te će liječnik ili medicinska sestra odrediti odgovarajuću količinu za Vas. Preporučena doza je 2,4 mg po kilogramu tjelesne težine. Doza po kilogramu jednaka je za odrasle i djecu neovisno o dobi.

Primit ćete najmanje tri doze lijeka Artesunate Amivas, a svaka se doza primjenjuje u razmaku od 12 sati. Ako nakon tri doze i dalje ne možete uzimati lijekove kroz usta, primat ćete jednu dozu lijeka Artesunate Amivas svaka 24 sata (jedanput na dan) sve dok ne budete mogli uzeti drugi lijek protiv malarije kroz usta.

Nakon što ste primili najmanje tri doze lijeka Artesunate Amivas injekcijom, vrlo je važno da dovršite cijeli ciklus terapije lijekovima protiv malarije koji se uzimaju kroz usta.

Ako primite više lijeka Artesunate Amivas nego što ste trebali
Budući da ćete ovaj lijek primati u bolnici, malo je vjerojatno da ćete ga primiti previše. Obratite se svom liječniku ako imate bilo kakvih pitanja. Znakovi predoziranja uključuju napadaje, tamno obojenu stolicu, nizak broj krvnih stanica vidljiv u nalazima krvi, slabost, umor, vrućicu i mučninu. Liječnik će Vam pomoći u liječenju tih simptoma ako primite previše ovog lijeka.

Ako se zaboravili uzeti dozu lijeka Artesunate Amivas
Budući da ćete ovaj lijek primati u bolnici, liječnik ili medicinska sestra vodit će Vaše liječenje pa je malo vjerojatno da će doza biti zaboravljena. U slučaju odgode doze liječnik ili medicinska sestra dat će Vam potrebnu dozu što prije bude moguće i nastavit će Vam davati sljedeće doze u razmaku od 12 ili 24 sata.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava, odmah potražite liječničku pomoć:
- otežano disanje ili gutanje, oticanje lica, usta ili grla. To mogu biti znakovi teške alergijske reakcije. Učestalost vrlo teških alergijskih reakcija koje dovode do gubitka svijesti nije poznata.

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)
nedostatak zdravih crvenih krvnih stanica, zbog čega se možete osjećati umorno i slabo (anemija); može se razviti najmanje 7 dana ili ponekad nekoliko tjedana nakon završetka liječenja.

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)
- upala vene
- promijenjen osjet okusa
- povišena tjelesna temperatura ili vrućica
- vrlo tamno žuta ili crvenkasto-smeđa boja urina
- smanjena funkcija bubrega, uključujući smanjeno izlučivanje urina
- lako stvaranje modrica ili sporo zgrušavanje posjekotina ili rana
- abnormalne razine jetrenih enzima utvrđene krvnim pretragama
- žuta boja kože (žutica)
- proljev
- bol u trbuhu
- povraćanje
- smanjena brzina srčanih otkucaja
- nizak krvni tlak
- kašalj
- rinitis (začepljen nos i/ili curenje nosa)
- osjećaj omaglice ili slabosti
- glavobolja

Manje česte nuspojave (javljaju se u manje od 1 na 100 bolesnika)
- umor
- slabost
- zatvor
- bol na mjestu primjene injekcije
- bolan široko rasprostranjen osip s mjehurićima, osobito oko usta, nosa, očiju i genitalija, simptomi nalik gripi tijekom nekoliko dana (Stevens-Johnsonov sindrom ili SJS)
- gubitak apetita
- osip
- svrbež
- oticanje i crvenjenje lica
- navale crvenila

Nije poznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)
- manjak zdravih crvenih krvnih stanica što je uzrokovano imunosnim sustavom (imunosna hemolitička anemija)
- abnormalna električna aktivnost srca koja utječe na srčani ritam (produljeni QT interval na elektrokardiogramu)

Prijavljivanje nuspojava
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Artesunate Amivas

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici bočice i na kutiji iza oznake EXP.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Rekonstituirana otopina mora se upotrijebiti u roku od 1,5 sati nakon pripreme.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Artesunate Amivas sadrži
- Djelatna tvar je artezunat.
- Jedna bočica praška sadrži 110 mg artezunata.
- Jedna bočica otapala za rekonstituciju sadrži 12 ml 0,3 M fosfatnog pufera.
- Drugi sastojci u otapalu 0,3 M fosfatnom puferu su natrijev dihidrogenfosfat hidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat (vidjeti dio 2. „Artesunat Amivas sadrži natrij”) i koncentrirana fosfatna kiselina (za podešavanje pH vrijednosti), natrijev hidroksid (za podešavanje pH vrijednosti) i voda za injekcije.

Nakon rekonstitucije pomoću 11 ml isporučenog otapala, otopina za injekciju sadrži 10 mg artezunata po ml.

Kako Artesunate Amivas izgleda i sadržaj pakiranja
Artesunate Amivas 110 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju.
Prašak je bijeli ili gotovo bijeli, fini kristalni prašak u staklenoj bočici.
Otapalo je bistra, bezbojna tekućina u staklenoj bočici.

Jedno pakiranje sadrži 2 ili 4 bočice praška Artesunate Amivas i 2 ili 4 bočice otapala (fosfatnog pufera).

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet
Amivas Ireland Ltd, Suite 5, Second Floor, Station House, Railway Square, Waterford, Irska

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

Ova uputa je zadnji put revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: http://www.ema.europa.eu

<----------->

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Priprema i primjena

Potrebnu dozu lijeka Artesunate Amivas potrebno je izračunati prije rekonstitucije:

Doza u mg = tjelesna težina bolesnika u kg x 2,4

Za pripremu doze potrebno je rekonstituirati samo potreban broj bočica lijeka Artesunate Amivas. Preostale neotvorene bočice mogu se čuvati u kutiji spremne za uporabu za sljedeću planiranu dozu.

Za rekonstituciju izvucite iglom i štrcaljkom 11 ml priloženog otapala (0,3 M fosfatnog pufera). Ubrizgajte u bočicu koja sadrži prašak artezunata (konačna koncentracija artezunata je 10 mg/ml nakon rekonstitucije). Lagano vrtite 5 do 6 minuta dok se prašak potpuno ne otopi. Nemojte tresti.

Vizualno pregledajte otopinu u bočici kako biste bili sigurni da nema vidljivih čestica i da otopina nije promijenila boju. Ne primjenjujte ako je otopina promijenila boju ili sadrži vidljive čestice.

Ubrizgajte rekonstituiranu otopinu lijeka intravenski kao sporu bolus injekciju u trajanju od 1 do 2 minute. Ne primjenjujte kontinuiranom intravenskom infuzijom.

Preporučeni raspored doziranja je na 0, 12 i 24 sata; četvrta doza na 48 sati, a zatim jednom dnevno dok se ne postigne tolerancija na peroralne lijekove protiv malarije.

Artesunate Amivas sadrži i 193 mg natrija po preporučenoj jednoj dozi za odraslu osobu od 60 kg, što odgovara količini od 9,6 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO-a za odraslu osobu. Budući da se preporučuje primjena prve i druge doze u razmaku od 12 sati, u danima kada se daju dvije doze u razdoblju od 24 sata doza natrija iznosila bi 386 mg dnevno, što odgovara 19,2 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO-a za odraslu osobu.

Čuvanje rekonstituirane otopine lijeka Artesunate Amivas

Nakon rekonstitucije otopinu lijeka Artesunate Amivas potrebno je primijeniti u roku od 1,5 sati nakon pripreme. Neiskorištenu otopinu potrebno je zbrinuti u skladu s nacionalnim smjernicama.