

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

*Artesunate Amivas* 110 mg pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs pulvera flakons satur 110 mg artesunāta (artesunate).

Katrs šķīdinātāja flakons sagatavošanai satur 12 ml 0,3 M nātrija fosfāta buferšķīduma.

Pēc sagatavošanas 1 ml injekciju šķīduma satur 10 mg artesunāta.

Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību

Pēc sagatavošanas 1 ml injekciju šķīduma satur 13,4 mg nātrija.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

Pulveris: balts vai gandrīz balts, smalks, kristālisks pulveris.

Šķīdinātājs: dzidrs un bezkrāsains šķīdums.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1 Terapeitiskās indikācijas

*Artesunate Amivas* ir indicēts smagas malārijas sākotnējai ārstēšanai pieaugušajiem un bērniem (skatīt 4.2. un 5.1. apakšpunktu).

Ir jāievēro oficiālie norādījumi par pretmalārijas līdzekļu atbilstošu lietošanu.

### 4.2 Devas un lietošanas veids

*Artesunate Amivas* ieteicams lietot, lai ārstētu pacientus ar smagu malāriju tikai pēc konsultēšanās ar ārstu, kuram ir attiecīga pieredze malārijas ārstēšanā.

#### Devas

Pēc sākotnējās smagas malārijas ārstēšanas ar artesunātu vienmēr jāveic pilns ārstēšanas kurss ar piemērotu perorālu pretmalārijas terapiju.

*Pieaugušie un bērni (līdz 18 gadu vecumam)*

Ieteicamā deva ir 2,4 mg/kg (0,24 ml sagatavota šķīduma injekcijām uz kg ķermeņa masas) intravenozas (i.v.) injekcijas veidā 0, 12 un 24 stundu laikā (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Pēc vismaz 24 stundu (3 devu) ārstēšanas ar Artesunate Amivas pacienti, kuri nepanes perorālu terapiju, var turpināt saņemt intravenozu ārstēšanu ar 2,4 mg/kg devu ik pēc 24 stundām (no 48 stundām pēc ārstēšanas uzsākšanas).

Ārstēšana ar Artesunate Amivas jāpārtrauc, ja pacienti panes perorālu ārstēšanu. Pēc Artesunate Amivas lietošanas pārtraukšanas visiem pacientiem jāsaņem pilns ārstēšanas kurss ar piemērotu perorālu zāļu kombināciju pretmalārijas režīmā.

#### *Gados vecāki cilvēki*

Devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

#### *Nieru darbības traucējumi*

Devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

#### *Aknu darbības traucējumi*

Devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

#### *Pediātriskā populācija*

Devas pielāgošana, pamatojoties uz vecumu vai ķermeņa masu, nav ieteicama (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

### Lietošanas veids

Artesunate Amivas ir paredzēts tikai i.v. ievadīšanai. Sagatavotais šķīdums jāievada lēnas bolus injekcijas veidā 1–2 minūšu laikā.

Artesunate Amivas pirms ievadīšanas jāizšķīdina pievienotajā šķīdinātājā.

Tā kā artesunāts ūdens šķīdumos nav stabils, pagatavotais šķīdums jāizlieto 1,5 stundu laikā pēc pagatavošanas. Tāpēc ir jāaprēķina vajadzīgā artesunāta deva (deva mg = pacienta ķermeņa masa kg x 2,4) un pirms artesunāta pulvera izšķīdināšanas jānosaka nepieciešamo flakonu skaits.

Ieteikumus par zāļu sagatavošanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

### **4.3 Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu, jebkuru citu artemizīnīna pretmalārijas līdzekli vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

### **4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

#### Hipersensitivitāte

Ir ziņots par alerģiskām reakcijām pret intravenozi ievadāmo artesunātu, tostarp anafilaksi. Citas ziņotās alerģiskās reakcijas ietver nātreni, izsitumus un niezi (skatīt 4.8. apakšpunktu).

#### Aizkavēta hemolīze pēc artesunāta lietošanas

Aizkavēta hemolīze pēc artesunāta lietošanas (*post-artesunate delayed haemolysis*, PADH) gadījumā ir pazemināts hemoglobīna līmenis ar laboratoriski pierādītu hemolīzi (piemēram, samazinātu haptoglobīna un palielinātu laktātdehidrogenāzes līmeni), kas sākas vismaz 7 dienas un dažreiz vairākas nedēļas pēc artesunāta terapijas uzsākšanas. Ir ziņots, ka PADH ļoti bieži rodas pēc veiksmīgas smagas malārijas ārstēšanas, kas sāka ar intravenozi ievadāmu artesunātu ceļotājiem, kuri atgriežas. PADH risks var būt lielāks pacientiem ar hiperparazitēmiju un jaunākiem bērniem. Lai konstatētu hemolītiskās anēmijas pazīmes, pacienti jānovēro 4 nedēļas pēc ārstēšanas ar artesunātu uzsākšanas. Spontāna atveseļošanās no PADH parasti notiek dažu nedēļu laikā. Tomēr dažos

gadījumos pēc artesunāta lietošanas ir ziņots par hemolītisku anēmiju, kas bija tik smaga, ka bija nepieciešama asins pārlišana. Tā kā pacientu apakškopai ar aizkavētu hemolīzi pēc artesunāta terapijas ir pierādījumi par imūnu hemolītisku anēmiju, ir jāapsver tiešais antiglobulīna tests, lai noteiktu, vai ir nepieciešama ārstēšana, piemēram, ar kortikosteroīdiem. Skatīt 4.8. apakšpunktu.

### Retikulocitopēnija

Artemizīnīni ir parādījuši tiešu inhibējošu ietekmi uz cilvēka eritroīdu priekštečiem *in vitro* un inhibē kaulu smadzeņu (jo īpaši sarkano asins šūnu priekšteču) atbildes dzīvnieku modeļos. Gan dzīvnieku preklīniskie dati, gan cilvēku dati no klīniskajiem pētījumiem liecina, ka atgriezeniska retikulocitopēnija rodas vismaz bieži saistībā ar ārstēšanu ar intravenozi ievadāmu artesunātu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Retikulocītu skaits atjaunojas pēc ārstēšanas pārtraukšanas.

### Malārija, ko izraisa *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae* vai *Plasmodium ovale*

Artesunate Amivas nav novērtēts *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae* vai *Plasmodium ovale* izraisītas smagas malārijas ārstēšanā. Pieejamie dati liecina, ka tas ir efektīvs pret visām *Plasmodium* sugām (skatīt 5.1. apakšpunktu). Tas neārstē *Plasmodium* hipnozoīta aknu stadijas formas un tāpēc nenovērš malārijas recidīvus, ko izraisa *Plasmodium vivax* vai *Plasmodium ovale*. Pacientiem, kuriem *P. vivax* vai *P. ovale* izraisīta smaga malārija sākotnēji ārstēta ar artesunātu, jāsaņem pretmalārijas līdzeklis, kas ir aktīvs pret *Plasmodium* hipnozoīta aknu stadijas formām.

### Zīdaiņi, kas jaunāki par 6 mēnešiem

Nav pietiekamu klīnisko datu, lai noteiktu Artesunate Amivas drošumu un efektivitāti zīdaiņiem līdz 6 mēnešu vecumam. Farmakokinētikas modelēšana un simulācijas liecina, ka pēc 2,4 mg/kg intravenozi ievadīta artesunāta dihidroartemizīna (DHA) ekspozīcijaplazmāzīdaiņiem, kas jaunāki par 6 mēnešiem, iespējams, ir lielāka nekā vecākiem zīdaiņiem un bērniem (skatīt 5.2. apakšpunktu).

### Gados vecāki cilvēki

Nav pietiekamu klīnisko datu, lai noteiktu intravenozā artesunāta drošumu un efektivitāti 65 gadus veciem un vecākiem pacientiem ar smagu malāriju (skatīt 5.2. apakšpunktu).

### Informācija par palīgvielām

Šīs zāles satur 193 mg nātrija ieteicamajā vienreizējā devā 60 kg pieaugušajam, kas ir līdzvērtīgi 9,6 % no Pasaules Veselības organizācijas (PVO) ieteiktās maksimālās 2 g nātrija dienas devas pieaugušajiem. Tā kā pirmā un otrā deva ieteicama ar 12 stundu starplaiku, dienās, kad divas devas ievada 24 stundu laikā, deva būs 386 mg nātrija dienā, kas ir līdzvērtīgi 19,2 % no Pasaules Veselības organizācijas (PVO) ieteiktās maksimālās 2 g nātrija dienas devas pieaugušajiem.

## **4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Nav veikti klīniski zāļu mijiedarbības pētījumi ar Artesunate Amivas.

### *Citu zāļu ietekme uz artesunātu un/vai dihidroartemizīnu (DHA)*

Pēc intravenozas ievadīšanas esterāzes un CYP2A6 pārveido artesunātu par DHA. DHA tiek pārveidots par neaktīviem glikuronīda konjugātiem galvenokārt ar UGT1A9.

Intravenoza artesunāta lietošana kopā ar spēcīgiem UGT enzīmu inhibitoriem (piemēram, aksitīnību, vandetanību, imatinību, diklofenaku) var palielināt DHA iedarbību plazmā. Ja iespējams, jāizvairās no vienlaicīgas lietošanas.

Lietojot Artesunate Amivas kopā ar UGT induktoriem (piemēram, nevirapīnu, ritonavīru, rifampicīnu, karbamazepīnu, fenitoīnu), var samazināties DHA iedarbība, kā rezultātā mazinās vai zūd efektivitāte. Jāizvairās no vienlaicīgas lietošanas.

#### *Artesunāta un/vai DHA ietekme uz citām zālēm*

Ierobežoti dati, kas iegūti in-vitro pētījumos un klīniskos zāļu mijiedarbības pētījumos ar iekšķīgi lietojamu artesunātu un/vai perorāli lietojamu DHA, liecina, ka DHA inducē CYP3A un inhibē CYP1A2. Ieteicams ievērot piesardzību, vienlaikus intravenozi ievadot artesunātu ar CYP3A4 vai CYP1A2 substrātiem, kuriem ir šaurs terapeitiskais diapazons.

## **4.6 Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

### Grūtniecība

Klīniskā pieredze ar Artesunate Amivas lietošanu grūtniecības pirmajā trimestrī ir ierobežota. Nevar izslēgt risku auglim. Pētījumi ar dzīvniekiem liecina par reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Tādēļ Artesunate Amivas lietošana pirmajā trimestrī nav ieteicama, ja vien ieguvums mātei neatsver risku auglim.

Dati par vidēju skaitu (no 300 līdz 1000 grūtniecības iznākumu) sieviešu grūtniecības laikā neuzrāda artesunāta radītas malformācijas vai toksisku ietekmi uz augli/jaundzimušo, lietojot i.v. otrajā vai trešajā trimestrī. Piesardzības nolūkā vēlams izvairīties no Artesunate Amivas lietošanas grūtniecības otrajā vai trešajā trimestrī.

### *Grūtniecības reģistrs*

Ir izveidots grūtniecības reģistrs, lai uzraudzītu visas grūtniecības un to iznākumus pēc ārstēšanas ar Artesunate Amivas.

### Barošana ar krūti

DHA (artesunāta metabolīts) ir sastopams mātes pienā. Nav datu par artesunāta vai DHA ietekmi uz zīdaini, kas tiek barots ar krūti, vai uz piena veidošanos. Ieguvumi, ko mātei un bērnam dod barošana ar krūti, būtu jāizvērtē attiecībā pret iespējamo risku, ko zīdainim rada DHA iedarbība, to saņemot ar mātes pienu.

### Fertilitāte

Dati par ietekmi uz fertilitāti cilvēkiem nav pieejami.

Pētījumos ar dzīvniekiem ir ziņots par ietekmi uz tēviņu reproduktīvajiem orgāniem, tomēr pētījumi ar žurku mātītēm nav uzrādījuši ietekmi uz fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

## **4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pacienti jābrīdina nevadīt transportlīdzekļus un neapkalpot mehānismus, ja viņi jūt nogurumu vai reiboni.

## 4.8 Nevēlamās blakusparādības

### Drošuma profila kopsavilkums

Klīniskajos pētījumos visbiežāk novērotā zāļu blakusparādība bija anēmija. Lai gan anēmija ir ļoti bieži sastopama pacientiem ar smagu malāriju, ko izraisījusi slimība un efektīva ārstēšana, par anēmiju, kas nebija saistīta ar devu, tika ziņots arī veseliem cilvēkiem klīniskās farmakoloģijas pētījumos ar intravenozi ievadāmo artesunātu.

Pēc smagas malārijas efektīvas ārstēšanas ar intravenozi ievadāmu artesunātu ceļotājiem un bērniem ļoti bieži ziņots par aizkavētu hemolīzi pēc artesunāta lietošanas (PADH) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Retikulocitopēnija, kas izzūd pēc ārstēšanas pabeigšanas ar artesunātu i.v., rodas bieži vai ļoti bieži (skatīt 4.4. apakšpunktu).

### Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulas veidā

Blakusparādības, ko uzskata par vismaz iespējami saistītām ar artesunātu, ir uzskaitītas turpmāk pēc ķermeņa sistēmas, orgānu klases un absolūtā biežuma. Biežums tiek definēts kā ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ), bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $<1/10$ ), retāk ( $\geq 1/1000$  līdz  $<1/100$ ) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem) (1. tabula).

**1. tabula. Nevēlamo blakusparādību kopsavilkums pēc orgānu sistēmas un biežuma**

Orgānu sistēmas	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Nav zināms
Infekcijas un infestācijas		Rinīts		
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Anēmija Retikulocītu skaita samazināšanās Aizkavēta hemolīze pēc artesunāta lietošanas			Imūna hemolītiska anēmija
Vielmaiņas un uztures traucējumi			Anoreksija	
Nervu sistēmas traucējumi		Reibonis, disgeizija, galvassāpes		
Sirds funkcijas traucējumi		Bradikardija		QT intervāla pagarināšanās elektrokardiogrammā
Asinsvadu sistēmas traucējumi		Hipotensija, flebīts	Pietvīkums	
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un vidēnes slimības		Klepus		
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi		Sāpes vēderā, caureja, vemšana	Slikta dūša, aizcietējums	
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi		Hiperbilirubinēmija Dzelte		

Orgānu sistēmas	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Nav zināms
Ādas un zemādas audu bojājumi			Sīvensa- Džonsona sindroms, nieze, izsitumi, nātrene	
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi		Hemoglobīnūrija Akūta nieru mazspēja		
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā		Pireksija	Nogurums, sāpes injekcijas vietā	
Imūnās sistēmas traucējumi				Anafilakse
Izmeklējumi		Paaugstināts ALAT līmenis Paaugstināts ASAT līmenis		

### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

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

#### **4.9 Pārdozēšana**

Ja ir aizdomas par pārdozēšanu, jāveic simptomātiska un uzturoša terapija.

## **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1 Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: pretprotozoju līdzekļi, artemizīnīns un tā atvasinājumi, ATĶ kods: P01BE03.

#### Darbības mehānisms

Uzskata, ka artesunāta pretmalārijas darbības mehānisms parasti ir atkarīgs no aktivācijas, kas ietver dzelzs mediētu DHA endoperoksīda tilta šķelšanu, lai radītu nestabilus organiskos brīvos radikāļus, kam seko alkilēšana, kad brīvie radikāļi saistās ar malārijas proteīniem, izraisot parazītu membrānu destrukciju.

#### In vitro aktivitāte

Pieejamie *in vitro* dati liecina, ka artesunāta 50 % inhibējošās koncentrācijas (IC<sub>50</sub> vērtības) ir lielā mērā salīdzināmas attiecībā uz *P. falciparum* un citām *Plasmodium sugām*, kas izraisa malāriju cilvēkiem (*P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae*, *P. knowlesi*).

#### Artemizīnīna rezistence

Samazināta jutība pret artesunātu un citiem artemizīnīniem, kas izpaužas klīniski kā lēnāks parazītu klīrensa ātrums, ir saistīta ar mutāciju *K13* gēnā, kas kodē parazīta Kelch propellera proteīnu Kelch13.

## Klīniskā efektivitāte

Pētījumā SEAQUAMAT (*South East Asian Quinine Artesunate Malaria Trial*) - atklātā, daudzcentru pētījumā, kas veikts Bangladešā, Indijā, Indonēzijā un Mjanmā, 1461 pacients (1259 pieaugušie un 202 bērni, kas jaunāki par 15 gadiem) ar smagu *falciparum* malāriju tika randomizēti sākotnējai intravenozai ārstēšanai ar artesunātu vai hinīnu līdz varēja panest iekšķīgi lietojamās zāles. Artesunāts tika lietots devā 2,4 mg/kg intravenozi 0, 12 un 24 stundās un pēc tam ik pēc 24 stundām. Hinīns tika ievadīts intravenozi 20 mg/kg 4 stundu laikā, pēc tam 10 mg/kg trīs reizes dienā 2–8 stundu laikā. Mirstība ārstēšanai paredzētajā populācijā bija 14,7 % (107 no 730) artesunāta grupā, salīdzinot ar 22,4 % (164 no 731) hinīna grupā; nāves izredžu samazinājums, kas koriģēts atbilstoši pētījuma vietai bija 40 % (95 % TI: 21 %, 55 %; p=0,0002). Mirstība pacientiem ar smagu malāriju artesunāta grupā bija 19,8 % (101 no 509), salīdzinot ar 28,1 % (152 no 541); nāves izredžu samazinājums, kas koriģēts atbilstoši pētījuma vietai bija 35 % (95 % TI: 13 %, 52 %; p=0,003).

AQUAMAT (*African Quinine Artesunate Malaria Trial*) bija atklāts, daudzcentru pētījums, kurā afrikāņu bērni, kuri bija jaunāki par 15 gadiem (n=5425) un kuriem bija smaga *falciparum* malārija, tika nejaušīgi iedalīti parenterāli ievadāma artesunāta vai parenterāli ievadāma hinīna grupā, lietojot tādu pašu devu kā SEAQUAMAT. Mirstība ārstēšanai paredzētajā populācijā bija 8,5 % (230 no 2712) artesunāta grupā, salīdzinot ar 10,9 % (297 no 2713) hinīna grupā; nāves izredžu samazinājums, kas koriģēts atbilstoši pētījuma vietai bija 25 % (95 % TI: 10 %, 37 %; p=0,0022). Mirstība starp bērniem ar smagu malāriju artesunāta grupā bija 9,9 % (226 no 2280), salīdzinot ar 12,4 % (291 no 2338) hinīna grupā, nāves izredžu samazinājums, kas koriģēts atbilstoši pētījuma vietai, bija 23 % (95 % TI: 7 %, 36 % (p=0,0055)).

## **5.2 Farmakokinētiskās īpašības**

### Uzsūkšanās

Pēc intravenozas artesunāta ievadīšanas bolus injekcijas veidā 1–2 minūšu laikā artesunāta un dihidroartemizinīna farmakokinētika plazmā ir parādīta 2. tabulā.

### **2. tabula. Farmakokinētisko parametru kopsavilkums pacientiem ar smagu malāriju**

<b>Rādītājs</b>	<b>Artesunāts</b>	<b>DHA</b>
C <sub>maks.</sub> (ng/ml)	1020–3260	2060–3140
V (l/kg)	1,3	0,75 (vidējā vērtība)
CL (l/kg/h)	3,4	1,1
t <sub>1/2</sub> (min)	15	80
AUC (ng-h/ml)	727–750	2017–3492

### Izklīde

Artesunāts un DHA izplatās organisma ārpusšūnu šķidrumā. Pacientiem ar nekomplīcētu malārijas infekciju aptuveni 93 % DHA ir saistīts ar proteīniem. Ir ziņots, ka ar *Plasmodia* inficētie eritrocīti satur ļoti augstu DHA koncentrāciju salīdzinājumā ar līmeni plazmā (piemēram, 300 reizes augstāku salīdzinājumā ar vidējo koncentrāciju plazmā).

### Biotransformācija

Citohroms 2A6 un esterāzes asinīs artesunātu pārveido par DHA. DHA inkubācijās cilvēka aknu mikrosomās DHA-glikuronīds bija vienīgais konstatētais metabolīts. Pacientu urīnā konstatēja  $\alpha$ -DHA- $\beta$ -glikuronīdu ( $\alpha$ -DHA-G) un mainīgu  $\alpha$ -DHA-G tetrahidrofurāna izomēra daudzumu. DHA bija sastopams tikai ļoti mazos daudzumos.



## Eliminācija

Artesunāts ļoti ātri izdalās no asinīm (dažu minūšu laikā), pārveidojoties par DHA. DHA no asinīm tiek izvadīts dažu stundu laikā pēc intravenozas devas ievadīšanas, galvenokārt glikuronīdu veidā izdaloties urīnā.

## Īpašas populācijas

### *Gados vecāki cilvēki*

Nav pieejami farmakokinētikas dati par 65 gadus veciem vai vecākiem pacientiem ar smagu malāriju pēc artesunāta intravenozas ievadīšanas (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

### *Nieru darbības traucējumi*

Nav pieejami farmakokinētikas dati par pacientiem ar nieru darbības traucējumiem. Klīnisko pētījumu dati par pacientiem ar smagu malāriju un nieru darbības traucējumiem ārstēšanas sākumā liecina, ka devas pielāgošana nav nepieciešama.

### *Aknu darbības traucējumi*

Nav pieejami farmakokinētikas dati par pacientiem ar aknu darbības traucējumiem. Klīnisko pētījumu dati par pacientiem ar smagu malāriju un aknu darbības traucējumiem ārstēšanas sākumā liecina, ka devas pielāgošana nav nepieciešama.

### *Pediātriskā populācija*

Farmakokinētikas dati par intravenozu artesunāta lietošanu jaundzimušajiem un zīdaiņiem ir ierobežoti. Fizioloģiski pamatota FK modelēšana un simulācijas liecina, ka ekspozīcija plazmā, iespējams, būs lielāka zīdaiņiem līdz 6 mēnešu vecumam, salīdzinot ar zīdaiņiem, kas vecāki par 6 mēnešiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

## **5.3 Preklīniskie dati par drošumu**

Artesunāta rezultāts bija negatīvs *in vitro* baktēriju reversās mutācijas testā, *in vitro* Ķīnas kāmjū olnīcu hromosomu izmaiņu testā, *in vivo* peļu kaulu smadzeņu mikrokodoliņu testos, ievadot zāles iekšķīgi, un *in vivo* mikrokodoliņu testos žurkām, ievadot zāles intravenozi. Kancerogenitātes pētījumi ar artesunātu nav veikti.

Blakusparādības, kas nav novērotas klīniskajos pētījumos, bet ir novērotas pētījumos ar dzīvniekiem, ja iedarbības līmenis bija līdzīgs klīniskās iedarbības līmenim, un kas varētu būt nozīmīgas klīniskajā lietošanā, bija šādas

### Toksiska ietekme uz reproduktīvo funkciju un attīstību

Fertilitātes un agrīnas embriju attīstības pētījumā intravenoza artesunāta ievadīšana žurkām devā, kas 1–2 reizes pārsniedza klīnisko devu (salīdzinot pēc ķermeņa virsmas laukuma), neietekmēja mātišu fertilitāti vai agrīno embrija attīstību. Orāla artesunāta lietošana organoģenēzes laikā žurkām, trušiem un pērtiķiem izraisa no devas atkarīgu embrija mirstības un augļa anomāliju (tostarp sirds un asinsvadu, smadzeņu un/vai skeleta) palielināšanos 0,3 līdz 1,6 reizes virs klīniskās devas, pamatojoties uz ķermeņa virsmas laukuma (ĶVL) salīdzinājumu. Lai gan dzīvnieku reprodukcijas pētījumi ar vairākām sugām ir pierādījuši orālu un intravenozi ievadāmu artesunāta un citu artemizīna grupas zāļu izraisītu kaitējumu auglim, nav skaidrs dzīvnieku datu klīniskais nozīmīgums.

Literatūrā publicētie pētījumi liecina, ka artesunāta iekšķīga lietošana žurku tēviņiem var izraisīt no devas un ilguma atkarīgu ietekmi uz sēklinieku piedēkli un sēkliniekiem, atgriezeniski samazinot dzīvotspējīgas spermas veidošanos, lietojot gandrīz klīniskas devas. Šādu iedarbību žurkām un suņiem

nenovēroja 28 dienu labas laboratorijas prakses (LLP) pētījumos, kas veikti, izmantojot intravenozas devas.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1 Palīgvielu saraksts**

Šķīdinātājs:

Nātrija dihidrogēnfosfāta monohidrāts

Nātrija hidrogēnfosfāta dihidrāts

Koncentrēta fosforskābe (pH korekcijai)

Nātrija hidroksīds (pH korekcijai)

Ūdens injekcijām

### **6.2 Nesaderība**

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

### **6.3 Uzglabāšanas laiks**

2 gadi

Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta 1,5 stundas 25 °C temperatūrā.

No mikrobioloģiskā viedokļa šīs zāles ir jāizlieto nekavējoties, ja vien atvēršanas / sagatavošanas / atšķaidīšanas metode neizslēdz mikrobioloģiskā piesārņojuma risku.

Ja tās nelieto nekavējoties, lietotājs ir atbildīgs par uzglabāšanas laiku un uzglabāšanas apstākļiem.

### **6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu sagatavošanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

### **6.5 Iepakojuma veids un saturs**

Pulveris ir pieejams I tipa stikla flakonā, kas aizvākots ar lateksu nesaturošu brombutilgumijas aizbāzni un alumīnija pārklājumu un satur 110 mg artesunāta.

Šķīdinātājs tiek piegādāts I tipa stikla flakonā, kas aizvākots ar lateksu nesaturošu brombutilgumijas aizbāzni un alumīnija pārklājumu un satur 12 ml sterila 0,3 M nātrija fosfāta buferšķīduma sagatavošanai.

Katrs iepakojums satur 2 vai 4 flakonus ar artesunāta pulveri un 2 vai 4 flakonus ar nātrija fosfāta buferšķīduma šķīdinātāju.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### **6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

#### Norādījumi par sagatavošanu

Ar adatu un šļirci ievelciet 11 ml no piegādātā 0,3 M nātrija fosfāta buferšķīduma un ievadiet flakonā ar Artesunate Amivas pulveri injekcijām (pagatavotā artesunāta koncentrācija ir 10 mg/ml). Viegli pavirpiniet (nekratiet) 5 līdz 6 minūtes, līdz pulveris ir pilnībā izšķīdis un vairs nav redzamu daļiņu.

## Lietošanas un utilizācijas pamācība

Vizuāli pārbaudiet šķīdumu flakonā, lai pārliecinātos, ka tajā nav redzamu daļiņu un šķīdums nav mainījis krāsu. Nelietot, ja šķīdums ir mainījis krāsu vai satur daļiņas.

Ievadiet sagatavoto šķīdumu intravenozi lēnas bolus injekcijas veidā 1–2 minūšu laikā. Neievadīt nepārtrauktas intravenozas infūzijas veidā.

Pēc lietošanas izmetiet flakonu un visu neizlietoto zāļu daudzumu.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

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

## **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

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

## **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums:

## **10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

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

## **II PIELIKUMS**

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

## **A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

## **B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

## **C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

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

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

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

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

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

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

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

### **III PIELIKUMS**

#### **MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **A. MARĶĒJUMA TEKSTS**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **KASTĪTE (2 X 2 FLAKONI) (4 X 4 FLAKONI)**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

*Artesunate Amivas* 110 mg pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai  
artesianate

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

Katrs pulvera flakons satur 110 mg artesunāta.  
Katrs šķīdinātāja flakons šķīduma pagatavošanai satur 12 ml 0,3 M nātrija fosfāta buferšķīduma. Pēc sagatavošanas 1 ml injekciju šķīduma satur 10 mg artesunāta.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Palīgvielas: nātrija dihidrogēnfosfāta monohidrāts, nātrija hidrogēnfosfāta dihidrāts, koncentrēta fosforskābe, nātrija hidroksīds, ūdens injekcijām

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

2 flakoni ar artesunāta pulveri un 2 flakoni ar nātrija fosfāta buferšķīdinātāju  
4 flakoni ar artesunāta pulveri un 4 flakoni ar nātrija fosfāta buferšķīdinātāju

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Intravenozai lietošanai.  
Pirms lietošanas izšķīdināt.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

Pagatavotais šķīdums jāizlieto 1,5 stundu laikā pēc pagatavošanas.



**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

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

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

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

**13. SĒRIJAS NUMURS**

LOT

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA****MARKĒJUMS UZ PULVERA FLAKONA****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

*Artesunate Amivas* 110 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai  
artesanate

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

Katrs pulvera flakons satur 110 mg artesunāta  
Pēc sagatavošanas 1 ml injekciju šķīduma satur 10 mg artesunāta

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS****4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Intravenozai lietošanai.  
Pirms lietošanas šķīdināt 11 ml pievienotā šķīdinātāja.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS****8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

Sagatavotais šķīdums jāizlieto 1,5 stundu laikā pēc sagatavošanas.

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Sagatavošanas datums un laiks: \_/\_/\_

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

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

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

**13. SĒRIJAS NUMURS**

LOT

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**

### **ŠĶĪDINĀTĀJA FLAKONA MARKĒJUMS**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

*Artesunate Amivas* 110 mg šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai  
sodium phosphate buffer

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

Katrs šķīdinātāja flakons sagatavošanai satur 12 ml 0,3 M nātrija fosfāta buferšķīduma

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Palīgvielas: nātrija dihidrogēnfosfāta monohidrāts, nātrija hidrogēnfosfāta dihidrāts, koncentrēta fosforskābe, nātrija hidroksīds, ūdens injekcijām

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Sagatavošanai.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

#### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

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

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

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

**13. SĒRIJAS NUMURS**

LOT

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

### *Artesunate Amivas 110 mg pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai* artесunate

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

#### **Pirms zāļu saņemšanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai medmāsai.
- Ja jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

#### **Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir Artesunate Amivas un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Artesunate Amivas lietošanas
3. Kā lietot Artesunate Amivas
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Artesunate Amivas
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### **1. Kas ir Artesunate Amivas un kādam nolūkam tās lieto**

Artesunate Amivas satur aktīvo vielu artesunātu. Artesunate Amivas lieto, lai ārstētu smagu malāriju pieaugušajiem un bērniem.

Pēc ārstēšanas ar Artesunate Amivas ārsts pabeigs malārijas ārstēšanu ar pretmalārijas zālēm, ko var lietot iekšķīgi.

#### **2. Kas Jums jāzina pirms Artesunate Amivas lietošanas**

##### **Nelietojiet Artesunate Amivas šādos gadījumos:**

- ja Jums ir alerģija pret artesunātu, pret jebkuru citu pretmalārijas terapiju, kas satur artemizīnu (piemēram, artemeteru vai dihidroartemizīnu), vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

##### **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pēc ārstēšanas ar šīm zālēm Jums var attīstīties anēmija, samazināts sarkano asins šūnu skaits vai citas izmaiņas asinīs. Ārstēšanas laikā var rasties dažas asins šūnu skaita izmaiņas, un pēc malārijas ārstēšanas pārtraukšanas tās parasti atjaunojas. Tomēr dažiem indivīdiem attīstās smaga anēmija, kas var rasties vairākas nedēļas pēc malārijas ārstēšanas pabeigšanas. Vairumā gadījumu anēmija atjaunojas bez īpašas ārstēšanas. Nedaudzos gadījumos anēmija var būt smaga un var būt nepieciešama asins pārliešana. Ārsts regulāri veiks asins analīzes, kas var ietvert tiešo antiglobulīna testu, lai noteiktu, vai ir nepieciešama ārstēšana, piemēram, ar kortikosteroīdiem, un uzraudzīs Jūsu atveseļošanos 4 nedēļas pēc malārijas ārstēšanas pabeigšanas. Svarīgi ir apmeklēt šīs pārbaudes. Lai iegūtu plašāku informāciju, konsultējieties ar ārstu.

##### **Citas zāles un Artesunate Amivas**

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Tas attiecas arī uz bezrecepšu zālēm.

Dažas zāles nedrīkst lietot kopā ar artesunātu, jo tās var mazināt tā ietekmi uz malāriju. Daži piemēri ir šādi:

- rifampicīns (bakteriālu infekciju ārstēšanai);
- ritonavīrs, nevirapīns (zāles pret HIV);
- karbamazepīns, fenitoīns (epilepsijas ārstēšanai).

Dažas zāles var paaugstināt artesunāta līmeni asinīs un paaugstināt blakusparādību risku. Daži piemēri ir šādi:

- diklofenaks (sāpju vai iekaisuma ārstēšanai);
- aksitinibs, vandetanibs un imatinibs (lieto noteiktu vēža veidu ārstēšanai).

Artesunāts var paaugstināt vai pazemināt dažu citu zāļu līmeni asinīs. Ārsts Jums sniegs ieteikumus par jebkādu zāļu lietošanu artesunāta terapijas laikā.

### **Grūtniecība un barošana ar krūti**

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Jūsu ārsts apspriedīs ar Jums iespējamo risku, kas saistīts ar Artesunate Amivas lietošanu grūtniecības laikā. Lietošana grūtniecības pirmajā trimestrī nav ieteicama, ja vien ārsts nav nolēmis, ka ārstēšanas sniegtais ieguvums Jums pārsniedz risku Jūsu vēl nedzimušajam bērnam. Vēlākā grūtniecības posmā Jūs drīkstat lietot Artesunate Amivas tikai tad, ja ārsts uzskata, ka nav piemērotu alternatīvu zāļu.

Ja Jūs esat grūtniece vai kļūstat par grūtnieci šo zāļu lietošanas laikā, ārsts informēs par grūtniecību ražotāju, kurš veic uzskaiti, lai izprastu ārstēšanas iespējamo ietekmi uz grūtniecību un bērnu.

Šīs zāles nelielā daudzumā var būt mātes pienā. Nav zināms, vai tās varētu ietekmēt ar krūti barotu bērnu. Ja Jūs plānojat barot bērnu ar krūti, konsultējieties ar ārstu par to, vai Jums un Jūsu bērnam sniegtais ieguvums no krūts barošanas pārsniedz potenciālo risku.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpoiet mehānismus, ja jūtat nogurumu vai reiboni.

### **Artesunate Amivas satur nātriju**

Šīs zāles satur 193 mg nātrija (galvenā pārtikā lietojamās/vārāmās sāls sastāvdaļa) katrā atsevišķā devā. Tas ir līdzvērtīgi nedaudz mazāk kā 10 % no ieteicamās maksimālās nātrija dienas devas pieaugušajiem.

Tā kā pirmā un otrā deva ir ieteicama ar 12 stundu starplaiku, tas nodrošinātu 386 mg nātrija (gandrīz 20 % no maksimālās dienas devas).

## **3. Kā lietot Artesunate Amivas**

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam.

Šīs zāles Jums tiks ievadītas lēnas injekcijas veidā tieši vēnā. Ārsts vai medmāsa Jums injicēs šīs zāles.

Ievadīto zāļu deva ir atkarīga no Jūsu ķermeņa masas, un ārsts vai medmāsa noteiks pareizo Jums ievadāmo zāļu daudzumu. Ieteicamā deva ir 2,4 mg uz katru kg ķermeņa masas. Deva uz kg ir vienāda visu vecumu pieaugušajiem un bērniem.

Jums tiks ievadītas vismaz trīs Artesunate Amivas devas ar 12 stundu starplaiku. Pēc trim devām, ja Jūs joprojām nevarat lietot zāles iekšķīgi, Jums tiks ievadīta viena Artesunate Amivas deva ik pēc 24 stundām (vienu reizi dienā), līdz Jūs varēsiet lietot citu malārijas ārstēšanas līdzekli iekšķīgi.

Ir ļoti svarīgi, lai Jūs pabeigtu pilnu pretmalārijas ārstēšanas kursu, lietojot zāles iekšķīgi pēc tam, kad Jums ievadītas vismaz trīs Artesunate Amivas devas injekcijas veidā.



### **Ja esat lietojis Artesunate Amivas vairāk, nekā noteikts**

Tā kā šīs zāles Jums tiks ievadītas slimnīcā, ir maz ticams, ka Jūs saņemsiet pārāk daudz zāļu. Ja Jums ir kādas bažas, pastāstiet par to ārstam. Pārdozēšanas pazīmes ir krampji, tumši iekrāsoti izkārnījumi, asins analīžu rezultāti, kas uzrāda zemu asins šūnu skaitu, vājums, nogurums, drudzis un slikta dūša. Ja Jums tiks ievadīts pārāk daudz šo zāļu, ārsts palīdzēs ārstēt šos simptomus.

### **Ja aizmirsta Artesunate Amivas deva**

Tā kā šīs zāles Jums ievadīs slimnīcā, Jūsu ārsts vai medmāsa pārvaldīs Jūsu ārstēšanu, un ir maz ticams, ka deva tiks aizmirsta. Ja deva tiks aizkavēta, ārsts vai medicīnas māsa sniegs nepieciešamo devu, tiklīdz tas būs iespējams, un turpinās ievadīt turpmākās devas ar 12 vai 24 stundu starplaiku.

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

## **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ja Jums rodas kāda no šīm blakusparādībām, nekavējoties vērsieties pēc medicīniskas palīdzības:

- apgrūtināta elpošana vai rīšana, sejas, mutes vai rīkles pietūkums. Šīs pazīmes var liecināt par smagu alerģisku reakciju. Nav zināms, cik bieži ir ļoti smagas alerģiskas reakcijas, kas izraisa samaņas zudumu.

### **Ļoti biežas blakusparādības** (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

veselu sarkano asins šūnu trūkums, kas var izraisīt nogurumu un vājumu (anēmija); tas var attīstīties vismaz 7 dienas vai dažkārt vairākas nedēļas pēc ārstēšanas beigām.

### **Biežas blakusparādības** (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- vēnas iekaisums;
- izmainīta garšas izjūta;
- paaugstināta ķermeņa temperatūra vai drudzis;
- ļoti tumši dzeltens vai sarkanbrūns urīns;
- pasliktināta nieru darbība, tostarp samazināta urīna izdalīšanās;
- viegli veidojas zilumi vai lēna iegriezumu vai brūču asinsrece;
- patoloģiski aknu enzīmu līmeņi, kas noteikti asins analīzēs;
- ādas dzelte;
- caureja;
- sāpes vēderā;
- vemšana;
- palēnināts sirdsdarbības ātrums;
- pazemināts asinsspiediens;
- klepus;
- rinīts (aizlikts deguns un/vai iesnas);
- reibonis vai vājums;
- galvassāpes.

### **Retāk** (var rasties mazāk nekā 1 no 100 pacientiem)

- nogurums;
- slikta dūša;
- aizcietējums;
- sāpes injekcijas vietā;
- sāpīgi, plaši izsitumi ar čūlām, īpaši mutes tuvumā, degunā, acīs un dzimumorgānos, gripai līdzīgi simptomi vairākas dienas (Stīvensa-Džonsona sindroms (*Stevens-Johnson syndrome*, SJS));
- ēstgribas zudums;
- izsitumi;
- nieze;
- sejas pietūkums un apsārtums;
- pietvīkums.

### **Nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)**

- Jūsu imūnsistēmas radīts veselu sarkano asins šūnu trūkums (imūna hemolītiska anēmija);
- patoloģiska sirds elektriskā aktivitāte, kas ietekmē sirds ritmu (QT intervāla pagarināšanās elektrokardiogrammā).

### **Ziņošana par blakusparādībām**

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

## **5. Kā uzglabāt Artesunate Amivas**

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz marķējuma pēc “EXP”.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Pagatavotais šķīdums jāizlieto 1,5 stundu laikā pēc pagatavošanas.

## **6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

### **Ko satur Artesunate Amivas**

- Aktīvā viela ir artesunāts.
- Katrs pulvera flakons satur 110 mg artesunāta.
- Katrs šķīdinātāja flakons sagatavošanai satur 12 ml 0,3 M nātrija fosfāta buferšķīduma.
- Citas sastāvdaļas 0,3 M nātrija fosfāta buferšķīdumā ir nātrija dihidrogēnfosfāta monohidrāts, nātrija hidrogēnfosfāta dihidrāts (skatīt 2. punktu “Artesunate Amivas satur nātriju”) un koncentrēta fosforskābe (pH pielāgošanai), nātrija hidroksīds (pH pielāgošanai) un ūdens injekcijām.

Pēc šķīdināšanas 11 ml šķīdinātāja 1 ml injekciju šķīduma satur 10 mg artesunāta.

### **Artesunate Amivas ārējais izskats un iepakojums**

Artesunate Amivas 110 mg pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai.

Pulveris ir balts vai gandrīz balts, smalks, kristālisks pulveris stikla flakonā.

Šķīdinātājs ir dzidrs, bezkrāsains šķidrums stikla flakonā.

Katrā iepakojumā ir 2 vai 4 Artesunate Amivas pulvera flakoni un 2 vai 4 nātrija fosfāta buferšķīduma flakoni.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### **Reģistrācijas apliecības īpašnieks**

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

### **Ražotājs**

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

### **Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

### **Citi informācijas avoti**

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

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

<----->

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

### **Sagatavošana un ievadīšana**

Nepieciešamā Artesunate Amivas deva ir jāaprēķina pirms sagatavošanas:

Deva mg = pacienta ķermeņa masa kg x 2,4

Gatavojot devu, ir jāšķīdina tikai nepieciešamais Artesunate Amivas flakonu skaits. Atlikušos neatvērtos flakonus var uzglabāt kartona kastītē līdz nākamās plānotās devas sagatavošanai lietošanai.

Lai sagatavotu šķīdumu, izvelciet 11 ml pievienotā šķīdinātāja (0,3 M nātrija fosfāta buferšķīduma) ar adatu un šļirci. Ievadiet flakonā, kas satur artesunāta pulveri (galīgā artesunāta koncentrācija pēc sagatavošanas ir 10 mg/ml). Viegli pavirpiniet 5 līdz 6 minūtes, līdz pulveris ir pilnībā izšķīdis. Nekratiet.

Vizuāli pārbaudiet šķīdumu flakonā, lai pārliecinātos, ka tajā nav redzamu daļiņu un nav krāsas izmaiņu. Nelietot, ja šķīdums ir mainījies krāsu vai satur redzamas daļiņas.

Ievadiet sagatavoto zāļu šķīdumu intravenozi lēnas bolus injekcijas veidā 1–2 minūšu laikā. Neievadīt nepārtrauktas intravenozas infūzijas veidā.

Ieteicamā devu shēma ir 0, 12, 24 un 48 stundas, pēc tam vienu reizi dienā, līdz ir panesamas alternatīvas perorālās pretmalārijas zāles.

Artesunate Amivas satur arī 193 mg nātrija ieteicamajā vienreizējā devā 60 kg pieaugušajam, kas ir līdzvērtīgi 9,6 % no Pasaules Veselības organizācijas (PVO) ieteiktās maksimālās 2 g nātrija dienas devas pieaugušajiem. Tā kā pirmā un otrā deva ieteicama ar 12 stundu starplaiku, dienās, kad divas devas ievada 24 stundu laikā, deva būs 386 mg nātrija dienā, kas ir līdzvērtīgi 19,2 % no Pasaules Veselības organizācijas (PVO) ieteiktās maksimālās 2 g nātrija dienas devas pieaugušajiem.

### **Pagatavota Artesunate Amivas šķīduma uzglabāšana**

Pēc sagatavošanas Artesunate Amivas šķīdums jāievada 1,5 stundu laikā pēc pagatavošanas. Neizlietotais šķīdums jāiznīcina atbilstoši vietējam vadlīnijām.