

## **ANNESS I**

### **SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT**

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

## **1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Artesunate Amivas 110 mg trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni

## **2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA**

Kull kunjett ta' trab fih 110 mg ta' artesunate.

Wara r-rikostituzzjoni, is-soluzzjoni għall-injezzjoni fiha 10 mg ta' artesunate għal kull mL.

Eċċipjent(i) b'effett maġġur

Wara r-rikostituzzjoni, is-soluzzjoni għall-injezzjoni fiha 13.4 mg ta' sodium għal kull mL.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## **3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA**

Trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni.

Trab: trab kristallin fin abjad jew kważi abjad.

Solvent: soluzzjoni ċara u mingħajr kulur.

## **4. TAGHRIF KLINIKU**

### **4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi**

Artesunate Amivas huwa indikat għat-trattament inizjali tal-malarja severa fl-adulti u fit-tfal (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.1).

Għandha tingħata kunsiderazzjoni lill-gwida uffiċjali dwar l-użu xieraq ta' aġenti kontra l-malarja.

### **4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata**

Huwa rrakkomandat li Artesunate Amivas għandu jintuża għat-trattament ta' pazjenti b'malarja severa biss wara konsultazzjoni ma' tabib b'esperjenza xierqa fil-ġestjoni tal-malarja.

Pożoloġija

It-trattament inizjali tal-malarja severa b'artesunate għandu dejjem jiġi segwit minn kors ta' trattament sħiħ b'terapija orali xierqa kontra l-malarja.

*Adulti u tfal (twelid sa inqas minn 18-il sena)*

Id-doża rakkomandata hija ta' 2.4 mg/kg (0.24 mL ta' soluzzjoni għall-injezzjoni rikostitwita għal kull kg tal-piż tal-ġisem) permezz ta' injezzjoni ġol-vini wara 0, 12 u 24 siegħa (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Wara mill-inqas 24 siegħa (3 doži) ta' trattament b'Artesunate Amivas, il-pazjenti li ma jistgħux jittolleraw trattament orali jistgħu jkomplu jirċievu trattament ġol-vini b'2.4 mg/kg darba kull 24 siegħa (minn 48 siegħa wara l-bidu tat-trattament).

It-trattament b'Artesunate Amivas għandu jitwaqqaf meta l-pazjenti jkunu jistgħu jittolleraw it-trattament orali. Wara li jitwaqqaf Artesunate Amivas, il-pazjenti kollha għandhom jirċievu kors ta' trattament komplut ta' skema ta' trattament orali ta' kombinazzjoni xierqa kontra l-malarja.

#### Popolazzjonijiet speċjali

##### *Anzjani*

Mhux meħtieġ aġġustament tad-doża (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

##### *Indeboliment tal-kliwi*

Mhux meħtieġ aġġustament fid- doża (ara sezzjoni 5.2).

##### *Indeboliment tal-fwied*

Mhux meħtieġ aġġustament fid- doża (ara sezzjoni 5.2).

#### Popolazzjoni pedjatrika

Mhu rakkomandat l-ebda aġġustament fid-doża abbażi tal-età jew tal-piż (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

#### Metodu ta' kif għandu jingħata

Artesunate Amivas huwa għall-ġhoti ġol-vini biss. Is-soluzzjoni rikostitwita għandha tingħata bhala injezzjoni bolus bil- mod fuq minuta sa żewġ minuti.

Artesunate Amivas għandu jiġi rikostitwit mas-solvent fornut qabel l-ġhoti.

Minhabba l-instabbiltà ta' artesunate f'soluzzjonijiet fl-ilma, is-soluzzjoni rikostitwita għandha tintuża fi żmien 1.5 sigħat mill-preparazzjoni. Għalhekk, id-doża meħtieġa ta' artesunate għandha tiġi kkalkulata (doża f'mg = il-piż tal-pazjent f'kg x 2.4) u n-numru ta' kunjetti ta' artesunate meħtieġa għandu jiġi determinat qabel ma jiġi rikostitwit it-trab ta' artesunate.

Għal istruzzjonijiet dwar ir-rikostituzzjoni tal-prodott mediċinali qabel jingħata, ara sezzjoni 6.6. Wara r-riżettar il-prodott mediċinali għandu jkun soluzzjoni ċara u bla kulur mingħajr partiċelli viżibbli.

### **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva, għal kwalunkwe aġent kontra l-malarja artemisinin ieħor jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.

### **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

#### Sensittività eċċessiva

Ġew irrapportati reazzjonijiet allergiċi għal artesunate fil-vini, inkluż anafilassi. Reazzjonijiet allergiċi oħrajn irrapportati jinkludu urtikarja, raxx u prurite (ara sezzjoni 4.8).

#### Emolizi ttardjata wara artesunate

Emolizi ttardjata wara artesunate (*post-artesunate delayed haemolysis*- PADH) hija kkaratterizzata minn tnaqqis fl-emoglobina b'evidenza tal-laboratorju ta' emolizi (bħal tnaqqis fl-aptoġlobina u żieda fil-lactate dehydrogenase) bil-bidu ta' mill-inqas 7 ijiem u xi kultant diversi ġimghat wara l-bidu tat-

trattament b'artesunate. PADH giet irrapportata li ssehh b'mod komuni hafna wara trattament b'success ta' malarja severa li bdiet b'artesunate gol-vini fi vjaggaturi li jirritornaw. Ir-riskju ta' PADH jista' jkun l-oghla f'pazjenti b'iperparasitemija u fi tfal izghar. Il-pazjenti ghandhom jigu mmonitorjati ghal evidenza ta' anemija emolitika ghal 4 gimghat wara l-bidu tat-trattament b'artesunate. L-irkupru spontanju mill-PADH normalment isehh fi zmien ftit gimghat. Madankollu, kien hemm rapporti ta' kazijiet ta' anemija emolitika wara artesunate li kienet severa bizzejjed biex tehtieg trasfuzjoni. Billi sottokategorija ta' pazjenti b'emodijalisi ttardjata wara terapija b'artesunate ghandhom evidenza ta' anemija emolitika immuni, ghandu jigi kkunsidrat li jitwettaq test tal-antiglobulini dirett sabiex jigi determinat jekk hijiex mehtiega terapija, ez. b'kortikosteroidi. Ara sezzjoni 4.8.

### Retikuloċitopenja

L-artemisinin urew effetti inibitorji diretti fuq il-prekursuri tal-eritrojde umani *in vitro* u jinibixxu r-risponsi tal-mudullun (speċjalment prekursori taċ-ċelloli ħomor tad-demm) f'mudelli annimali. Kemm id-data ta' qabel l-użu kliniku tal-annimali kif ukoll id-data tal-bniedem minn provi kliniċi ssuggeriet li retikuloċitopenja reversibbli ssehh tal-inqas b'mod komuni flimkien ma' trattament b'artesunate gol-vini (ara sezzjoni 4.8). L-ghadd ta' retikuloċiti jirkupra wara l-waqfien tat-trattament.

### Malarja minhabba *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae* jew *Plasmodium ovale*

Artesunate Amivas ma ghex evalwat fit-trattament ta' malarja severa minhabba *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae* jew *Plasmodium ovale*. Data disponibbli tindika li dan huwa effettiv kontra l-ispeċi kollha ta' *Plasmodium* (ara sezzjoni 5.1). Dan ma jittrattax il-forom tal-istadju tal-fwied *hypnozoite* ta' *Plasmodium* u ghalhekk mhux se jipprevjeni rikaduti tal-malarja minhabba *Plasmodium vivax* jew *Plasmodium ovale*. Il-pazjenti li inizjalment jigu ttrattati b'artesunate ghal malarja severa minhabba *P. vivax* jew *P. ovalbue* ghandhom jircievu agent kontra l-malarja li jkun attiv kontra l-forom tal-istadju tal-fwied *hypnozoite* ta' *Plasmodium*.

Ko-amministrazzjoni ta' artesunate intravenoz ma' inibitur qawwi tal-enzimi UGT (ez. axitinib, vandetanib, imatinib, diklofenak) jista' jzid l-espozizzjoni fil-plasma ghal DHA. Ko-amministrazzjoni ghandha tigi evitata kemm jista' jkun (ara sezzjoni 4.5).

Ko-amministrazzjoni ta' Artesunate Amivas ma' indutturi tal-UGT (ez. nevirapine, ritonavir, rifampicin, carbamazepine, phenytoin) jista' jnaqqas l-espozizzjoni ghal DHA, u jwassal ghal tnaqqis jew telf fl-effiċja. Ko-amministrazzjoni ghandha tigi evitata (ara sezzjoni 4.5).

### Tqala

L-użu ta' Artesunate Amivas tul l-ewwel trimestru mhuwiex rakkomandat sakemm il-benefiċċju għall-omm jaqbeż ir-riskju għall-fetu (ara sezzjoni 4.6).

### Trabi ta' inqas minn 6 xhur

M'hemmx data klinika bizzejjed biex tistabbilixxi s-sigurtà u l-effikaċja ta' Artesunate Amivas fi trabi taht is-6 xhur. Immudellar u simulazzjonijiet farmakokinetiċi jindikaw li wara 2.4 mg/kg gol-vini artesunate l-esponimenti fil-plażma ta' dihydroartemisinin (DHA) fi trabi ta' inqas minn 6 xhur x'aktarx ikunu oghla minn dawk fi trabi u tfal akbar fl-età (ara sezzjoni 5.2).

### Anzjani

M'hemmx bizzejjed data klinika biex jigu stabbiliti s-sigurtà u l-effikaċja ta' artesunate gol-vini f'pazjenti ta' 65 sena u aktar b'malarja severa (ara sezzjoni 5.2).

## Informazzjoni dwar eċċipjenti

Dan il-prodott mediċinali fih 193 mg sodium f'kull doża waħda rakkomandata għal adult ta' 60 kg, ekwivalenti għal 9.6 % tal-ammont massimu rakkomandat mill-WHO ta 2 g sodium li għandu jittiehed kuljum minn adult. Peress li l-ewwel u t-tieni doża huma rakkomandati 12-il siegħa minn xulxin, fil-jiem meta jingħataw żewġ dożi f'perjodu ta' 24 siegħa, imbagħad id-doża tkun 386 mg sodium kuljum, ekwivalenti għal 19.2 % tal-ammont massimu rakkomandat mill-WHO ta 2 g sodium li għandu jittiehed kuljum minn adult.

### **4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni**

Ma sarux studji kliniċi dwar interazzjonijiet bejn mediċina u ohra b' Artesunate Amivas.

#### *Effett ta' prodotti mediċinali ohra fuq artesunate u/jew dihydroartemisinin (DHA)*

Wara l-ghoti ġol-vini, artesunate jinbidel f'DHA mill-esterases u minn CYP2A6. Id-DHA jinbidel f'konjugati tal-glukuronid inattivi primarjament permezz ta' UGT1A9.

L-ghoti flimkien ta' artesunate ġol-vini ma' inibituri qawwija ta' enzimi UGT (eż. axitinib, vandetanib, imatinib, diclofenac) jista' jżid l-esponimenti fil-plażma għad-DHA. Jekk ikun possibbli, l-ghoti flimkien għandu jiġi evitat (ara sezzjoni 4.4).

L-ghoti flimkien ta' Artesunate Amivas ma' indutturi ta' UGT (eż. nevirapine, ritonavir, rifampicin, carbamazepine, phenytoin) jista' jnaqqas l-esponimenti għal DHA, li jwassal għal tnaqqis fl-effikaċja jew għal telf tagħha. L-ghoti flimkien għandu jiġi evitat (ara sezzjoni 4.4).

#### *Effett ta' artesunate u/jew id-DHA fuq prodotti mediċinali ohra*

Data limitata minn studji in-vitro u minn studji kliniċi ta' interazzjoni bejn mediċina u ohra b'artesunate orali u/jew DHA orali indikaw li d-DHA jinduċi CYP3A u jinibixxi CYP1A2. Hija rakkomandata l-kawtela meta jingħata flimkien ma' artesunate ġol-vini ma' substrati ta' CYP3A4 jew CYP1A2 li għandhom meded terapewtiċi doqjoq.

### **4.6 Fertilità, tqala u treddigh**

#### Tqala

Hemm esperjenza klinika limitata bl-użu ta' Artesunate Amivas fl-ewwel trimestru tat-tqala. Ma jistax jiġi eskluż riskju għall-fetu. Studji f'animali urew effetti tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara 5.3). L-użu ta' Artesunate Amivas fl-ewwel trimestru għalhekk mhuwiex rakkomandat sakemm il-benefiċċju għall-omm ma jkunx akbar mir-riskju għall-fetu.

Ammont moderat ta' data klinika dwar l-użu waqt il-tqala (bejn 300-1 000 rizultat ta' tqala) juri li m'hemm l-ebda effett ta' formazzjoni difettuża jew effetti tossiċi fil-fetu/fit-tarbija tat-twelid wara l-użu ta' artesunate meta jingħata ġol-vini fit-tieni jew it-tielet trimestru tagħhom. Bħala prekawzjoni hu preferribli li l-użu ta' Artesunate Amivas waqt it-tieni jew it-tielet trimestru tat-tqala jiġi evitat.

#### *Reġistru tat-tqala*

Ġie stabbilit reġistru tat-tqala biex jissorvelja t-tqaliet kollha u l-eżiti tagħhom wara t-trattament b' Artesunate Amivas.

#### Treddigh

Id-DHA, li huwa metabolit ta' artesunate, huwa preżenti fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. M'hemmx data dwar l-effetti ta' artesunate jew id-DHA fuq it-tarbija li qed titredda' jew fuq il-produzzjoni tal-

halib. Il-benefiċċji tat-treddiġh għall-omm u għat-tarbija għandhom jiġu ppeżati kontra r-riskju potenzjali mill-esponiment tat-tarbija għad-DHA permezz tal-halib tas-sider.

### Fertilità

M'hemmx *data* disponibbli dwar il-fertilità fil-bnedmin.

Studji f'annimali rrapportaw effetti fuq l-organi riproduttivi tar-raġel, madankollu studji f'firien nisa ma wrew l-ebda effett fuq il-fertilità (ara sezzjoni 5.3).

#### **4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni**

Ma sar ebda studju dwar l-effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Sturdament huwa effett mhux mixtieq komuni b'Artesunate Amivas li jista' jkollu influwenza moderata fuq l-abilita' tas-sewqan u l-użu ta' makkinarju. Il-pazjenti għandhom jiġu mwissija biex ma jsuqux u ihaddmu magni jekk ihossu hom għajjenin jew sturduti.

## 4.8 Effetti mhux mixtieqa

### Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Ir-reazzjoni avversa l-aktar komuni għall-medicina rrappurtata fi provi kliniċi kienet l-anemija. Filwaqt li l-anemija ssehh b'mod komuni hafna f'pazjenti b'malarja severa bhala rizzultat tal-marda u trattament effettiv, giet irrappurtata wkoll anemija li ma kinitx relatata mad-doża f'individwi b'saħħithom fi studji farmakoloġiċi kliniċi b'artesianate ġol-vini.

Emolisi Ttardjata Wara Artesunate (PADH) giet irrappurtata b'mod komuni hafna wara t-trattament effettiv tal-malarja severa b'artesianate ġol-vini fil-vjaġġaturi u fit-tfal (ara sezzjoni 4.4).

Retikuloċitopenja li tfiq wara t-tmiem tat-trattament b'artesianate ġol-vini ssehh b'mod komuni jew komuni hafna (ara sezzjoni 4.4).

### Lista f'tabella ta' reazzjonijiet avversi

Avvenimenti avversi kkunsidrati li huma tal-inqas possibilmment relatati ma' artesianate huma elenkati hawn taht skont is-sistema tal-ġisem, il-klassifika tal-organi u l-frekwenza assoluta. Il-frekwenzi huma definiti bhala komuni hafna ( $\geq 1/10$ ), komuni ( $1/100$ - $1/10$ ), mhux komuni ( $1/1000$ - $1/100$ ) u mhux magħruf (ma tistax tiġi ddeterminata l-frekwenza) (Tabella 1).

**Tabella 1. Sommarju tar-reazzjonijiet avversi għall-medicina skont is-sistema tal-organi u frekwenza**

| Sistemi tal-organi                             | Komuni hafna                                                                       | Komuni                                  | Mhux komuni        | Mhux magħruf                         |
|------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|--------------------|--------------------------------------|
| Infezzjonijiet u infestazzjonijiet             |                                                                                    | Rinite                                  |                    |                                      |
| Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika     | Anemija<br>Tnaqqis fl-ghadd ta' retikuloċiti<br>Emolisi ttardjata wara artesianate |                                         |                    | Anemija emolitika immuni             |
| Disturbi fis-sistema immunitarja               |                                                                                    |                                         |                    | Anafilassi                           |
| Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni       |                                                                                    |                                         | Anoressija         |                                      |
| Disturbi fis-sistema nervuża                   |                                                                                    | Sturdament,<br>Disġewżja, Uġiġh ta' ras |                    |                                      |
| Disturbi fil-qalb                              |                                                                                    | Bradikardija                            |                    | Titwil fil-QT fl-elettrokardjogramma |
| Disturbi vaskulari                             |                                                                                    | Ipotensjoni, Flebite                    | Fwawar             |                                      |
| Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali |                                                                                    | Sogħla                                  |                    |                                      |
| Disturbi gastrointestinali                     |                                                                                    | Uġiġh Addominali, Dijarea, Remettar     | Nawsja, Stitikezza |                                      |

| Sistemi tal-organi                                     | Komuni hafna | Komuni                                          | Mhux komuni                                            | Mhux maghruf |
|--------------------------------------------------------|--------------|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|--------------|
| Disturbi fil-fwied u fil-marrar                        |              | Iperbilirubinemija<br>Suffejra                  |                                                        |              |
| Mard tas-saħħa tas-snien u t-tessut taħt is-skik       |              |                                                 | Sindrome ta' Stevens-Johnson, Prurite, Raxx, Urtikarja |              |
| Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja             |              | Emoglobinurja<br>Insuffiċjenza akuta tal-kliewi |                                                        |              |
| Disturbi Ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata |              | Deni                                            | Għeja, Uġigh fis-sit tal-injezzjoni                    |              |
| Investigazzjonijiet                                    |              | Żieda fl-ALT, Żieda fl-AST                      |                                                        |              |

#### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#).

#### **4.9 Doża eċċessiva**

F'każijiet ta' suspett ta' dożaġġ eċċessiv, għandha tingħata terapija sintomatika u ta' appoġġ kif xieraq.

### **5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

#### **5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

Kategorija farmakoterapewtika: Antiprotozoals, artemisinin u derivattivi, Kodiċi ATC: P01BE03.

#### Mekkaniżmu ta' azzjoni

Ġeneralment huwa maħsub li l-mekkaniżmu ta' azzjoni kontra l-malarja ta' artesunate jiddependi mill-attivazzjoni li tinvolvi qasma medjata mill-ħadid tal-pont ta' endoperoxide tad-DHA biex jiġġenera radikal hieles organiku instabbli segwit minn alkilazzjoni, fejn ir-radikal hieles jehel ma' proteini tal-malarja li jwasslu għall-qerda tal-membrani tal-parassiti.

#### Attività *in vitro*

Data *in-vitro* disponibbli tindika li konċentrazzjonijiet inibitorji ta' 50 % (valuri IC<sub>50</sub>) ta' artesunate huma ġeneralment komparabbli għal *P. falciparum* u għall-ispeċi l-oħra ta' *Plasmodium* li jikkawżaw il-malarja fil-bnedmin (*P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae*, *P. knowlesi*).

#### Reżistenza għal artemisinin

Suxxettibbiltà mnaqqsa għal artesunate u għal artemisinins oħra, li klinikament jidhru bħala rati aktar bil-mod ta' tneħħija tal-parassiti hija assoċjata ma' mutazzjoni fil-ġene *K13*, li jikkodifika l-proteina Kelch propeller Kelch13 tal-parassita.

## Effikaċja klinika

F'SEAQUAMAT (Prova tal-Malarja bi Quinine Artesunate fix-Xlokk tal-Asja), prova open-label, multicentrika li saret fil-Bangladesh, fl-Indja, fl-Indoneżja u fil-Myanmar, 1461 pazjent (1259 adult u 202 tifel u tifla ta' <15-il sena) b'malarja falciparum severa ġew randomizzati għal trattament inizjali ġol-vini b'artesianate jew quinine sakemm setgħet tiġi ttollerata l-medikazzjoni orali. Artesunate nġhata f'doża ta' 2.4 mg/kg ġol-vini wara 0, 12 u 24 siegħa u mbagħad kull 24 siegħa. Quinine nġhata ġol-vini f'doża ta' 20 mg/kg fuq perjodu ta' 4 sigħat, segwit minn 10 mg/kg tliet darbiet kuljum fuq perjodu ta' sagħtejn sa tmien sigħat. Il-mortalità fil-popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi ttrattata kienet ta' 14.7 % (107 minn 730) fil-grupp ta' artesunate meta mqabbla ma' 22.4 % (164 minn 731) fil-grupp ta' quinine, tnaqqis fil-probabbiltà tal-mewt aġġustata mis-sit tal-istudju ta' 40 % (95% CI: 21 %, 55 %; p=0.0002).

Il-mortalità f'pazjenti b'malarja severa fil-grupp ta' artesunate kienet ta' 19.8 % (101 minn 509) meta mqabbla ma' 28.1 % (152 minn 541), tnaqqis fil-probabbiltà tal-mewt aġġustata skont is-sit tal-istudju ta' 35 % (95% CI: 13 %, 52 %; p=0.003).

AQUAMAT (Prova Afrikana tal-Malarja bi Quinine Artesunate) kienet prova open-label multicentrika li fiha t-tfal Afrikani ta' < 15-il sena (n=5425) b'malarja falciparum severa ġew randomizzati għal artesunate parenterali jew quinine parenterali bl-użu tal-istess doża bħal f'SEAQUAMAT. Il-mortalità fil-popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi ttrattata kienet ta' 8.5 % (230 minn 2712) fil-grupp ta' artesunate meta mqabbla ma' 10.9 % (297 of 2713) fil-grupp ta' quinine, tnaqqis fil-probabbiltà tal-mewt aġġustata mis-sit tal-istudju ta' 25 % (95 % CI: 10 %, 37 %; p=0.0022). Il-mortalità fi tfal b'malarja severa fil-grupp ta' artesunate kienet ta' 9.9 % (226 minn 2280) meta mqabbla ma' 12.4 % (291 minn 2338) fil-grupp ta' quinine, tnaqqis fil-probabbiltà tal-mewt aġġustata mis-sit tal-istudju ta' 23 % (95 % CI: 7 %, 36 %; (p=0.0055).

## **5.2 Tagħrif farmakokinetiku**

### Assorbiment

Wara l-ġhoti ġol-vini ta' artesunate bħala injezzjoni bolus fuq perjodu ta' minuta sa żewġ minuti, il-farmakokinetika ta' artesunate u dihydroartemisinin fil-plażma jidhru f'Tabella 2.

**Tabella 2: Sommarju tal-parametri farmakokinetiċi f'pazjenti b'malarja severa**

| <b>Parametru</b>  | <b>Artesunate</b> | <b>DHA</b>          |
|-------------------|-------------------|---------------------|
| $C_{max}$ (ng/mL) | 1020-3260         | 2060-3140           |
| V (L/kg)          | 1.3               | 0.75 (valur medjan) |
| CL (L/kg/h)       | 3.4               | 1.1                 |
| $t_{1/2}$ (min)   | 15                | 80                  |
| AUC (ng-h/mL)     | 727-750           | 2017-3492           |

### Distribuzzjoni

Artesunate u d-DHA jitqassmu fil-fluwidu ekstraċellulari tal-ġisem. Id-DHA huwa madwar 93 % marbut mal-proteini f'pazjenti b'infekzjoni tal-malarja mhux ikkumplikata. Eritroċiti infettati bi Plasmodia ġew irrappurtati li fihom konċentrazzjonijiet għoljin ħafna ta' DHA meta mqabbla mal-livelli fil-plażma (eż. 300 darba vs. konċentrazzjonijiet medji fil-plażma).

### Bijotrasformazzjoni

Artesunate jinbidel f'DHA biċ-ċitokromu 2A6 u l-esterases tad-demem. F'inkubazzjonijiet tad-DHA fil-mikrożomi tal-fwied tal-bniedem, id-DHA-glucuronide kien l-uniku metabolit li nstab. Fl-urina

mill-pazjenti, ġew identifikati  $\alpha$ -DHA- $\beta$ -glucuronide ( $\alpha$ -DHA-G) u ammont varjabbli tal-isomeru tetrahydrofuran ta'  $\alpha$ -DHA-G. Id-DHA nnifsu kien preżenti biss f'ammonti żgħir hafna.

#### Eliminazzjoni

Artesunate jiġi eliminat malajr hafna mid-demm (fi ftit minuti) permezz tal-konverżjoni għad-DHA. Id-DHA jitneħħa mid-demm fi żmien ftit sigħat wara doża ġol-vini, l-aktar permezz tal-eskrezzjoni fl-urina tal-glukuronidi.

#### Popolazzjonijiet speċjali

##### *Anzjani*

M'hemmx *data* farmakokinetika (PK) disponibbli wara dożaġġ ta' artesunate ġol-vini f'pazjenti li għandhom 65 sena jew aktar b' malarja severa (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

##### *Indeboliment tal-kliwi*

Ma hemm l-ebda *data* PK disponibbli għal pazjenti b'indeboliment fil-funzjoni tal-kliwi. Id-*data* mill-provi kliniċi minn pazjenti b' malarja severa u b'indeboliment tal-kliwi li jakkumpanjaha fil-bidu tat-trattament tindika li mhumix meħtieġa modifiki fid-doża.

##### *Indeboliment tal-fwied*

M'hemmx *data* PK għal pazjenti b'indeboliment fil-funzjoni tal-fwied. *Data* minn provi kliniċi minn pazjenti b' malarja severa u b'indeboliment tal-fwied li jakkumpanjaha fil-bidu tat-trattament jindikaw li mhumix meħtieġa modifiki fid-doża.

#### Popolazzjoni pedjatrika

Hemm *data* PK limitata dwar l-użu ta' artesunate ġol-vini fi trabi tat-twelid u fi trabi. L-immudellar u s-simulazzjonijiet tal-PK ibbażati fuq il-fizjoloġija jipprevedu li l-esponimenti fil-plażma aktarx li jkunu oġhla fi trabi taħt l-età ta' 6 xhur meta mqabbla ma' trabi li għandhom aktar minn 6 xhur (ara sezzjoni 4.4).

### **5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

Artesunate kien negattiv f'assaġġ ta' mutazzjoni riversiva batterika *in vitro*, assaġġ ta' aberrazzjoni kromożomika tal-ovarji tal-ħamster Ċiniż *in vitro*, assaġġ tal-mikronukleu tal-mudullun tal-ġurdien *in vivo* bl-użu ta' għoti orali, u assaġġ tal-mikronukleu *in vivo* fil-firien meta mogħti ġol-vini. Ma sarux studji dwar il-karċinoġeniċità b'artesunate.

Ma ġewx osservati reazzjonijiet avversi fi provi kliniċi, iżda dehru f'annimali f'livelli ta' esponiment simili għal-livelli ta' esponiment kliniku u b'rilevanza possibbli għall-użu kliniku kif ġej:

#### Tossiċità riproduttiva u tal-iżvilupp

Fi studju dwar il-fertilità u l-iżvilupp embrijoniku bikri, l-għoti ġol-vini ta' artesunate lil firien f'madwar darba-darbtejn id-doża klinika (fuq il-baži ta' paragun tal-erja tal-wiċċ tal-ġisem) ma affettwax il-fertilità tan-nisa, jew l-iżvilupp embrijoniku bikri. L-għoti mill-ħalq ta' artesunate waqt organoġenisi fil-firien, fniek, u xadini jinduċi żieda dipendenti fuq id-doża fl-embrijoletalità u malformazzjonijiet fetali (inkluż kardjovaskulari, fil-moħħ, u/jew skeletali) b'0.3 sa 1.6 darbiet id-doża klinika bbażata fuq il-paraguni tal-erja tas-superfċje tal-ġisem (BSA). Għalkemm studji dwar ir-riproduzzjoni tal-annimali f'diversi speċijiet urew ħsara fil-fetu minn artesunate mogħti b'mod orali u ġol-vini u mediċini oħra tal-klassi ta' artemisinin, ir-rilevanza klinika tad-*data* fl-annimali mhijiex ċerta.

Studji fil-letteratura jindikaw li l-ghoti orali ta' artesunate fil-far maskili jista' jikkawza effetti dipendenti fuq id-doża u fuq it-tul ta' żmien fuq l-epididimi u t-testikoli bi tnaqqis riversibbli fil-produzzjoni ta' sperma vijabbli b'doži kważi kliniċi. Ma għe nnotat l-ebda effetti bħal dan fil-firien jew fil-klieb fi studji ta' 28 jum dwar Prattika Tajba tal-Laboratorju (GLP) li saru bl-użu ta' dożaġġ ġol-vini.

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

#### Solvent

Monosodium phosphate monohydrate  
Disodium phosphate dihydrate  
Aċidu fosforiku, konċentrat (għall-aġġustament tal-pH)  
Sodium hydroxide (għall-aġġustament tal-pH)  
Ilma għall-injezzjonijiet

### **6.2 Inkompatibbiltajiet**

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibbiltà, dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn.

### **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

Erba' snin  
L-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu ntweriet għal 1.5 sigħat f'temperatura ta' 25 °C.  
Mil-lat mikrobijoloġiku, il-prodott għandu jintuża immedjatement, hlief jekk il-metodu ta' ftuħ/rikostituzzjoni/dilwizzjoni jipprekludi r-riskju ta' kontaminazzjoni mikrobika.  
Jekk ma jintużax immedjatement, iż-żmien tal-ħażna u l-kondizzjonijiet waqt l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent.

### **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ħażna speċjali.

Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna wara r-rikostituzzjoni tal-prodott mediċinali, ara s-sezzjoni 6.3.

### **6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih**

It-trab jiġi f'kunjett tal-ħġieġ tat-Tip I b'tapp tal-lasktu tal-bromobutil mingħajr latex u sigill tal-aluminju, li fih 110 mg ta' artesunate.

Is-solvent jingħata f'kunjett tal-ħġieġ tat-Tip I magħluq b'tapp tal-gomma magħmul minn bromobutyl jew chlorobutyl mingħajr latex u sigill tal-aluminju, li fih 12 mL ta' sodium phosphate buffer 0.3 M sterili għal rikostituzzjoni.

Kull pakkett fih 2 jew 4 kunjetti ta' trab ta' artesunate u 2 jew 4 kunjetti ta' solvent ta' sodium phosphate buffer.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq.

### **6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi**

#### Istruzzjonijiet għar-rikostituzzjoni

Igbed 11 mL ta' 0.3 M sodium phosphate buffer fornut b'labra u siringa u injetta ġol-kunjett li fih Artesunate Amivas trab għall-injezzjoni (il-koncentrazzjoni finali ta' artesunate hija ta' 10 mg/mL meta jiġi rikostitwit). Hawwad bil-mod (thawwad) għal 5 sa 6 minuti sakemm it-trab jinħall kompletament u ma jibqa' ebda frak viżibbli.

#### Istruzzjonijiet għall-użu u r-rimi

Spezzjona viżwalment is-soluzzjoni fil-kunjett biex tiżgura li ma jibqa' l-ebda frak viżibbli u ma jkun hemm l-ebda telf tal-kulur tas-soluzzjoni. Tagħtix jekk is-soluzzjoni tkun skurita jew ikun fiha materja partikolata.

Injetta s-soluzzjoni rikostitwita ġol-vini bħala bolus bil-mod fuq 1-2 minuti. Tagħtix permezz ta' infużjoni ġol-vini kontinwa.

Armi l-kunjett u kwalunkwe porzjon mhux użat tal-prodott mediċinali wara l-użu.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

### **7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Amivas Ireland Ltd  
Suite 5, Second Floor  
Station House  
Railway Square  
Waterford  
L-Irlanda

### **8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

### **9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 22/11/2021  
Data tal-aħħar aġġornament

### **10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit web tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>.

## **ANNESS II**

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-  
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD  
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-  
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-  
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT  
MEDIĊINALI**

## **A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

MIAS Pharma Limited,  
Suite 1 Stafford House,  
Strand Road,  
Portmarnock,  
Co. Dublin, l-Irlanda

## **B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

## **C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

### **• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal web Ewropew tal-mediċini.

## **D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

### **• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

### **ANNESS III**

#### **TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

## **A. TIKKETAR**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA****KARTUNA****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Artesunate Amivas 110 mg trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni  
artesianate

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull kunjett ta' trab fih 110 mg ta' artesunate.  
Kull kunjett ta' solvent għar-rikostituzzjoni fih 12 mL ta' 0.3 M sodium phosphate buffer Wara r-  
rikostituzzjoni, is-soluzzjoni għall-injezzjoni fiha 10 mg artesunate għal kull ml.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Eċċipjenti: monosodium phosphate monohydrate, disodium phosphate dihydrate, phosphoric acid,  
ikkoncentrat, sodium hydroxide, ilma għall-injezzjonijiet. Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni

2 kunjetti ta' trab ta' artesunate u 2 kunjetti ta' solvent ta' sodium phosphate buffer  
4 kunjetti ta' trab ta' artesunate u 4 kunjetti ta' solvent ta' sodium phosphate buffer

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
Użu għal gol-vini wara r-rikostituzzjoni..  
Irrikostitwixxi qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA****8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

Is-soluzzjoni rikostitwita għandha tintuża fi żmien 1.5 sigħat mit-thejjija.

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Amivas Ireland Ltd.  
Suite 5, Second Floor  
Station House  
Railway Square  
Waterford  
L-Irlanda

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/21/1582/001 (2 X 2 KUNJETTI)  
EU/1/21/1582/002 (4 X 4 KUNJETTI)

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT**  
**TIKKETTA TAL-KUNJETT TAT-TRAB**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Artesunate Amivas 110 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni  
artesonate

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull kunjett ta' trab fih 110 mg ta' artesunate.  
Wara r-rikostituzzjoni, is-soluzzjoni għall-injezzjoni fiha 10 mg ta' artesunate għal kull mL.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
Użu għal ġol-vini.  
Irrikostitwixxi bi 11 mL ta' solvent magħluq qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

Is-soluzzjoni rikostitwita għandha tintuża fi żmien 1.5 sigħat mill-preparazzjoni

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Data u ħin tar-rikostituzzjoni: \_/\_/\_

**10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Amivas Ireland Ltd.  
Suite 5, Second Floor  
Station House  
Railway Square  
Waterford  
L-Irlanda

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/21/1582/001 (2 X 2 KUNJETTI)  
EU/1/21/1582/002 (4 X 4 KUNJETTI)

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT**  
**TIKKETTA TAL-KUNJETT TAS-SOLVENT**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Artesunate Amivas 110 mg solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni  
sodium phosphate buffer

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull kunjett ta' solvent għar-rikostituzzjoni fih 12 mL ta' 0.3 M ta' sodium phosphate buffer

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Eċċipjenti: monosodium phosphate monohydrate, disodium phosphate dihydrate, phosphoric acid, ikkonċentrat, sodium hydroxide, ilma għall-injezzjonijiet.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
Għall-użu ta' rikostituzzjoni.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

|                                                                                  |
|----------------------------------------------------------------------------------|
| <b>11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ</b> |
|----------------------------------------------------------------------------------|

Amivas Ireland Ltd.  
Suite 5, Second Floor  
Station House  
Railway Square  
Waterford  
L-Irlanda

|                                                              |
|--------------------------------------------------------------|
| <b>12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ</b> |
|--------------------------------------------------------------|

EU/1/21/1582/001 (2 X 2 KUNJETTI)  
EU/1/21/1582/002 (4 X 4 KUNJETTI)

|                           |
|---------------------------|
| <b>13. NUMRU TAL-LOTT</b> |
|---------------------------|

Lott

|                                                       |
|-------------------------------------------------------|
| <b>14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA</b> |
|-------------------------------------------------------|

|                                       |
|---------------------------------------|
| <b>15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU</b> |
|---------------------------------------|

|                                      |
|--------------------------------------|
| <b>16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE</b> |
|--------------------------------------|

|                                             |
|---------------------------------------------|
| <b>17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D</b> |
|---------------------------------------------|

|                                                               |
|---------------------------------------------------------------|
| <b>18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM</b> |
|---------------------------------------------------------------|

## **B. FULJETT TA' TAGHRIF**

## **Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent**

### **Artesunate Amivas 110 mg trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni artesonate**

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tkun taf kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

#### **Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tinghata din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.**

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-infermier tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

#### **F'dan il-fuljett**

1. X'inhum Artesunate Amivas u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tinghata Artesunate Amivas
3. Kif jinghata Artesunate Amivas
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Artesunate Amivas
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### **1. X'inhum Artesunate Amivas u għalxiex jintuża**

Artesunate Amivas fih is-sustanza attiva artesunate. Artesunate Amivas jintuża biex jittratta malarja severa fl-adulti u fit-tfal.

Wara trattament b'Artesunate Amivas it-tabib tiegħek ser ikompli t-trattament tiegħek għall-malarja b'kors ta' medikazzjoni kontra l-malarja li tista' tittiehed mill-halq.

#### **2. X'għandek tkun taf qabel ma tinghata Artesunate Amivas**

##### **Tużax Artesunate Amivas**

- jekk inti allergiku għal artesunate, għal kwalunkwe trattament ieħor kontra l-malarja li fih artemisinin (eż. artemether jew dihydroartemisinin) jew xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imnizzla fis-sezzjoni 6).

##### **Twissijiet u prekawzjonijiet**

Kellek lit-tabib jew lill-infermier tiegħek qabel tuża Artesunate Amivas.

Tista' tiżviluppa anemija, għadd imnaqqas ta' ċelluli ħomor tad-demm, jew bidliet oħra fid-demm wara t-trattament b'din il-mediċina. Jista' jkun hemm xi bidliet fin-numri ta' ċelluli tad-demm waqt li tkun qed tiġi ttrattat/a u normalment jirkupra wara li twaqqaf it-trattament għall-malarja. Madankollu, xi individwi jiżviluppaw anemija severa li tista' ssehh sa diversi ġimgħat wara li jtemmu t-trattament għall-malarja. Fil-biċċa l-kbira tal-każijiet, l-anemija tirkupra mingħajr ebda trattament speċifiku. F'numru żgħir ta' każijiet l-anemija tista' tkun severa u tkun tehtieg trasfużjoni tad-demm. It-tabib tiegħek se jwettaq testijiet tad-demm regolari li jistgħu jinkludu test tal-antiglobulina dirett biex jiddetermina jekk huwiex mehtieg trattament, eż. b'kortikosteroidi, u se jimmonitorja l-irkupru tiegħek għal 4 ġimgħat wara li tkun lestejt it-trattament tiegħek għall-malarja. Huwa importanti li tattendi appuntamenti għal dawn il-viżti mediċi.

## **Mediċini oħra u Artesunate Amivas**

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tiehu, haadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini oħra.

Xi mediċini m'għandhomx jittiehdu ma' artesunate għax jistgħu jnaqqsu l-effett tiegħu fuq il-malarja. Xi eżempji jinkludu:

- rifampicin (għat-trattament ta' infezzjonijiet batteriċi)
- ritonavir, nevirapine (Mediċina kontra l-HIV)
- carbamazepine, phenytoin (għat-trattament tal-epilessija)

Xi mediċini jistgħu jżidu l-livelli ta' artesunate fid-demm u jistgħu jżidu r-riskju ta' effetti sekondarji. Xi eżempji jinkludu:

- diclofenac (għat-trattament ta' wġiġh jew infjammazzjoni)
- axitinib, vandetanib u imatinib (użati fit-trattament ta' ċerti kanċers)

Artesunate jista' jżid jew inaqqas il-livelli ta' xi mediċini oħra fid-demm. It-tabib tiegħek ser jagħtik parir dwar kwalunkwe mediċina waqt it-trattament b'artesunate.

## **Tqala u treddiġh**

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, għandek tkellem lit-tabib tiegħek qabel tingħata din il-mediċina.

### Tqala

It-tabib tiegħek ser jiddiskuti miegħek ir-riskju potenzjali li tiehu Artesunate Amivas waqt it-tqala. L-użu fl-ewwel trimestru tat-tqala mhuwiex rakkomandat sakemm it-tabib tiegħek ma jiddeċidix li l-benefiċċju tat-trattament għalik huwa akbar mir-riskju għat-tarbija fil-għuf tiegħek. Fl-aħħar stadji tat-tqala, għandek tiehu Artesunate Amivas biss jekk it-tabib tiegħek iħoss li ma hemm l-ebda mediċina alternattiva xierqa.

### Reġistru tat-tqala

Jekk inti tqila jew toħroġ tqila waqt it-trattament b'din il-mediċina, it-tabib ser jirrapporta t-tqala tiegħek lill-manifattur, li jkun qed iżomm rekord sabiex jifhem kwalunkwe effett li t-trattament jista' jkollu fuq it-tqala u t-tarbija.

### Treddieġh

Traċċi ta' din il-mediċina jistgħu jkunu preżenti fil-ħalib tas-sider tiegħek. Mhux magħruf jekk dawn jistax ikollhom xi effett fuq tarbija mreddgħa. Jekk qed tippjana li tredda', iddiskuti mat-tabib tiegħek jekk il-benefiċċji tat-treddiġh għalik u għat-tarbija tiegħek jegħlbux ir-riskju potenzjali.

### Tfal taħt 6 xhur

Tkellem mat-tabib tiegħek għal aktar informazzjoni.

### Anzjani

Tkellem mat-tabib tiegħek għal aktar informazzjoni.

## **Sewqan u thaddim ta' magni**

M'għandekx issuq jew thaddem magni jekk thossok għajjen jew stordut.

## **Artesunate Amivas fih sodium**

Din il-mediċina fiha 193 mg sodium (il-komponent prinċipali tal-melħ tat-tisjir/li jintuża mal-ikel)) f'kull doża unika. Dan huwa ekwivalenti għal ftit inqas minn 10 % tal-ammont massimu rakkomandat ta' sodium li għandu jittiehed kuljum mad-dieta minn adult.

Peress li l-ewwel u t-tieni doża huma rakkomandati 12-il siegħa minn xulxin, dan jipprovdi 386 mg sodium (kważi 20 % tal-ammont massimu tiegħek ta' kuljum).

### 3. Kif tinghata Artesunate Amivas

Dejjem ghandek tuża din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib. Iċċekkja mat-tabib tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Din il-medicina ser tinghatalek b'injezzjoni bil-mod direttament go vina. It-tabib jew l-infermier tiegħek se jinjetta din il-medicina għalik.

Id-doża tal-medicina li tinghata hija bbażata fuq il-piż tiegħek u t-tabib jew l-infermier tiegħek se jikkalkula l-ammont tajjeb li għandu jagħtik. Id-doża rakkomandata hija ta' 2.4 mg għal kull kg tal-piż tal-ġisem. Id-doża għal kull kg hija l-istess għall-adulti u t-tfal ta' kull età.

Inti ser tinghata mill-inqas tliet doži ta' Artesunate Amivas, kull doża tinghata 12-il siegħa minn xulxin. Wara tliet doži, jekk xorta ma tistax tiehu medicini mill-halq, se tinghata doża waħda ta' Artesunate Amivas kull 24 siegħa (darba kuljum) sakemm tkun tista' tiehu trattament differenti kontra l-malarja mill-halq.

Huwa importanti ħafna li inti ttemm kors shiħ ta' trattament kontra l-malarja li jittiehed mill-halq wara li tkun ħadt mill-inqas tliet doži ta' Artesunate Amivas b'injezzjoni.

#### Jekk tinghata Artesunate Amivas aktar milli suppost

Peress li din il-medicina ser tinghatalek fi sptar, mhuwiex probabbli li ser tinghata wisq. Għid lit-tabib tiegħek jekk ikollok xi thassib. Sinjali ta' doża eċċessiva jinkludu aċċessjonijiet, ippurgar ta' kulur skur, test tad-demm li juri għadd baxx ta' ċelluli tad-demm, dgħufija, gheja, deni u dardir. It-tabib tiegħek se jghin biex jittratta dawn is-sintomi jekk tinghata wisq minn din il-medicina.

#### Jekk tintesa doża ta' Artesunate Amivas

Minhabba li din il-medicina se tinghatalek fi sptar, it-tabib jew l-infermier tiegħek se jimmaniġġja t-trattament tiegħek u mhuwiex probabbli li tintesa doża. Jekk doża tiġi ttardjata, it-tabib jew l-infermier tiegħek se jagħtik id-doża meħtieġa mal-ewwel opportunità u jkompli jagħti doži futuri ta' 12 jew 24 siegħa minn xulxin.

Jekk ghandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-infermier tiegħek.

### 4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Jekk ikollok xi wiehed mill-effetti sekondarji li ġejjin, fittex għajnuna medika immedjatament:

- diffikultà biex tiehu n-nifs jew biex tibla', nefha f'wiċċek, f'halqek jew fil-gerżuma. Dawn huma sinjali li jista' jkun li qed ikollok reazzjoni allergika severa. Il-frekwenza ta' reazzjonijiet allergiċi severi ħafna li jwasslu għal telf mis-sensi mhijiex magħrufa.

#### Effetti sekondarji komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10)

nuqqas ta' ċelluli homor tad-demm b'saħħithom, li jistgħu jgħegħluk thossok għajjen u dgħajjef (anemija); dan jista' jiżviluppa mill-inqas 7 ijiem jew xi kultant diversi ġimgħat wara li jkun intemm it-trattament.

#### Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10):

- infjammazzjoni ta' vina
- tibdil fis-sens tat-togħma
- żieda fit-temperatura tal-ġisem jew deni
- urina b'kulur isfar skur ħafna jew ta' kulur kannella jagħti fl-aħmar
- tnaqqis fil-funzjoni tal-kliwi, inkluż produzzjoni baxxa ta' urina

- titbengel malajr jew tagħqid bil-mod ta' xi qatgħat jew feriti.
- livelli anormali tal-livelli ta' enzimi tal-fwied misjuba fit-testijiet tad-demmm
- sfurija tal-ġilda (suffejra)
- dijarea
- uġiġħ addominali
- remettar
- rata tal-qalb bil-mod
- pressjoni tad-demmm baxxa
- sogħla
- rinite (imnieher imblukkat u/jew iqattar)
- thossok sturdut jew dgħajjed
- uġiġħ ta' ras

#### **Mhux komuni (jaffettwaw inqas minn pazjent 1 minn kull 100)**

- gheja
  - thossok ma tiflaħx
  - stitikezza
  - uġiġħ fis-sit tal-injezzjoni
  - raxx mifruq b'uġiġħ b'infafet speċjalment qrib il-ħalq, l-imnieher, l-għajnejn u l-ġenitali, sintomi simili għall-influenza għal diversi jiem (sindrome ta' Stevens-Johnson jew SJS)
  - telf ta' aptit
  - raxx
  - ħakk
  - nefħa u ħmura tal-wiċċ
- fwawar

#### **Mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima tal-frekwenza mid-data disponibbli)**

- nuqqas ta' ċelluli tad-demmm ħomor f'saħħithom ikkawżat mis-sistema immunitarja tiegħek (anemija emolitika immuni)
- attività elettrika tal-qalb mhux normali li taffettwa r-ritmu tagħha (Titwil tal-QT fl-elettrokardjogramma)

#### **Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendix V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

### **5. Kif taħzen Artesunate Amivas**

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta fuq il-kartuna wara JIS. Id-data tal-iskadenza tirreferi għall-aħħar jum ta' dak ix-xahar.

Din il-medicina m'għandhiex bżonn ħażna speċjali.

Is-soluzzjoni rikostitwita għandha tintuża fi żmien 1.5 sigħat mit-thejjija.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu biex tippoteġi l-ambjent.

## 6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

### X'fih Artesunate Amivas

- Is-sustanza attiva hi artesunate.
- Kull kunjett ta' trab fih 110 mg ta' artesunate.
- Kull kunjett ta' solvent għar-rikostituzzjoni fih 12 mL ta' 0.3 M sodium phosphate buffer.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra fis-solvent ta' 0.3 M sodium phosphate buffer huma monosodium phosphate monohydrate, disodium phosphate dihydrate (ara sezzjoni 2 "Artesunate Amivas fih sodium") u aċidu fosforiku, konċentrat (għall-aġġustament tal-pH), sodium hydroxide għall-aġġustament tal-pH) u ilma għall-injezzjonijiet.

Wara r-rikostituzzjoni bi 11 mL tas-solvent ipprovdut, is-soluzzjoni għall-injezzjoni fiha 10 mg ta' artesunate għal kull mL.

### Kif jidher Artesunate Amivas u l-kontenut tal-pakkett

Artesunate Amivas 110 mg trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni.

It-trab huwa trab abjad jew kważi abjad, kristallin fin f' kunjett tal-ħġieg.

Is-solvent huwa likwidu ċar, bla kulur f' kunjett tal-ħġieg.

Kull pakkett fih 2 jew 4 kunjetti ta' trab ta' Artesunate Amivas u 2 jew 4 kunjetti ta' solvent ta' sodium phosphate buffer.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq.

### Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Amivas Ireland Ltd, Suite 5, Second Floor, Station House, Railway Square, Waterford, l-Irlanda

### Manifattur

MIAS Pharma Limited, Suite 1, Stafford House, Strand Road, Portmarnock, Co. Dublin, l-Irlanda

### Dan il-fuljett kien rivedut l-aħhar f'

### Sorsi ohra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit web tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <https://www.ema.europa.eu>

<----->

It-tagħrif li jmiss qed jingħata biss għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa biss:

### Preparazzjoni u Għoti

Id-doża meħtieġa ta' Artesunate Amivas għandha tiġi kkalkulata qabel ir-rikostituzzjoni:

Doża mg = il-piż tal-pazjent f'kg x 2.4

Huwa biss in-numru ta' kunjetti meħtieġa ta' Artesunate Amivas li għandhom jiġu rikostitwiti meta tiġi ppreparata d-doża. Kunjetti li jibqgħu mhux miftuħa jistgħu jinħażnu fil-kartuna lesta għall-użu fid-doża skedata li jmiss.

Biex tirrikostitwixxi, iġbed 11 mL tas-solvent fornut (0.3 M sodium phosphate buffer) b'labra u siringa. Injetta fil-kunjett li fih it-trab ta' artesunate (il-konċentrazzjoni finali ta' artesunate hija 10 mg/mL meta rikostitwit). Hawwad bil-mod għal 5 sa 6 minuti sakemm it-trab jinħall kompletament. Thawwad.

Spezzjona s-soluzzjoni viżwalment fil-kunjett biex tiżgura li ma jibqa' l-ebda frak viżibbli u ma jkun hemm l-ebda telf ta' kulur. Tagħtix jekk is-soluzzjoni tkun skulurita jew ikun fiha frak viżibbli.

Injetta s-soluzzjoni rikostitwita tal-medicina ġol-vini bħala bolus bil-mod għal perjodu ta' 1-2 minuti. Tagħtix permezz ta' infużjoni ġol-vini kontinwa.

L-iskeda tad-dożaġġ rakkomandata hija ta' 0, 12 u 24 siegħa, imbagħad darba kuljum sakemm tkun tista' tiġi ttollerata medicina orali alternattiva kontra l-malarja.

Artesunate Amivas fiha ukoll 193 mg sodium f'kull doża waħda rakkomandata għal adult ta' 60 kg, ekwivalenti għal 9.6 % tal-ammont massimu rakkomandat mill-WHO ta 2 g sodium li għandu jittiehed kuljum minn adult. Peress li l-ewwel u t-tieni doża huma rakkomandati 12-il siegħa minn xulxin, fil-jiem meta jingħataw żewġ dożi f'perjodu ta' 24 siegħa, imbagħad id-doża tkun 386 mg sodium kuljum, ekwivalenti għal 19.2 % tal-ammont massimu rakkomandat mill-WHO ta 2 g sodium li għandu jittiehed kuljum minn adult.

### **Hażna tas-soluzzjoni rikostitwita ta' Artesunate Amivas**

Ladarba tiġi rikostitwita, is-soluzzjoni ta' Artesunate Amivas għandha tingħata fi żmien 1.5 sigħat mit-thejjija. Armi kwalunkwe soluzzjoni mhux użata skont il-linji gwida lokali.

Jekk jogħġbok skannja biex tara l-hargiet kollha tal-UE ta' din il-leaflet

{Kodiċi QR} biex jinkludi +

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/artesunate-amivas#product-info>