

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Artesunate Amivas 110 mg pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass med pulver inneholder 110 mg artesunat.
Hvert hetteglass med væske til rekonstituering inneholder 12 ml 0,3 M natriumfosfatbuffer.
Etter rekonstituering inneholder injeksjonsvæske, oppløsning 10 mg artesunat per ml.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt:

Etter rekonstituering inneholder injeksjonsvæske, oppløsning 13,4 mg natrium per ml.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

Pulver: hvitt eller nesten hvitt, finkornet krystallinsk pulver.

Væske: klar og fargeløs oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

Artesunate Amivas er indisert til innledende behandling av alvorlig malaria hos voksne og barn (se pkt. 4.2 og 5.1).

Det skal tas hensyn til offisiell veiledning om riktig bruk av antimalariamidler.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Det anbefales at Artesunate Amivas brukes til behandling av pasienter med alvorlig malaria først etter at en lege med nødvendig erfaring innen behandling av malaria har blitt konsultert.

Dosering

Innledende behandling av alvorlig malaria med artesunat skal alltid etterfølges av et komplett behandlingsforløp med egnet oral malariabehandling.

Voksne og barn (fra fødsel til under 18 år)

Den anbefalte dosen er 2,4 mg/kg (0,24 ml rekonstituert injeksjonsvæske, oppløsning per kg kroppsvekt) ved intravenøs injeksjon ved 0, 12 og 24 timer (se pkt. 4.4 og 5.2).

Etter minst 24 timers (3 doser) behandling med Artesunate Amivas, kan pasienter som ikke tolererer oral behandling fortsette å få intravenøs behandling med 2,4 mg/kg én gang hver 24. time (fra 48 timer etter behandlingsstart).

Behandling med Artesunate Amivas skal seponeres når pasienten kan tolerere oral behandling. Etter seponering av Artesunate Amivas skal alle pasienter få et komplett behandlingsforløp med et egnet oralt kombinasjonsregime mot malaria.

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig (se pkt. 5.2).

Pediatrik populasjon

Ingen dosejustering anbefales basert på alder eller vekt (se pkt. 4.4 og 5.2).

Administrasjonsmåte

Artesunate Amivas er kun til intravenøs administrasjon. Den rekonstituerte oppløsningen skal administreres som en langsom bolusinjeksjon over 1–2 minutter.

Artesunate Amivas skal rekonstitueres med vedlagte væske før administrering.

Da artesunat er ustabil i vandige oppløsninger, skal den rekonstituerte oppløsningen brukes innen 1,5 timer etter tilberedning. Den nødvendige dosen av artesunat skal derfor beregnes (dose i mg = pasientens vekt i kg x 2,4), og nødvendig antall hetteglass med artesunat skal fastslås, før rekonstituering av artesunatpulver.

For instruksjoner om rekonstituering av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet, overfor andre artemisinin-malariamidler eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Overfølsomhet

Allergiske reaksjoner på intravenøs artesunat, inkludert anafylaksi, har blitt rapportert. Andre rapporterte allergiske reaksjoner omfatter urticaria, utslett og pruritus (se pkt. 4.8).

Post-artesunat forsinket hemolyse

Post-artesunat forsinket hemolyse (PADH, *post-artesunat delayed haemolysis*) kjennetegnes ved redusert hemoglobin med laboratorifunn som indikerer hemolyse (slik som redusert haptoglobin og økt laktatdehydrogenase) som oppstår minst 7 dager og noen ganger flere uker etter oppstart av artesunatbehandling. PADH har blitt rapportert å være svært vanlig etter vellykket behandling av alvorlig malaria, som startet med intravenøs artesunat hos personer som har vært på reise. Risikoen for PADH kan være høyest hos pasienter med hyperparasitemi og hos yngre barn. Pasienter skal monitoreres for tegn på hemolytisk anemi i 4 uker etter oppstart av artesunatbehandling. Spontan restituering fra PADH finner vanligvis sted innen noen få uker. Det er derimot rapportert tilfeller av post-artesunat forsinket hemolytisk anemi som var alvorlige nok til å kreve transfusjon. Siden en undergruppe av pasienter med forsinket hemolyse etter artesunat-behandling viser tegn på autoimmun hemolytisk anemi, bør det vurderes å utføre en direkte antiglobulintest for å fastslå om behandling, f.eks. med kortikosteroider, er nødvendig. Se pkt. 4.8.

Retikulocytopeni

Artemisininene har vist direkte hemmende effekter på humane erytroidforstadier *in vitro* og hemmer benmargsresponser (spesielt forstadier til røde blodceller) i dyremodeller. Både prekliniske dyredata og humandata fra kliniske studier har indikert at reversibel retikulocytopeni har en frekvens som er vanlig eller høyere i forbindelse med behandling med intravenøs artesunat (se pkt. 4.8).

Retikulocytallet restitueres etter seponering av behandlingen.

Malaria forårsaket av *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae* eller *Plasmodium ovale*

Artesunate Amivas har ikke blitt evaluert ved behandling av alvorlig malaria forårsaket av *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae* eller *Plasmodium ovale*. Tilgjengelige data indikerer at det har effekt mot alle *Plasmodium*-arter (se pkt. 5.1). Det har ikke effekt mot hypnozoit-leverstadieformer av *Plasmodium*, og vil derfor ikke forebygge tilbakefall av malaria forårsaket av *Plasmodium vivax* eller *Plasmodium ovale*. Pasienter behandlet innledningsvis med artesunat mot alvorlig malaria forårsaket av *P. vivax* eller *P. ovale*, bør få et malariamiddel som er aktivt mot hypnozoit-leverstadieformene av *Plasmodium*.

Spedbarn yngre enn 6 måneder

Det finnes ikke tilstrekkelige kliniske data til å fastslå sikkerhet og effekt av Artesunate Amivas hos spedbarn yngre enn 6 måneder. Farmakokinetiske modeller og simuleringer indikerer at etter 2,4 mg/kg intravenøs artesunat vil plasmaeksposeringen av dihydroartemisinin (DHA) hos spedbarn yngre enn 6 måneder sannsynligvis være høyere enn hos eldre spedbarn og barn (se pkt. 5.2).

Eldre

Det finnes ikke tilstrekkelige kliniske data til å fastslå sikkerhet og effekt av intravenøs artesunat hos pasienter som er 65 år eller eldre med alvorlig malaria (se pkt. 5.2).

Informasjon om hjelpestoffene

Dette legemidlet inneholder 193 mg natrium per anbefalte enkeltdose for en voksen person på 60 kg. Dette tilsvarer 9,6 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person. Da det anbefales at første og andre dose gis med 12 timers mellomrom, vil dosen på dager hvor det gis to doser i løpet av 24 timer, være 386 mg natrium per døgn. Dette tilsvarer 19,2 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen kliniske legemiddelinteraksjonsstudier har blitt utført med Artesunate Amivas.

Effekt av andre legemidler på artesunat og/eller dihydroartemisinin (DHA)

Etter intravenøs administrasjon omdannes artesunat til DHA av esteraser og av CYP2A6. DHA omdannes til inaktive glukuronidkonjugater primært av UGT1A9.

Samtidig bruk av intravenøs artesunat og sterke hemmere av UGT-enzymene (f.eks. aksitinib, vandetanib, imatinib, diklofenak) kan øke plasmaeksposeringen av DHA. Samtidig bruk bør unngås hvis mulig.

Samtidig bruk av Artesunate Amivas og UGT-induktorer (f.eks. nevirapin, ritonavir, rifampicin, karbamazepin, fenytoin) kan redusere DHA-eksposeringen, og medføre reduksjon, eller tap, av effekt. Samtidig bruk bør unngås.

Effekt av artesunat og/eller DHA på andre legemidler

Begrensede data fra *in vitro*-studier og fra kliniske legemiddelinteraksjonsstudier med oral artesunat og/eller oral DHA har indikert at DHA induserer CYP3A og hemmer CYP1A2. Forsiktighet bør utvises ved samtidig bruk av intravenøs artesunat og CYP3A4- eller CYP1A2-substrater med smalt terapeutisk vindu.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er begrenset klinisk erfaring med bruk av Artesunate Amivas i første trimester av graviditeten. En risiko for fosteret kan ikke utelukkes. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Bruk av Artesunate Amivas i første trimester er derfor ikke anbefalt, hvis ikke fordelene for moren oppveier risikoen for fosteret.

En moderat mengde kliniske data hos gravide kvinner (utfallet av mellom 300–1000 graviditeter) indikerer ikke misdannelser eller føto/neonatal-toksisitet forårsaket av artesunat når det gis intravenøst i andre eller tredje trimester. Som et forsiktighetstiltak er det anbefalt å unngå bruk av Artesunate Amivas i andre og tredje trimester av graviditeten.

Graviditetsregister

Et graviditetsregister har blitt etablert for å monitorere alle graviditeter og utfallet av disse etter behandling med Artesunate Amivas.

Amming

DHA, en metabolitt av artesunat, finnes i morsmelk hos mennesker. Det finnes ingen data på effekter av artesunat eller DHA på spedbarn som ammes eller på melkeproduksjon. Fordelene av amming for moren og barnet skal veies mot mulig risiko ved eksponering av spedbarnet for DHA gjennom morsmelk.

Fertilitet

Det finnes ingen tilgjengelige fertilitetsdata fra mennesker.

Dyrestudier har rapportert effekter på reproduksjonsorganer hos hanndyr, men studier på hunnrotter viser ingen effekt på fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Ingen studier av påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner har blitt utført. Pasienter skal frarådes å kjøre bil eller bruke maskiner dersom de er trette eller svimle.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Den vanligste bivirkningen rapportert i kliniske studier har vært anemi. Anemi er svært vanlig hos pasienter med alvorlig malaria, som følge av sykdommen og effektiv behandling, men anemi som ikke var doserelatert ble også rapportert hos friske forsøkspersoner i kliniske farmakologistudier med intravenøs artesunat.

Post-artesunat forsinket hemolyse (PADH) har blitt rapportert som svært vanlig etter effektiv behandling av alvorlig malaria med intravenøs artesunat hos personer som reiser og hos barn (se pkt. 4.4).

Retikulocytopeni som opphører etter fullført behandling med intravenøs artesunat er vanlig eller svært vanlig (se pkt. 4.4).

Bivirkningstabell

Bivirkninger ansett som å ha i hvert fall mulig sammenheng med artesunat er listet opp nedenfor etter organklassesystem og absolutt frekvens. Frekvenser er definert som svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($1/100-1/10$), mindre vanlige ($1/1000-1/100$) og ikke kjent (frekvens kan ikke anslås) (tabell 1).

Tabell 1. Sammendrag av bivirkninger etter organsystem og frekvens

Organsystemer	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent
Infeksiøse og parasittære sykdommer		Rhinitt		
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Anemi, redusert retikulocytall, post-artesunat forsinket hemolyse (PADH)			Autoimmun hemolytisk anemi
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer			Anoreksi	
Nevrologiske sykdommer		Svimmelhet, dysgeusi, hodepine		
Hjertesykdommer		Bradykardi		Forlenget QT-tid på elektrokardiogram
Karsykdommer		Hypotensjon, flebitt	Rødming	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Hoste		
Gastrointestinale sykdommer		Abdominalsmerte, diaré, oppkast	Kvalme, forstoppelse	
Sykdommer i lever og galleveier		Hyperbilirubinemi, gulsott		
Hud- og underhudssykdommer			Stevens-Johnson syndrom, pruritus, utslett, urticaria	
Sykdommer i nyre og urinveier		Hemoglobinuri, akutt nyresvikt		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Pyreksi	Fatigue, smerte på injeksjonsstedet	
Forstyrrelser i immunsystemet				Anafylaksi
Undersøkelser		ALAT økt, ASAT økt		

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Ved mistanke om overdosering skal symptomatisk og støttende behandling gis etter behov.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Protozomidler, artemisinin og derivater, ATC-kode: P01BE03.

Virkningsmekanisme

Artesunats virkningsmekanisme mot malaria anses generelt å være avhengig av aktivering som omfatter jernmediert spalting av endoperoksidbroen i DHA med dannelse av en ustabil, organisk, fri radikal, etterfulgt av alkylering, hvor den frie radikalen bindes til malariaproteiner og medfører nedbryting av parasittmembraner.

In vitro-aktivitet

Tilgjengelige *in vitro*-data indikerer at konsentrasjonen av artesunat som hemmer 50 % (IC₅₀-verdien) i stor grad er sammenlignbar for *P. falciparum* og de andre *Plasmodium*-artene som forårsaker malaria hos mennesker (*P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae*, *P. knowlesi*).

Artemisininresistens

Redusert følsomhet for artesunat og andre artemisininer, manifestert klinisk som langsommere clearance av parasitter, er forbundet med mutasjon i *K13*-genet, som koder for parasittens *Kelch propeller protein Kelch13*

Klinisk effekt

I SEAQUAMAT (South East Asian Quinine Artesunate Malaria Trial), en åpen multisenterstudie utført i Bangladesh, India, Indonesia og Myanmar, ble 1461 pasienter (1259 voksne og 202 barn < 15 år) med alvorlig falciparum-malaria randomisert til innledende intravenøs behandling med artesunat eller kinin inntil oral behandling kunne tolereres. Artesunat ble administrert som 2,4 mg/kg intravenøst ved 0, 12 og 24 timer, og deretter hver 24. time. Kinin ble gitt intravenøst som 20 mg/kg over 4 timer, etterfulgt av 10 mg/kg tre ganger daglig over 2–8 timer. Mortalitet i "intention-to-treat"-populasjonen var 14,7 % (107 av 730) i artesunatgruppen sammenlignet med 22,4 % (164 av 731) i kiningruppen, en reduksjon i odds for dødsfall justert etter studiesenter på 40 % (95 % KI: 21 %, 55 %; p = 0,0002). Mortalitet hos pasienter med alvorlig malaria i artesunatgruppen var 19,8 % (101 av 509) sammenlignet med 28,1 % (152 av 541), en reduksjon i odds for dødsfall justert etter studiesenter på 35 % (95 % KI: 13 %, 52 %; p = 0,003).

AQUAMAT (African Quinine Artesunate Malaria Trial) var en åpen multisenterstudie hvor afrikanske barn < 15 år (n = 5425) med alvorlig falciparum-malaria ble randomisert til parenteral artesunat eller parenteral kinin i samme doser som i SEAQUAMAT. Mortalitet i "intention-to-treat"-populasjonen var 8,5 % (230 av 2712) i artesunatgruppen sammenlignet med 10,9 % (297 av 2713) i kiningruppen, en reduksjon i odds for dødsfall justert etter studiesenter på 25 % (95 % KI: 10 %, 37 %; p = 0,0022). Mortalitet hos barn med alvorlig malaria i artesunatgruppen var 9,9 % (226 av 2280) sammenlignet

med 12,4 % (291 av 2338) i kiningruppen, en reduksjon i odds for dødsfall justert etter studiesenter på 23 % (95 % KI: 7 %, 36 %; $p = 0,0055$).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Farmakokinetikken til artesunat og dihydroartemisinin i plasma etter intravenøs administrasjon av artesunat som en bolusinjeksjon over 1–2 minutter er vist i tabell 2.

Tabell 2: Sammendrag av farmakokinetiske parametere hos pasienter med alvorlig malaria

Parameter	Artesunat	DHA
C_{max} (ng/ml)	1020–3260	2060–3140
V (l/kg)	1,3	0,75 (medianverdi)
CL (l/kg/t)	3,4	1,1
$t_{1/2}$ (min)	15	80
AUC (ng-t/ml)	727–750	2017–3492

Distribusjon

Artesunat og DHA distribueres til ekstracellulære kroppsvæsker. DHA er ca. 93 % proteinbundet hos pasienter med ukomplisert malariainfeksjon. Det har blitt rapportert at erythrocytter infisert med plasmodia inneholder svært høy DHA-konsentrasjon sammenlignet med plasmanivået (f.eks. 300 ganger høyere enn gjennomsnittlig plasmakonsentrasjon).

Biotransformasjon

Artesunat omdannes til DHA av cytokrom 2A6 og blodesteraser. I humane levermikrosominkubater av DHA, var DHA-glukuronid den eneste påviste metabolitten. I urin fra pasienter ble α -DHA- β -glukuronid (α -DHA-G) og en variabel mengde av tetrahydrofuranisomeren av α -DHA-G påvist. DHA forekom kun i svært små mengder.

Eliminasjon

Artesunat elimineres svært raskt fra blod (i løpet av noen få minutter) ved omdanning til DHA. DHA elimineres fra blod i løpet av noen få timer etter en intravenøs dose, hovedsakelig ved urinutskillelse av glukuronider.

Spesielle populasjoner

Eldre

Det finnes ingen tilgjengelige farmakokinetiske data på intravenøs artesunatdosering hos pasienter som er 65 år eller eldre med alvorlig malaria (se pkt. 4.2 og 4.4).

Nedsatt nyrefunksjon

Det finnes ingen tilgjengelige farmakokinetiske data for pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Kliniske studiedata fra pasienter med alvorlig malaria og samtidig nedsatt nyrefunksjon ved oppstart av behandling indikerer at ingen dosejustering er nødvendig.

Nedsatt leverfunksjon

Det finnes ingen tilgjengelige farmakokinetiske data for pasienter med nedsatt leverfunksjon. Kliniske studiedata fra pasienter med alvorlig malaria og samtidig nedsatt leverfunksjon ved oppstart av behandling indikerer at ingen dosejustering er nødvendig.

Pediatrik populasjon

Det finnes begrensede farmakokinetiske data på bruk av intravenøs artesunat hos nyfødte og spedbarn. Fysiologibaserte farmakokinetiske modeller og simuleringer indikerer at plasmaeksposeringen sannsynligvis vil være høyere hos spedbarn yngre enn 6 måneder sammenlignet med spedbarn eldre enn 6 måneder (se pkt. 4.4).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Artesunat var negativt i en *in vitro*-test av bakteriell reversmutasjon, en *in vitro*-test av kromosomavvik i ovarier fra kinesisk hamster, en *in vivo*-mikronukleustest på benmarg hos mus som anvendte oral administrasjon og i en *in vivo*-mikronukleustest hos rotter når det ble gitt intravøst. Ingen karsinogenitetsstudier har blitt utført med artesunat.

Skadelige effekter er ikke observert i kliniske studier, men følgende effekter er sett hos dyr ved eksponeringsnivåer tilsvarende kliniske eksponeringsnivåer og er av mulig klinisk betydning:

Reproduksjons- og utviklingstoksisitet

I en fertilitets- og tidlig embryoutviklingsstudie hadde artesunat gitt intravenøst til rotter i doser på mellom 1–2 ganger den kliniske dosen (basert på sammenligninger av kroppsoverflate) ingen effekt på fertilitet hos hunnen eller på tidlig embryoutvikling. Oral administrasjon av artesunat under organogenesen hos rotter, kaniner og aper induserer en doseavhengig økning i embryodødelighet og fostermisdannelser (inkludert kardiovaskulært, i hjerne og/eller skjelett) ved 0,3 til 1,6 ganger den kliniske dosen basert på kroppsoverflate (BSA)-sammenligninger. Selv om reproduksjonsstudier på dyr hos flere arter har vist fosterskader av oralt og intravenøst administrert artesunat og andre legemidler i artemisiningruppen, er den kliniske relevansen av dyredataene usikker.

Studier i litteraturen indikerer at oral administrasjon av artesunat til hannrotter kan forårsake en dose- og varighetsavhengig effekt på epididymis og testikler med reversibel reduksjon av produksjonen av levedyktig sperma ved doser nær kliniske doser. Ingen slike effekter ble registrert hos rotter eller hunder i 28-dagers GLP (*Good Laboratory Practice*)-studier utført med intravenøs dosering.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Væske:

Mononatriumfosfatmonohydrat

Dinatriumfosfatdihydrat

Fosforsyre, konsentrert (til pH-justering)

Natriumhydroksid (til pH-justering)

Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

2 år

Kjemisk og fysikalsk stabilitet er vist i 1,5 timer ved 25 °C.

Av mikrobiologiske hensyn, med mindre metoden for anbrudd/rekonstituering/fortynning utelukker risiko for mikrobiell kontaminering, bør legemidlet brukes umiddelbart.

Hvis det ikke brukes umiddelbart, er bruker ansvarlig for oppbevaringstider og -betingelser.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

For oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Pulveret leveres i et hetteglass av type I-glass med lateksfri brombutylgummipropp og aluminiumsforsegling, som inneholder 110 mg artesunat.

Væsken leveres i et hetteglass av type I-glass med lateksfri brombutylgummipropp og aluminiumsforsegling, som inneholder 12 ml steril 0,3 M natriumfosfatbuffer til rekonstituering.

Hver pakning inneholder 2 eller 4 hetteglass med artesunatpulver og 2 eller 4 hetteglass med natriumfosfatbuffervæske.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Instruksjoner for rekonstituering

Trekk opp 11 ml av vedlagte 0,3 M natriumfosfatbuffer med en kanyle og sprøyte, og injiser det inn i hetteglasset som inneholder Artesunate Amivas pulver til injeksjonsvæske (endelig konsentrasjon av artesunat er 10 mg/ml etter rekonstituering). Sving lett (ikke rist) i opptil 5 til 6 minutter til pulveret er helt oppløst og uten synlige partikler.

Instruksjoner for bruk og destruksjon

Inspiser oppløsningen i hetteglasset visuelt for å sikre at det ikke foreligger synlige partikler og at oppløsningen ikke er misfarget. Oppløsningen skal ikke administreres dersom den er misfarget eller inneholder partikler.

Injiser den rekonstituerte oppløsningen intravenøst som en langsom bolus over 1–2 minutter. Oppløsningen skal ikke administreres som kontinuerlig intravenøs infusjon.

Kast hetteglasset og eventuelle rester av legemidlet etter bruk.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse:

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE (2 X 2 HETTEGLASS) (4 X 4 HETTEGLASS)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Artesunate Amivas 110 mg pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
artesunat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass med pulver inneholder 110 mg artesunat.
Hvert hetteglass med væske til rekonstituering inneholder 12 ml 0,3 M natriumfosfatbuffer.
Etter rekonstituering inneholder injeksjonsvæske, oppløsning 10 mg artesunat per ml.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: mononatriumfosfatmonohydrat, dinatriumfosfatdihydrat, fosforsyre, konsentrert,
natriumhydroksid, vann til injeksjonsvæsker

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

2 hetteglass med artesunatpulver og 2 hetteglass med natriumfosfatbuffervæske
4 hetteglass med artesunatpulver og 4 hetteglass med natriumfosfatbuffervæske

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Intravenøs bruk.
Rekonstitueres før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

Rekonstituert oppløsning skal brukes innen 1,5 timer etter tilberedning.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

LOT

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE

ETIKETT TIL PULVERHETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN

Artesunate Amivas 110 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning
artesanat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass med pulver inneholder 110 mg artesunat
Etter rekonstituering inneholder injeksjonsvæske, oppløsning 10 mg artesunat per ml

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til injeksjonsvæske, oppløsning

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Intravenøs bruk.
Rekonstitueres med 11 ml av vedlagte væske før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

Rekonstituert oppløsning skal brukes innen 1,5 timer etter tilberedning

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Dato og tidspunkt for rekonstituering: __/__/__

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

LOT

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE

ETIKETT TIL HETTEGLASS MED OPPLØSNING

1. LEGEMIDLETS NAVN

Artesunate Amivas 110 mg væske til injeksjonsvæske, oppløsning
natriumfosfatbuffer

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass med væske til rekonstituering inneholder 12 ml 0,3 M natriumfosfatbuffer

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpetoffer: mononatriumfosfatmonohydrat, dinatriumfosfatdihydrat, fosforsyre, konsentrert,
natriumhydroksid, vann til injeksjonsvæsker

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Væske til injeksjonsvæske, oppløsning

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Til bruk ved rekonstituering.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

LOT

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Artesunate Amivas 110 mg pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning artesanat

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du får dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Artesunate Amivas er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du får Artesunate Amivas
3. Hvordan Artesunate gis
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Artesunate Amivas
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Artesunate Amivas er og hva det brukes mot

Artesunate Amivas inneholder virkestoffet artesanat. Artesunate Amivas brukes til behandling av alvorlig malaria hos voksne og barn.

Etter behandling med Artesunate Amivas vil legen fullføre din behandling mot malaria med en kur med et malariamiddel som kan inntas via munnen.

2. Hva du må vite før du får Artesunate Amivas

Bruk ikke Artesunate Amivas

- dersom du er allergisk overfor artesanat, andre malariabehandlinger som inneholder et artemisinin (f.eks. artemeter eller dihydroartemisinin) eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Du kan få anemi, redusert antall røde blodceller, eller andre blodforandringer etter behandling med dette legemidlet. Noen forandringer i antall blodceller kan oppstå mens du behandles og opphører vanligvis etter avsluttet behandling mot malaria. Noen får imidlertid alvorlig anemi som kan oppstå opptil flere uker etter fullført behandling mot malaria. I de fleste tilfeller opphører anemien uten spesifikk behandling. I noen få tilfeller kan anemien være alvorlig og kreve blodoverføring. Legen vil ta regelmessige blodprøver som kan omfatte en direkte antiglobulintest for å fastslå om behandling, f.eks. med kortikosteroider, er nødvendig og overvåke bedringen din i 4 uker etter at du har fullført din behandling mot malaria. Det er viktig at du møter til avtaler for disse kontrollene. Snakk med legen for å få mer informasjon.

Andre legemidler og Artesunate Amivas

Snakk med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette gjelder også reseptfrie legemidler.

Noen legemidler skal ikke tas sammen med artesunat da de kan redusere virkningen på malaria. Noen eksempler er:

- rifampicin (til behandling av bakterieinfeksjoner)
- ritonavir, nevirapin (til behandling av hiv)
- karbamazepin, fenytoin (til behandling av epilepsi)

Noen legemidler kan øke blodnivået av artesunat og øke risikoen for bivirkninger. Noen eksempler er:

- diklofenak (til behandling av smerter eller betennelse)
- aksitinib, vandetanib og imatinib (brukes til behandling av visse typer kreft)

Artesunat kan øke eller redusere blodnivået av visse andre legemidler. Legen vil gi deg råd om bruk av andre legemidler under artesunatbehandling.

Graviditet og amming

Snakk med lege før du får dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Legen vil snakke med deg om mulig risiko ved bruk av Artesunate Amivas under graviditet. Bruk i første trimester av graviditeten er ikke anbefalt, hvis ikke legen fastslår at fordelene av behandling for deg oppveier risikoen for ditt ufødte barn. I senere stadier av graviditeten skal du kun bruke Artesunate Amivas dersom legen mener at det ikke finnes egnede alternative legemidler.

Dersom du er eller blir gravid under behandling med dette legemidlet, vil legen rapportere graviditeten din til tilvirkeren, som fører et register for å få kunnskap om hvordan behandlingen kan påvirke graviditeten og barnet.

Spormengder av dette legemidlet kan finnes i morsmelken. Det er ukjent om dette kan påvirke et spedbarn som ammes. Dersom du planlegger å amme, snakk med legen om fordelene av amming for deg og barnet ditt oppveier den mulige risikoen.

Kjøring og bruk av maskiner

Du skal ikke kjøre bil eller bruke maskiner hvis du er trett eller svimmel.

Artesunate Amivas inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder 193 mg natrium (finnes i bordsalt) i hver enkeltdose. Dette tilsvarer rett under 10 % av den anbefalte maksimale daglige dosen av natrium gjennom dietten for en voksen person.

Da det anbefales at første og andre dose gis med 12 timers mellomrom, vil dette gi 386 mg natrium (nesten 20 % av ditt maksimale daglige inntak).

3. Hvordan Artesunate Amivas gis

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Snakk med lege hvis du er usikker.

Dette legemidlet vil bli gitt til deg som en langsom injeksjon direkte i en blodåre. Legen eller sykepleieren vil injisere dette legemidlet for deg.

Dosen du får av legemidlet er basert på din kroppsvekt, og legen eller sykepleieren vil beregne riktig mengde for deg. Den anbefalte dosen er 2,4 mg per kg kroppsvekt. Dosen per kg er den samme for voksne og barn i alle aldre.

Du vil få minst tre doser Artesunate Amivas, og hver dose gis med 12 timers mellomrom. Etter tre doser, dersom du fortsatt ikke kan innta legemidler via munnen, vil du få én dose Artesunate Amivas hver 24. time (én gang daglig) inntil du er i stand til å innta en annen malariabehandling via munnen.

Det er svært viktig at du fullfører en hel kur med malariabehandling inntatt via munnen etter at du har fått minst tre doser Artesunate Amivas som injeksjon.

Dersom du får for mye av Artesunate Amivas

Da dette legemidlet vil bli gitt til deg på sykehus, er det lite sannsynlig at du vil få for mye. Snakk med legen hvis du er bekymret. Tegn på overdosering omfatter krampeanfallet, mørk avføring, en blodprøve som viser lavt antall blodceller, svakhet, tretthet (fatigue), feber og kvalme. Legen vil bidra til å behandle disse symptomene dersom du får for mye av dette legemidlet.

Dersom en dose av Artesunate Amivas har blitt glemt

Siden du skal få dette legemidlet på sykehus, vil legen eller sykepleieren håndtere din behandling, og det er lite sannsynlig at en dose vil bli glemt. Dersom en dose blir forsinket, vil legen eller sykepleieren gi den nødvendige dosen ved første anledning og fortsette å gi de neste dosene med 12 eller 24 timers mellomrom.

Spør lege eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Oppsøk legehjelp umiddelbart dersom du får noen av følgende bivirkninger:

- puste- eller svelgevansker, hevelse i ansikt, munn eller svelg. Dette er tegn på at du kan ha en alvorlig allergisk reaksjon. Hyppigheten av svært alvorlige allergiske reaksjoner som medfører tap av bevissthet er ikke kjent.

Svært vanlige bivirkninger (kan ramme flere enn 1 av 10 personer)

- mangel på friske, røde blodceller, som kan gjøre at du føler deg trett og svak (anemi); dette kan oppstå minst 7 dager eller noen ganger flere uker etter avsluttet behandling.

Vanlige bivirkninger (kan ramme inntil 1 av 10 personer)

- betennelse i en blodåre
- endret smakssans
- økt kroppstemperatur eller feber
- svært mørkegul eller rødbrun urin
- nedsatt nyrefunksjon, inkludert lite urinvolum
- blåmerker som oppstår lett eller langsom blodlevring etter kutt eller sår
- unormale leverenzymnivåer påvist i blodprøver
- gulning av huden (gulsott)
- diaré
- magesmerter
- oppkast
- langsom hjerterytme
- lavt blodtrykk
- hoste
- rhinitt (tett og/eller rennende nese)
- svimmelhet eller svakhetsfølelse
- hodepine

Mindre vanlige bivirkninger (kan ramme inntil 1 av 100 personer)

- tretthet
- kvalme
- forstoppelse
- smerte på injeksjonsstedet
- smertefullt, utbredt utslett med blemmer, spesielt nær munn, nese, øyne og kjønnsorganer, influensaliknende symptomer i flere dager (Stevens-Johnson syndrom eller SJS)

- tap av appetitt
- utslett
- kløe
- hevelse og rødhet i ansiktet
- rødming

Ikke kjent (forekomst kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

- mangel på friske røde blodceller forårsaket av immunsystemet (autoimmun hemolytisk anemi)
- unormal elektrisk aktivitet i hjertet som påvirker rytmen (forlenget QT-tid på elektrokardiogram)

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Artesunate Amivas

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten på esken etter EXP.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Den rekonstituerte oppløsningen skal brukes innen 1,5 timer etter tilberedning.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Artesunate Amivas

- Virkestoff er artesunat.
- Hvert hetteglass med pulver inneholder 110 mg artesunat.
- Hvert hetteglass med væske til rekonstituering inneholder 12 ml 0,3 M natriumfosfatbuffer.
- Andre innholdsstoffer i 0,3 M natriumfosfatbufferen er mononatriumfosfatmonohydrat, dinatriumfosfatdihydrat (se avsnitt 2 "Artesunate Amivas inneholder natrium") og fosforsyre, konsentrert (til pH-justering), natriumhydroksid (til pH-justering) og vann til injeksjonsvæsker.

Etter rekonstituering med 11 ml av vedlagte væske inneholder injeksjonsvæske, oppløsning 10 mg artesunat per ml.

Hvordan Artesunate Amivas ser ut og innholdet i pakningen

Artesunate Amivas 110 mg pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning.

Pulveret er et hvitt eller nesten hvitt, finkornet krystallinsk pulver i et hetteglass av glass.

Væsken er en klar, fargeløs væske i et hetteglass av glass.

Hver pakning inneholder 2 eller 4 hetteglass med Artesunate Amivas pulver og 2 eller 4 hetteglass med natriumfosfatbuffervæske.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

<----->

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Tilberedning og administrering

Den nødvendige dosen av Artesunate Amivas skal beregnes før rekonstituering:

Dose mg = pasientens vekt i kg x 2,4

Kun det nødvendige antall hetteglass med Artesunate Amivas skal rekonstitueres ved tilberedning av dosen. Gjenværende uåpnede hetteglass kan oppbevares i esken, klare til bruk ved neste planlagte dose.

For å rekonstituere, trekk opp 11 ml av vedlagte væske (0,3 M natriumfosfatbuffer) med en kanyle og sprøyte. Injiser det inn i hetteglasset som inneholder artesunatpulver (endelig konsentrasjon av artesunat er 10 mg/ml etter rekonstituering). Sving lett i 5 til 6 minutter til pulveret er helt oppløst. Ikke rist.

Inspiser oppløsningen i hetteglasset visuelt for å sikre at det ikke foreligger synlige partikler og at oppløsningen ikke er misfarget. Oppløsningen skal ikke administreres dersom den er misfarget eller inneholder synlige partikler.

Injiser den rekonstituerte legemiddeloppløsningen intravenøst som en langsom bolus over 1–2 minutter. Oppløsningen skal ikke administreres som kontinuerlig intravenøs infusjon.

Den anbefalte doseringsplanen er ved 0, 12, 24 og 48 timer, og deretter én gang daglig inntil alternativt oralt malariamiddel kan tolereres.

Artesunate Amivas inneholder også 193 mg natrium per anbefalte enkeltdose for en voksen person på 60 kg. Dette tilsvarer 9,6 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person. Da det anbefales at første og andre dose gis med 12 timers mellomrom, vil dosen på dager hvor det gis to doser i løpet av 24 timer, være 386 mg natrium per døgn. Dette tilsvarer 19,2 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

Oppbevaring av rekonstituert Artesunate Amivas oppløsning

Etter rekonstituering skal Artesunate Amivas oppløsning administreres innen 1,5 timer etter tilberedning. Ikke anvendt oppløsning bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.