

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane — patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Artesunate Amivas 110 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka proszku zawiera 110 mg artezunatu.

Po rekonstytucji roztwór do wstrzykiwań zawiera 10 mg artezunatu na mililitr.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Po rekonstytucji roztwór do wstrzykiwań zawiera 13,4 mg sodu na mililitr.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Proszek: biały lub prawie biały, drobny krystaliczny proszek.

Rozpuszczalnik: klarowny i bezbarwny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Artesunate Amivas jest wskazany do stosowania w leczeniu początkowym ciężkiej malarii u osób dorosłych i dzieci (patrz punkty 4.2 i 5.1).

Należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania leków przeciwmalarycznych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Zaleca się stosowanie produktu leczniczego Artesunate Amivas w leczeniu pacjentów z ciężką malarią wyłącznie po konsultacji z lekarzem posiadającym odpowiednie doświadczenie w leczeniu malarii.

Dawkowanie

Po leczeniu początkowym ciężkiej malarii z użyciem artezunatu należy zawsze przeprowadzić pełny cykl leczenia z zastosowaniem odpowiednich doustnych leków przeciwmalarycznych.

Dorośli i dzieci (od urodzenia do poniżej 18. roku życia)

Zalecana dawka wynosi 2,4 mg/kg mc. (0,24 ml roztworu do wstrzykiwań po rekonstytucji na kg masy ciała) we wstrzyknięciu dożylnym w godzinie 0, a następnie po 12 i 24 godzinach (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Po co najmniej 24 godzinach (3 dawkach) leczenia produktem Artesunate Amivas pacjenci, którzy nie tolerują leków doustnych, mogą nadal otrzymywać dożylnie dawkę 2,4 mg/kg mc. co 24 godziny (od 48 godziny po rozpoczęciu terapii).

Leczenie produktem Artesunate Amivas należy przerwać, gdy pacjent może tolerować leki doustne. Po zaprzestaniu podawania produktu Artesunate Amivas wszyscy pacjenci powinni otrzymać pełny cykl leczenia z zastosowaniem odpowiedniego schematu terapii skojarzonej doustnymi lekami przeciwmalarycznymi.

Specjalne populacje

Osoby w podeszłym wieku

Nie jest wymagana modyfikacja dawki (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest wymagana modyfikacja dawki (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest wymagana modyfikacja dawki (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się modyfikacji dawki w zależności od wieku lub masy ciała (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Sposób podawania

Produkt leczniczy Artesunate Amivas jest przeznaczony wyłącznie do podawania dożylnego. Roztwór po rekonstytucji należy podawać powoli we wstrzyknięciu w bolusie przez 1–2 minuty.

Przed podaniem produkt Artesunate Amivas należy poddać rekonstytucji z użyciem rozpuszczalnika dołączonego do opakowania.

Ze względu na niestabilność artezunatu w roztworach wodnych, roztwór po rekonstytucji należy zużyć w ciągu 1,5 godziny po sporządzeniu. W związku z tym przed rekonstytucją artezunatu w postaci proszku należy obliczyć wymaganą dawkę artezunatu (dawka w mg = masa ciała pacjenta w kg x 2,4) oraz określić liczbę potrzebnych fiolek artezunatu.

Instrukcja dotycząca rekonstytucji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6. Po przygotowaniu lek powinien być przezroczystym, bezbarwnym roztworem bez widocznych cząstek.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, na jakikolwiek inny lek przeciw malarii zawierający artemizyninę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nadwrażliwość

Zgłaszano występowanie reakcji alergicznych na artezunat podawany dożylnie, w tym anafilaksję. Inne zgłaszane reakcje alergiczne obejmują pokrzywkę, wysypkę i świąd (patrz punkt 4.8).

Opóźniona hemoliza po podaniu artezunatu

Opóźniona hemoliza po podaniu artezunatu (ang. post-artesunate delayed haemolysis, PADH) charakteryzuje się obniżonym poziomem hemoglobiny z towarzyszącymi cechami hemolizy w badaniach laboratoryjnych (takimi jak zmniejszenie stężenia haptoglobiny i zwiększenie stężenia dehydrogenazy mleczanowej), które pojawiają się co najmniej 7 dni, a czasami kilka tygodni po rozpoczęciu leczenia artezunatem. Występowanie PADH zgłaszano bardzo często po zakończonym powodzeniem leczeniu ciężkiej malarii, które rozpoczęto od podawania artezunatu dożylnie u osób powracających z podróży. Ryzyko wystąpienia PADH może być największe u pacjentów z hiperparazytemią i u młodszych dzieci. Przez 4 tygodnie po rozpoczęciu leczenia artezunatem należy monitorować pacjentów pod kątem występowania cech niedokrwistości hemolitycznej. Zazwyczaj PADH ustępuje samoistnie w ciągu kilku tygodni. Zgłaszano jednak przypadki niedokrwistości hemolitycznej po podaniu artezunatu, na tyle ciężkiej, że wymagała przetoczenia krwi. Ponieważ w podgrupie pacjentów z opóźnioną hemolizą po podaniu artezunatu występowały objawy niedokrwistości immunohemolitycznej, należy rozważyć wykonanie bezpośredniego testu antyglobulinowego w celu określenia, czy konieczne jest leczenie, np. kortykosteroidami. Patrz punkt 4.8.

Retikulocytopenia

Wykazano, że artemizyniny wywierają bezpośrednie działanie hamujące na prekursorzy komórek linii erytrocytarnej człowieka *in vitro* i hamują odpowiedzi szpiku kostnego (zwłaszcza prekursorzy czerwonych krwinek) w modelach zwierzęcych. Zarówno dane z badań przedklinicznych na zwierzętach, jak i dane z badań klinicznych prowadzonych z udziałem ludzi wskazywały na to, że odwracalna retikulocytopenia występuje przynajmniej często w związku z leczeniem artezunatem podawanym dożylnie (patrz punkt 4.8). Liczba retikulocytów powraca do normy po zaprzestaniu leczenia.

Malaria wywoływana przez *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae* lub *Plasmodium ovale*

Nie przeprowadzono oceny produktu leczniczego Artesunate Amivas w leczeniu ciężkiej malarii wywoływanej przez *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae* lub *Plasmodium ovale*. Dostępne dane wskazują na to, że jest on skuteczny wobec wszystkich gatunków *Plasmodium* (patrz punkt 5.1). Produkt nie działa na postaci przetrwalnikowe *Plasmodium* w formie hipnozoitu w wątrobie i w związku z tym nie zapobiega nawrotom malarii wywoływanej przez *Plasmodium vivax* lub *Plasmodium ovale*. Pacjenci leczeni początkowo artezunatem z powodu ciężkiej malarii wywołanej przez *P. vivax* lub *P. ovale* powinni otrzymać lek przeciwmalaryczny, który wykazuje aktywność wobec postaci przetrwalnikowych *Plasmodium* w formie hipnozoitu w wątrobie.

Wspólne podawanie dożylnego artezunatu z silnymi inhibitorami enzymów UGT (np. axitinib, vandetanib, imatinib, diklofenak) może zwiększać stężenie DHA w osoczu. Jeśli to możliwe, należy unikać jednoczesnego podawania (patrz punkt 4.5).

Wspólne podawanie Artesunate Amivas z induktorami UGT (np. newirapina, rytawiryna, rifampicyna, karbamazepina, fenytoina) może zmniejszać stężenie DHA, co prowadzi do zmniejszenia skuteczności lub jej utraty. Należy unikać jednoczesnego podawania (patrz punkt 4.5).

Ciąża

Stosowanie Artesunate Amivas w pierwszym trymestrze nie jest zalecane, chyba że korzyść dla matki przewyższa ryzyko dla płodu (patrz punkt 4.6).

Niemowlęta w wieku poniżej 6 miesięcy

Nie ma danych klinicznych wystarczających do ustalenia bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu Artesunate Amivas u niemowląt w wieku poniżej 6 miesięcy. Modelowanie i symulacje farmakokinetyczne wskazują na to, że po podaniu dożylnym artezunatu w dawce 2,4 mg/kg mc. stężenie dihydroartemizyniny (DHA) w osoczu u niemowląt w wieku poniżej 6 miesięcy jest prawdopodobnie wyższe niż u starszych niemowląt i dzieci (patrz punkt 5.2).

Osoby w podeszłym wieku

Brak jest danych klinicznych wystarczających do ustalenia bezpieczeństwa stosowania i skuteczności artezunatu podawanego dożylnie u pacjentów w wieku 65 lat i starszych z ciężką malarią (patrz punkt 5.2).

Informacje o substancjach pomocniczych

Ten produkt leczniczy zawiera 193 mg sodu w każdej pojedynczej dawce zalecanej dla osoby dorosłej o masie ciała 60 kg, co odpowiada 9,6% zalecanego przez WHO maksymalnego dziennego spożycia wynoszącego 2 g sodu u osoby dorosłej. Ponieważ zaleca się podanie pierwszej i drugiej dawki w odstępie 12 godzin, w dniach, w których dwie dawki podaje się w okresie 24 godzin, dawka sodu wyniesie 386 mg na dobę, co odpowiada 19,2% zalecanego przez WHO maksymalnego dziennego spożycia wynoszącego 2 g sodu u osoby dorosłej.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono żadnych badań klinicznych dotyczących interakcji produktu Artesunate Amivas z innymi lekami.

Wpływ innych produktów leczniczych na artezunat i (lub) dihydroartemizynę (DHA)

Po podaniu dożylnym artezunat jest przekształcany w DHA przez esterazy i przez enzymy CYP2A6. DHA jest przekształcana w nieaktywne pochodne glukuronidowe głównie przez UGT1A9.

Jednoczesne stosowanie artezunatu podawanego dożylnie z silnymi inhibitorami enzymów UGT (np. aksytynibem, wandetanibem, imatynibem, diklofenakiem) może zwiększyć ekspozycję osoczną na DHA. W miarę możliwości należy unikać jednoczesnego podawania tych produktów leczniczych (patrz punkt 4.4).

Jednoczesne podawanie produktu Artesunate Amivas z induktorami UGT (np. newirapiną, rytonawirem, ryfampicyną, karbamazepiną, fenytoiną) może zmniejszyć ekspozycję na DHA, prowadząc do osłabienia lub utraty skuteczności. Należy unikać jednoczesnego podawania tych produktów leczniczych (patrz punkt 4.4).

Wpływ artezunatu i (lub) DHA na inne produkty lecznicze

Ograniczone dane z badań *in vitro* i z badań klinicznych dotyczących interakcji artezunatu podawanego doustnie i (lub) DHA podawanej doustnie z innymi lekami wskazują na to, że DHA indukuje CYP3A i hamuje CYP1A2. Zaleca się zachowanie ostrożności w przypadku jednoczesnego stosowania artezunatu podawanego dożylnie z substratami CYP3A4 lub CYP1A2 o wąskim indeksie terapeutycznym.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Doświadczenie kliniczne związane ze stosowaniem produktu Artesunate Amivas w pierwszym trymestrze ciąży jest ograniczone. Nie można wykluczyć ryzyka dla płodu. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). W związku z tym nie zaleca się stosowania produktu Artesunate Amivas w pierwszym trymestrze ciąży, chyba że korzyści dla matki przewyższają ryzyko dla płodu.

Umiarkowana ilość danych klinicznych dotyczących kobiet w ciąży (300–1000 wyników ciąży) wskazuje na brak wad rozwojowych lub szkodliwego wpływu artezunatu na płód/novorodka w przypadku podawania produktu dożylnie w drugim lub trzecim trymestrze ciąży. W ramach środków ostrożności najlepiej jest unikać stosowania produktu Artesunate Amivas w drugim lub trzecim trymestrze ciąży.

Rejestr przypadków ciąży

Utworzono rejestr przypadków ciąży w celu monitorowania wszystkich ciąż i ich wyników po leczeniu produktem Artesunate Amivas.

Karmienie piersią

DHA, metabolit artezunatu, jest obecna w mleku ludzkim. Brak jest danych dotyczących wpływu artezunatu lub DHA na organizm niemowlęcia karmionego piersią lub na wytwarzanie mleka. Należy ocenić korzyści dla matki i niemowlęcia wynikające z karmienia piersią w porównaniu z potencjalnym ryzykiem związanym z narażeniem niemowlęcia na DHA poprzez mleko kobiece.

Płodność

Brak jest dostępnych danych dotyczących wpływu na płodność u ludzi.

W badaniach na zwierzętach zgłaszano wpływ na męskie narządy rozrodcze, ale badania na samicach szczurów nie wykazały wpływu na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Zawroty głowy to częsty niepożądany efekt stosowania Artesunate Amivas, który może umiarkowanie wpływać na zdolność pacjenta do prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn. Należy przestrzec pacjentów, aby nie prowadzili pojazdów ani nie obsługiwali maszyn, jeśli czują zmęczenie lub zawroty głowy.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszym działaniem niepożądanym leku zgłaszanym w badaniach klinicznych była niedokrwistość. Chociaż niedokrwistość występuje bardzo często u pacjentów z ciężką malarią w wyniku choroby i skutecznego leczenia, zgłaszano także przypadki niedokrwistości niezależnej od dawki u zdrowych osób w badaniach farmakologii klinicznej z zastosowaniem artezunatu podawanego dożylnie.

U osób podróżujących i u dzieci bardzo często zgłaszano przypadki opóźnionej hemolizy po zastosowaniu artezunatu (PADH) po skutecznym leczeniu ciężkiej malarii artezunatem podawanym dożylnie (patrz punkt 4.4).

Retikulocytopenia, która ustępuje po ukończeniu leczenia artezunatem podawanym dożylnie, występuje często lub bardzo często (patrz punkt 4.4).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Poniżej wymieniono zdarzenia niepożądane uznane za co najmniej prawdopodobnie związane ze stosowaniem artezunatu zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz według bezwzględnej częstości występowania. Częstość występowania zdefiniowano w sposób następujący: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($1/100$ - $1/10$), niezbyt często ($1/1\ 000$ - $1/100$) i częstość nieznana (częstość nie może być określona) (Tabela 1).

Tabela 1. Podsumowanie działań niepożądanych leku według układów i narządów oraz częstości

Układy i narządy	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Nieżyt nosa		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość Zmniejszenie liczby retikulocytów Opóźniona hemoliza po podaniu artezunate			Niedokrwistość immunohemolityczna
Zaburzenia układu immunologicznego				Anafilaksja
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			Jadłowstręt	
Zaburzenia układu nerwowego		Zawroty głowy, zaburzenia smaku, ból głowy		
Zaburzenia serca		Bradykardia		Wydłużenie odstępu QT na elektrokardiogramie
Zaburzenia naczyniowe		Niedociśnienie, zapalenie żył	Nagłe zaczerwienienie skóry	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Kaszel		
Zaburzenia żołądka i jelit		Ból brzucha, biegunka, wymioty	Nudności, zaparcie	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Hiperbilirubinemia Żółtaczk		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			Zespół Stevensa-Johnsona, świąd, wysypka, pokrzywka	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Hemoglobinuria Ostra niewydolność nerek		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Gorączka	Zmęczenie, ból w miejscu wstrzyknięcia	
Badania diagnostyczne		Zwiększenie aktywności ALT		

Układy i narządy	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Częstość nieznana
		Zwiększenie aktywności AST		

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

W przypadkach podejrzewanego przedawkowania należy, stosownie do potrzeb, zastosować leczenie objawowe i podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwpiętniaki, artemizynina i jej pochodne, kod ATC: P01BE03.

Mechanizm działania

Zasadniczo uważa się, że mechanizm działania przeciwmalarycznego artezunatu zależy od aktywacji polegającej na rozszczepieniu mostka endonadtlenkowego w cząsteczce DHA przy udziale żelaza w celu utworzenia niestabilnego organicznego wolnego rodnika, a następnie alkilacji, w czasie której wolny rodnik wiąże się z białkami zarodźca malarii, co prowadzi do zniszczenia błon komórkowych pasożyta.

Aktywność *in vitro*

Dostępne dane z badań *in vitro* wskazują na to, że stężenia artezunatu hamujące 50% wzrostu mikroorganizmów (wartości IC₅₀) są w dużym stopniu porównywalne w odniesieniu do *P. falciparum* oraz innych gatunków *Plasmodium*, które wywołują malarię u ludzi (*P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae*, *P. knowlesi*).

Oporność na artemizyninę

Zmniejszona wrażliwość na artezumat i inne artemizyniny, objawiająca się klinicznie jako wolniejsze tempo usuwania pasożytów, jest związana z mutacją w genie *K13*, który koduje białko Kelch13 tego pasożyta.

Skuteczność kliniczna

W badaniu SEAQUAMAT (Południowo-Wschodnioazjatyckie badanie malarii leczonej chininą i artesunatem), wielośrodowym badaniu otwartym przeprowadzonym w Bangladeszu, Indiach, Indonezji i Myanmarze, 1 461 pacjentów (1 259 dorosłych i 202 dzieci poniżej 15 roku życia) z ciężką malarią wywołaną przez *Plasmodium falciparum* losowo przydzielono do początkowego leczenia dożylnego artesunatem lub chininą, aż mogli przyjmować leki doustnie. Artesumat podawano dożylnie w dawce 2,4 mg/kg mc. w godzinie 0 oraz po 12 i 24 godzinach, a następnie co 24 godziny. Chininę podawano dożylnie w dawce 20 mg/kg mc. przez 4 godziny, a następnie w dawce 10 mg/kg mc. trzy

razy na dobę w ciągu 2–8 godzin. Śmiertelność w grupie wyodrębnionej zgodnie z zaplanowanym leczeniem wynosiła 14,7% (107 z 730) w grupie leczonej artezunatem w porównaniu z 22,4% (164 z 731) w grupie stosującej chininę, co oznacza zmniejszenie o 40% prawdopodobieństwa zgonu skorygowane według ośrodka badawczego (95% CI: 21%, 55%; $p < 0,0002$). Śmiertelność u pacjentów z ciężką malarią w grupie leczonej artezunatem wynosiła 19,8% (101 z 509) w porównaniu z 28,1% (152 z 541), co oznacza zmniejszenie o 35% prawdopodobieństwa zgonu skorygowane według ośrodka badawczego (95% CI: 13%, 52%; $p = 0,003$).

AQUAMAT (African Quinine Artesunate Malaria Trial) było wieloośrodkowym badaniem prowadzonym metodą otwartej próby, w którym afrykańskie dzieci w wieku <15 lat ($n=5425$) z ciężką postacią malarii wywoływanej przez zarodziec sierpowaty przydzielono drogą randomizacji do grupy leczonej artezunatem podawanym pozajelitowo lub do grupy leczonej chininą podawaną pozajelitowo w dawce takiej samej, jak w badaniu SEAQUAMAT. Śmiertelność w populacji wyodrębnionej zgodnie z zaplanowanym leczeniem wyniosła 8,5% (230 z 2712) w grupie leczonej artezunatem w porównaniu z 10,9% (297 z 2713) w grupie leczonej chininą, co oznacza zmniejszenie o 25% prawdopodobieństwa zgonu skorygowane według ośrodka badawczego (95% CI: 10%, 37%; $p < 0,0022$). Śmiertelność u dzieci z ciężką malarią wyniosła 9,9% (226 z 2280) w grupie leczonej artezunatem w porównaniu z 12,4% (291 z 2338) w grupie leczonej chininą, co oznacza zmniejszenie o 23% prawdopodobieństwa zgonu skorygowane według ośrodka badawczego (95% CI: 7%, 36% ($p=0,0055$)).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

W tabeli 2 przedstawiono farmakokinetykę artezunatu i dihydroartemizyny w osoczu po dożylnym podaniu artezunatu w postaci bolusa w ciągu 1–2 minut.

Tabela 2: Podsumowanie parametrów farmakokinetycznych u pacjentów z ciężką malarią

Parametr	Artezunat	DHA
C_{max} (ng/ml)	1020-3260	2060-3140
V (l/kg)	1,3	0,75 (mediana)
CL (l/kg/godz.)	3,4	1,1
$t_{1/2}$ (min)	15	80
AUC (ng-h/ml)	727-750	2017-3492

Dystrybucja

Artezunat i DHA ulegają dystrybucji do płynu występującego w przestrzeni pozakomórkowej ustroju. DHA wiąże się z białkami w około 93% u pacjentów z niepowikłaną malarią. Zgłaszano, że w erytrocytach zakażonych pierwotniakiem *Plasmodium* stężenie DHA jest bardzo wysokie w porównaniu ze stężeniem w osoczu (np. 300-krotnie wyższe w porównaniu ze średnim stężeniem osoczkowym).

Metabolizm

Artezunat jest przekształcany w DHA przez cytochrom 2A6 i esterazy krwi. W czasie inkubacji mikrosomów wątroby ludzkiej z DHA jedynym wykrytym metabolitem był glukuronid DHA. W moczu pacjentów stwierdzono obecność α -DHA- β -glukuronidu (α -DHA-G) oraz zmienne ilości izomeru tetrahydrofuranu α -DHA-G. Sama DHA występowała jedynie w bardzo małych ilościach.

Eliminacja

Artezunat jest bardzo szybko usuwany z krwi (w ciągu kilku minut) w wyniku przekształcenia w DHA. DHA jest usuwana z krwi w ciągu kilku godzin po podaniu dawki dożylniej, głównie poprzez wydalanie glukuronidów z moczem.

Specjalne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Nie ma dostępnych danych dotyczących farmakokinetyki po podaniu dożylnym artezunatu u pacjentów w wieku 65 lat lub starszych z ciężką malarią (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma dostępnych danych dotyczących farmakokinetyki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Dane z badań klinicznych zebrane od pacjentów z ciężką malarią i towarzyszącymi zaburzeniami czynności nerek na początku leczenia wskazują na to, że nie ma konieczności modyfikacji dawki.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie są dostępne dane dotyczące farmakokinetyki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Dane z badań klinicznych zebrane od pacjentów z ciężką malarią i towarzyszącymi zaburzeniami czynności wątroby na początku leczenia wskazują na to, że nie ma konieczności modyfikacji dawki.

Dzieci i młodzież

Dane farmakokinetyczne dotyczące stosowania artezunatu podawanego dożylnie u noworodków i niemowląt są ograniczone. Na podstawie symulacji i modelowania farmakokinetycznego opartego na fizjologii przewiduje się, że stężenie osocze będzie prawdopodobnie większe u niemowląt w wieku poniżej 6 miesięcy niż u niemowląt w wieku powyżej 6 miesięcy (patrz punkt 4.4).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Wyniki testu mutacji powrotnych w komórkach bakteryjnych *in vitro*, testu aberracji chromosomowych w komórkach jajnika chomika chińskiego *in vitro*, testu mikrojądrowego szpiku kostnego myszy *in vivo* po podaniu doustnym oraz testu mikrojądrowego *in vivo* u szczurów po podaniu dożylnym były dla artezunatu ujemne. Nie przeprowadzono badań dotyczących działania rakotwórczego artezunatu.

Działania niepożądane, których nie obserwowano w badaniach klinicznych, a które występowały u zwierząt po narażeniu podobnym do występującego w warunkach klinicznych i które mogą mieć znaczenie w praktyce klinicznej, były następujące:

Toksyczny wpływ na rozród i rozwój potomstwa

W badaniu dotyczącym płodności i wczesnego rozwoju zarodka dożylnie podawanie artezunatu szczurom w dawce 1-2 razy większej niż dawka kliniczna (na podstawie porównania powierzchni ciała) nie wpływało na płodność samic ani na wczesny rozwój zarodka. Doustne podawanie artezunatu w okresie organogenezy u szczurów, królików i małp powoduje zależne od dawki zwiększenie śmiertelności zarodków i wad rozwojowych płodów (w tym układu krążenia, mózgu i/lub szkieletu) w przypadku dawek od 0,3- do 1,6 razy wyższych niż dawka stosowana w praktyce klinicznej w przeliczeniu na pole powierzchni ciała. Chociaż badania na zwierzętach dotyczące wpływu na reprodukcję u kilku gatunków wykazały szkodliwy wpływ na płód artezunatu podawanego doustnie i dożylnie oraz innych leków należących do klasy terapeutycznej artemizyniny, znaczenie kliniczne danych uzyskanych od zwierząt jest nieokreślone.

Badania literaturowe wskazują na to, że artezunat podawany doustnie szczurom płci męskiej może powodować zależny od dawki i czasu podawania wpływ na najądrza i jądra z odwracalnym zmniejszeniem wytwarzania żywych plemników w przypadku stosowania dawek zbliżonych do

klinicznych. Takich działań nie odnotowano u szczurów ani psów w trwających 28 dni badaniach prowadzonych zgodnie z zasadami dobrej praktyki laboratoryjnej (GLP) z zastosowaniem dawek podawanych dożylnie.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rozpuszczalnik

Fosforan jednosodowy jednowodny
Disodu fosforan dwuwodny
Kwas fosforowy, stężony (do regulacji pH)
Sodu wodorotlenek (do regulacji pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

4 lata

Wykazano, że stabilność chemiczna i fizyczna podczas użytkowania wynosi 1,5 godziny w temperaturze 25°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy natychmiast użyć, o ile metoda otwierania/rekonstytucji/rozcieńczania nie eliminuje ryzyka zanieczyszczenia mikrobiologicznego. Jeśli przygotowany produkt nie zostanie wykorzystany natychmiast, za czas i warunki jego przechowywania podczas użytkowania odpowiada użytkownik.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących warunków przechowywania tego produktu leczniczego.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Proszek jest dostarczany w fiolce ze szkła typu I zamkniętej bezlateksowym korkiem z gumy bromobutyłowej oraz aluminiowym kapslem, zawierającej 110 mg artezunatu.

Rozpuszczalnik dostarczany jest w fiolce ze szkła typu I, zamkniętej bezlateksowym korkiem z gumy bromobutyłowej lub chlorobutyłowej oraz aluminiowym kapslem, zawierającej 12 ml sterylnego buforu fosforanowego sodu 0,3 M do rekonstytucji.

Każde opakowanie zawiera 2 lub 4 fiolki artezunatu w postaci proszku i 2 lub 4 fiolki rozpuszczalna w postaci roztworu buforowego fosforanu sodu.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Instrukcja dotycząca rekonstytucji

Pobrać 11 ml dołączonego do opakowania 0,3 M roztworu buforowego fosforanu sodu za pomocą strzykawki z igłą i wstrzyknąć do fiolki zawierającej produkt Artesunate Amivas w postaci proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań (końcowe stężenie artezunate po rekonstytucji wynosi 10 mg/ml). Delikatnie obracać (nie wstrząsać) maksymalnie przez 5-6 minut, dopóki proszek nie rozpuści się całkowicie i nie będą widoczne żadne cząstki stałe.

Instrukcja stosowania i usuwania

Przyjrzeć się roztworowi w fiolce, aby upewnić się, że nie pozostały żadne widoczne cząstki stałe, a roztwór nie zmienił barwy. Nie podawać, jeśli roztwór zmienił barwę lub zawiera cząstki stałe.

Roztwór po rekonstytucji podać powoli we wstrzyknięciu dożylnym w bolusie przez 1–2 minuty. Nie podawać w ciągłym wlewie dożylnym.

Po użyciu należy wyrzucić fiolkę i niewykorzystaną część produktu leczniczego.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22/11/2021
Data ostatniego odnowienia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmuje wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Artesunate Amivas 110 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań artesunat

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka proszku zawiera 110 mg artesunatu.

Każda fiolka rozpuszczalnika do rekonstytucji zawiera 12 ml 0,3 M roztworu buforowego fosforanu sodu. Po rekonstytucji roztwór do wstrzykiwań zawiera 10 mg artesunatu na mililitr.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: fosforan jednosodowy jednowodny, disodu fosforan dwuwodny, kwas fosforowy stężony, sodu wodorotlenek, woda do wstrzykiwań. [Zobacz ulotkę, żeby dowiedzieć się więcej.](#)

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

[Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań](#)

2 fiolki artesunatu w postaci proszku i 2 fiolki rozpuszczalnika w postaci roztworu buforowego fosforanu sodu

4 fiolki artesunatu w postaci proszku i 4 fiolki rozpuszczalnika w postaci roztworu buforowego fosforanu sodu

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie dożylnie po odtworzeniu.

Produkt należy poddać rekonstytucji przed użyciem.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

Roztwór po rekonstytucji należy zużyć w ciągu 1,5 godziny od sporządzenia.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/21/1582/001 (2 X 2 FIOŁKI)

EU/1/21/1582/002 (4 X 4 FIOŁKI)

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**ETYKIETA NA FIOLCIE Z PROSZKIEM****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Artesunate Amivas 110 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
artezunat

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka proszku zawiera 110 mg artezunatu.
Po rekonstytucji roztwór do wstrzykiwań zawiera 10 mg artezunatu na mililitr.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie dożylnie.
Przed użyciem rozpuścić w 11 ml rozpuszczalnika dołączonego do opakowania.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

Roztwór po rekonstytucji należy zużyć w ciągu 1,5 godziny od sporządzenia.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Data i godzina rekonstytucji: _/_/_

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**ETYKIETA NA FIOŁCE Z ROZPUSZCZALNIKIEM****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Artesunate Amivas 110 mg rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
roztwór buforowy fosforanu sodu

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka rozpuszczalnika do rekonstytucji zawiera 12 ml 0,3 M roztworu buforowego fosforanu sodu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: fosforan jednosodowy jednowodny, disodu fosforan dwuwodny, kwas fosforowy stężony, sodu wodorotlenek, woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Do rekonstytucji.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A****17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — KOD 2D****18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Artesunate Amivas 110 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań artezunat

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy poinformować o tym lekarza lub pielęgniarkę. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Artesunate Amivas i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Artesunate Amivas
3. Jak stosować lek Artesunate Amivas
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Artesunate Amivas
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Artesunate Amivas i w jakim celu się go stosuje

Lek Artesunate Amivas zawiera substancję czynną artezunat. Lek Artesunate Amivas stosuje się w leczeniu ciężkiej malarii u osób dorosłych i dzieci.

Po leczeniu Artesunatem Amivas twój lekarz dokończy leczenie malarii kuracją przeciwmalaryczną, którą można zażyć doustnie.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Artesunate Amivas

Kiedy nie stosować leku Artesunate Amivas

- jeśli pacjent ma uczulenie na artezunat albo jakiegokolwiek inny lek przeciw malarii zawierający artemizyninę (np. artemeter lub dihydroartemizynina) lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed zastosowaniem leku Artesunate Amivas należy omówić to z lekarzem lub pielęgniarką.

Po zastosowaniu tego leku u pacjenta może wystąpić niedokrwistość, zmniejszenie liczby krwinek czerwonych lub inne zmiany we krwi. W czasie leczenia mogą wystąpić pewne zmiany w liczbie krwinek, które zazwyczaj powracają do normy po zakończeniu leczenia malarii. Jednak u niektórych osób występuje ciężka niedokrwistość, która może pojawić się do kilku tygodni po ukończeniu leczenia malarii. W większości przypadków niedokrwistość ustępuje bez konieczności stosowania specjalnego leczenia. W niewielkiej liczbie przypadków niedokrwistość może być ciężka i wymagać przetoczenia krwi. Lekarz będzie regularnie wykonywał badania krwi, które mogą obejmować bezpośredni test antyglobulinowy w celu ustalenia, czy konieczne jest leczenie, np. kortykosteroidami, i przez 4 tygodnie po ukończeniu leczenia malarii będzie monitorował powrót pacjenta do zdrowia. Zgłaszanie się na te wizyty kontrolne jest bardzo ważne.

Lek Artesunate Amivas a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Niektórych leków nie należy przyjmować z artesunatem, ponieważ mogą one osłabić jego działanie przeciwmalaryczne. Przykładowo mogą to być następujące leki:

- ryfampicyna (stosowana w leczeniu zakażeń bakteryjnych);
- rytonawir, newirapina (leki przeciw zakażeniu HIV);
- karbamazepina, fenytoina (stosowane w leczeniu padaczki).

Niektóre leki mogą zwiększać stężenie artesunatu we krwi oraz ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Przykładowo mogą to być następujące leki:

- diklofenak (stosowany w leczeniu bólu lub stanu zapalnego);
- aksytynib, wandetanib i imatynib (stosowane w leczeniu niektórych nowotworów).

Artesunat może zwiększać lub zmniejszać stężenie niektórych innych leków we krwi. Lekarz udzieli pacjentowi porady w sprawie przyjmowania jakichkolwiek leków w czasie leczenia artesunatem.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

Ciąża

Lekarz omówi z pacjentką możliwe zagrożenia związane z przyjmowaniem leku Artesunate Amivas w czasie ciąży. Nie zaleca się stosowania leku w pierwszym trymestrze ciąży, chyba że lekarz zdecyduje, że korzyści wynikające z leczenia dla matki przewyższają ryzyko dla nienarodzonego dziecka. W późniejszych trymestrach ciąży lek Artesunate Amivas należy przyjmować tylko wówczas, gdy lekarz uzna, że nie ma innych odpowiednich leków.

Rejestracja ciąży

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub zajdzie w ciążę w trakcie leczenia tym lekiem, lekarz zgłosi ciążę wytwórcy, który prowadzi rejestr w celu poznania ewentualnego wpływu leczenia na przebieg ciąży i dziecko.

Karmienie piersią

Śladowe ilości tego leku mogą być obecne w mleku matki. Nie wiadomo, czy może to mieć jakikolwiek wpływ na dziecko karmione piersią. Jeśli pacjentka zamierza karmić piersią, powinna zapytać lekarza, czy korzyści dla niej i jej dziecka wynikające z karmienia piersią przewyższają potencjalne ryzyko.

Niemowlęta poniżej 6 miesięcy

Porozmawiaj ze swoim lekarzem, aby uzyskać więcej informacji.

Seniorzy

Porozmawiaj ze swoim lekarzem, aby uzyskać więcej informacji.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Jeśli pacjent odczuwa zmęczenie lub zawroty głowy, nie powinien prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

Lek Artesunate Amivas zawiera sól

Lek zawiera 193 mg sodu (głównego składnika soli kuchennej/stołowej) w każdej pojedynczej dawce. Stanowi to niespełna 10% maksymalnego dziennego spożycia sodu zalecanego dla osoby dorosłej. Zaleca się podanie pierwszej i drugiej dawki w odstępie 12 godzin, co będzie skutkowało dostarczeniem do organizmu 386 mg sodu (prawie 20 % maksymalnego dobowego spożycia).

3. Jak stosować lek Artesunate Amivas

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.

Lek ten będzie podawany w powolnym wstrzyknięciu bezpośrednim do żyły. Lekarz lub pielęgniarka będą wykonywać wstrzyknięcia leku u pacjentów.

Dawka leku, którą otrzymuje pacjent, ustalana jest na podstawie masy ciała pacjenta przez lekarza lub pielęgniarkę. Zalecana dawka to 2,4 mg na kg masy ciała. Dawka w przeliczeniu na kg masy ciała jest taka sama dla dorosłych i dzieci w każdym wieku.

Pacjent otrzyma co najmniej trzy dawki leku Artesunate Amivas podane w odstępach 12 godzin. Jeżeli po trzech dawkach pacjent nadal nie może przyjmować leków doustnie, będzie otrzymywał jedną dawkę leku Artesunate Amivas co 24 godziny (raz na dobę) do czasu, gdy będzie w stanie przyjąć inne leki przeciwmalaryczne doustnie.

Bardzo ważne jest, aby pacjent ukończył pełny cykl leczenia przeciwmalarycznego z zastosowaniem leków doustnych po otrzymaniu co najmniej trzech dawek leku Artesunate Amivas we wstrzyknięciach.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Artesunate Amivas

Ponieważ lek będzie podawany w szpitalu, przyjęcie przez pacjenta zbyt dużej dawki jest mało prawdopodobne. W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza. Objawy przedawkowania obejmują drgawki, ciemne zabarwienie stolca, zmniejszenie liczby krwinek w badaniach krwi, osłabienie, zmęczenie, gorączkę i nudności. Lekarz pomoże złagodzić te objawy w przypadku przyjęcia przez pacjenta zbyt dużej dawki leku.

Pominięcie przyjęcia leku Artesunate Amivas

Ponieważ lek będzie podawany w szpitalu, leczenie prowadzone będzie przez lekarza lub pielęgniarkę i pominięcie dawki jest mało prawdopodobne. W przypadku opóźnienia podania dawki, lekarz lub pielęgniarka podadzą pacjentowi wymaganą dawkę w najwcześniejszym możliwym terminie i będą kontynuować podawanie kolejnych dawek w odstępach 12 lub 24 godzin.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

W przypadku wystąpienia któregokolwiek z wymienionych niżej działań niepożądanych należy niezwłocznie zgłosić się do lekarza:

- trudności z oddychaniem lub przełykaniem, obrzęk twarzy, jamy ustnej lub gardła. Są to objawy wskazujące na możliwość wystąpienia ciężkiej reakcji alergicznej. Częstość występowania bardzo ciężkich reakcji alergicznych prowadzących do utraty przytomności jest nieznana.

Bardzo częste działania niepożądane (mogą występować częściej niż u 1 na 10 pacjentów)
brak prawidłowych krwinek czerwonych, co może spowodować uczucie zmęczenia i osłabienia (niedokrwistość); może wystąpić co najmniej 7 dni, a czasem kilka tygodni po zakończeniu leczenia.

Częste działania niepożądane (mogą występować nie częściej niż u 1 na 10 pacjentów)

- zapalenie żyły;
- zmiana odczuwania smaku;
- podwyższona temperatura ciała lub gorączka;
- bardzo ciemno żółte lub czerwono-brązowe zabarwienie moczu;

- pogorszenie czynności nerek, w tym zmniejszone wydalanie moczu;
- zwiększona skłonność do powstawania podbiegnięć krwawych (siniaków) albo wydłużenie czasu tworzenia się skrzepu w przypadku jakichkolwiek skaleczeń lub ran;
- nieprawidłowy poziom enzymów wątrobowych wykryty w badaniach krwi;
- zażółcenie skóry (żółtaczka);
- biegunka;
- ból brzucha;
- wymioty;
- zwolnienie akcji serca;
- niskie ciśnienie krwi;
- kaszel;
- nieżyt nosa (zatkany nos i/lub katar);
- zawroty głowy lub osłabienie;
- ból głowy;

Niezbyt częste działania niepożądane (występują rzadziej niż u 1 na 100 pacjentów)

- zmęczenie;
- nudności;
- zaparcia;
- ból w miejscu wstrzyknięcia;
- bolesna, rozległa wysypka z pęcherzami, szczególnie w pobliżu ust, nosa, oczu i narządów płciowych, objawy grypopodobne utrzymujące się przez kilka dni (zespół Stevensa-Johnsona [SJS]);
- brak apetytu;
- wysypka;
- swędzenie;
- obrzęk i zaczerwienienie twarzy;
- nagłe zaczerwienienie skóry;

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- niedobór zdrowych krwinek czerwonych spowodowany zaburzeniem układu odpornościowego (niedokrwistość immunohemolityczna);
- nieprawidłowa czynność elektryczna serca, która wpływa na jego rytm (wydłużony odstęp QT na elektrokardiogramie).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Artesunate Amivas

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i pudełku po: EXP. Data ważności to ostatni dzień tego miesiąca

Ten lek nie wymaga specjalnych warunków przechowywania.

Roztwór po rekonstytucji należy zużyć w ciągu 1,5 godziny od sporządzenia.

Nie wyrzucaj żadnych leków do ścieków ani odpadów domowych. Zapytaj swojego farmaceutę, jak pozbyć się leków, których już nie używasz. Te działania pomogą chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Artesunate Amivas

- Substancją czynną leku jest artezunat.
- Każda fiolka proszku zawiera 110 mg artezunatu.
- Każda fiolka rozpuszczalnika do rekonstrukcji zawiera 12 ml 0,3 M roztworu buforowego fosforanu sodu.
- Pozostałe składniki rozpuszczalnika w postaci 0,3 M roztworu buforowego fosforanu sodu to: fosforan jednosodowy jednowodny, disodu fosforan dwuwodny (patrz punkt 2 „Lek Artesunate Amivas zawiera sól”) i kwas fosforowy stężony (do regulacji pH), sodu wodorotlenek (do regulacji pH) oraz woda do wstrzykiwań.

Po rekonstrukcji z użyciem 11 ml rozpuszczalnika dołączonego do opakowania roztwór do wstrzykiwań zawiera 10 mg artezunatu na mililitr.

Jak wygląda lek Artesunate Amivas i co zawiera opakowanie

Lek Artesunate Amivas 110 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań. Proszek to biały lub prawie biały, drobny krystaliczny proszek w szklanej fiolce. Rozpuszczalnik to przejrzysty, bezbarwny płyn w szklanej fiolce.

Każde opakowanie zawiera 2 lub 4 fiolki leku Artesunate Amivas w postaci proszku i 2 lub 4 fiolki rozpuszczalnika w postaci roztworu buforowego fosforanu sodu.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: <http://www.ema.europa.eu>

<----->

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Przygotowanie i podawanie

Przed rekonstrukcją należy obliczyć wymaganą dawkę leku Artesunate Amivas:

Dawka w mg = masa ciała pacjenta w kg x 2,4

Przygotowując dawkę należy poddać rekonstrukcji jedynie wymaganą liczbę fiolek leku Artesunate Amivas. Pozostałe nieotwarte fiolki można przechowywać w pudełku gotowe do użycia podczas przygotowywania następnej zaplanowanej dawki.

W celu rekonstrukcji należy pobrać 11 ml rozpuszczalnika dołączonego do opakowania (0,3 M roztwór buforowy fosforanu sodu) za pomocą igły i strzykawki. Wstrzyknąć do fiolki zawierającej artezunatem w proszku (końcowe stężenie artezunatu po rekonstrukcji wynosi 10 mg/ml). Należy wykonywać

delikatne ruchy obrotowe przez 5 do 6 minut, dopóki proszek całkowicie się nie rozpuści. Nie wstrząsać.

Przyjrzyć się roztworowi w fiolce, aby upewnić się, że nie pozostały w nim żadne widoczne cząstki stałe ani nie zmienił barwy. Nie podawać, jeśli roztwór zmienił barwę lub zawiera widoczne cząstki stałe.

Wstrzyknij rozcieńczony roztwór leku dożylnie jako powolny bolus przez 1–2 minuty. Nie podawać w ciągłym wlewie dożylnym.

Zalecany schemat dawkowania to: godzina 0, po 12 i 24 godzinach, a następnie raz na dobę do czasu, gdy pacjent będzie w stanie tolerować inny lek przeciwmalaryczny w postaci doustnej.

Lek Artesunate Amivas zawiera 193 mg sodu w każdej pojedynczej dawce zalecanej dla osoby dorosłej o masie ciała 60 kg, co odpowiada 9,6% zalecanego przez WHO maksymalnego dziennego spożycia wynoszącego 2 g sodu u osoby dorosłej. Ponieważ zaleca się podanie pierwszej i drugiej dawki w odstępie 12 godzin, w dniach, w których dwie dawki podaje się w okresie 24 godzin, dawka sodu wyniesie 386 mg na dobę, co odpowiada 19,2% zalecanego przez WHO maksymalnego dziennego spożycia wynoszącego 2 g sodu u osoby dorosłej.

Przechowywanie roztworu leku Artesunate Amivas po rekonstytucji

Po rekonstytucji roztwór leku Artesunate Amivas należy podać w ciągu 1,5 godziny od sporządzenia. Wszelkie nieużyte pozostałości roztworu należy wyrzucić zgodnie z lokalnymi wytycznymi.

Proszę zeskanować, aby zobaczyć wszystkie tłumaczenia tej ulotki w UE

{Kod QR} do umieszczenia + <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/artesunate-amivas#product-info>