

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Artesunato Amivas 110 mg pó e solvente para solução injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injetáveis de pó contém 110 mg de artesunato.

Cada frasco para injetáveis de solvente para reconstituição contém 12 ml de tampão fosfato de sódio 0,3 M.

Após reconstituição, a solução injetável contém 10 mg de artesunato por ml.

Excipiente(s) com efeito conhecido:

Após reconstituição, a solução injetável contém 13,4 mg de sódio por ml.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó e solvente para solução injetável

Pó: pó cristalino fino, branco ou quase branco.

Solvente: solução límpida e incolor.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Artesunato Amivas está indicado no tratamento inicial da malária grave em adultos e crianças (ver secções 4.2 e 5.1).

Devem ser tidas em consideração as diretrizes oficiais sobre a utilização adequada de agentes antimaláricos.

4.2 Posologia e modo de administração

Recomenda-se que o Artesunato Amivas só seja utilizado no tratamento de doentes com malária grave após consulta com um médico com experiência adequada no tratamento da malária.

Posologia

O tratamento inicial da malária grave com artesunato deve ser sempre seguido de um tratamento completo com terapia antimalárica oral adequada.

Adultos e crianças (do nascimento até menos de 18 anos de idade)

A dose recomendada é de 2,4 mg/kg (0,24 ml de solução injetável quando reconstituída por kg de peso corporal) por injeção intravenosa (IV) às 0, 12 e 24 horas (ver secções 4.4 e 5.2).

Após pelo menos 24 horas (3 doses) de tratamento com Artesunato Amivas, os doentes que não toleram o tratamento oral podem continuar a receber tratamento intravenoso com 2,4 mg/kg cada 24 horas (a partir de 48 horas após o início do tratamento).

O tratamento com Artesunato Amivas deve ser interrompido quando os doentes puderem tolerar o tratamento oral. Após interrupção do tratamento com Artesunato Amivas, todos os doentes devem receber um ciclo completo de tratamento com um regime de associação antimalárica oral adequado.

Idosos

Não são necessários ajustes da dose (ver secções 4.4 e 5.2).

Compromisso renal

Não são necessários ajustes da dose (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Não são necessários ajustes da dose (ver secção 5.2).

População pediátrica

Não são recomendados ajustes da dose em função da idade ou do peso (ver secções 4.4 e 5.2).

Modo de administração

Artesunato Amivas destina-se apenas a administração por via intravenosa. A solução reconstituída tem de ser administrada por injeção em bólus lenta durante 1 a 2 minutos.

Artesunato Amivas tem de ser reconstituído com o solvente fornecido, antes da administração. Devido à instabilidade do artesunato em soluções aquosas, a solução reconstituída deve ser utilizada no prazo de 1 hora e meia após a preparação. Por conseguinte, a dose necessária de artesunato deve ser calculada (dose em mg = peso do doente em kg x 2,4) e o número de frascos para injetáveis de artesunato necessários deve ser determinado antes de reconstituir o pó de artesunato.

Para instruções sobre a reconstituição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa, a qualquer outro agente antimalárico à base de artemisinina ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Hipersensibilidade

Registaram-se reações alérgicas ao artesunato intravenoso, incluindo anafilaxia. Outras reações alérgicas registadas incluem urticária, erupção cutânea e prurido (ver secção 4.8).

Hemólise tardia pós-artesunato

A hemólise tardia pós-artesunato (PADH) caracteriza-se pela diminuição da hemoglobina com evidência laboratorial de hemólise (nomeadamente diminuição da haptoglobina e aumento da desidrogenase láctica) com início pelo menos 7 dias e, por vezes, várias semanas após o início do tratamento com artesunato. Registou-se a ocorrência muito frequente de PADH após o tratamento bem-sucedido de malária grave iniciado com artesunato IV em viajantes de regresso. O risco de PADH pode ser maior em doentes com hiperparasitemia e em crianças mais pequenas. Os doentes devem ser submetidos a controlo para deteção de anemia hemolítica durante 4 semanas após o início do tratamento com artesunato. A recuperação espontânea da PADH ocorre geralmente após algumas

semanas. Contudo, foram notificados casos de anemia hemolítica pós-artesunato suficientemente graves para necessitar de uma transfusão. Uma vez que existe um subconjunto de doentes com hemólise retardada após a terapêutica com artesunato com evidência de anemia hemolítica imune, deve considerar-se efetuar um teste antiglobulina direto para determinar se é necessária terapêutica, p. ex., com corticosteroides. Ver secção 4.8.

Reticulocitopenia

As artemisininas demonstraram efeitos inibitórios diretos nos precursores eritroides humanos *in vitro* e inibem as respostas da medula óssea (especialmente os precursores dos glóbulos vermelhos) em modelos animais. Tanto os dados pré-clínicos relativos a animais como os dados de ensaios clínicos relativos a humanos sugeriram a ocorrência, pelo menos frequente, de reticulocitopenia reversível em associação com o tratamento com artesunato intravenoso (ver secção 4.8). A contagem de reticulócitos recupera após a cessação do tratamento.

Malária causada por *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae* ou *Plasmodium ovale*

O Artesunato Amivas não foi avaliado no tratamento de malária grave causada por *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae* ou *Plasmodium ovale*. Os dados disponíveis indicam que é eficaz contra todas as espécies de *Plasmodium* (ver secção 5.1). Não trata as formas hipnozoído da fase hepática do *Plasmodium* e, por conseguinte, não impede as recidivas de malária causadas por *Plasmodium vivax* ou *Plasmodium ovale*. Os doentes tratados inicialmente com artesunato para tratamento de malária grave causada por *P. vivax* ou *P. ovale* devem receber um agente antimalárico que seja ativo contra as formas hipnozoído da fase hepática do *Plasmodium*.

Lactentes com menos de 6 meses

Não existem dados clínicos suficientes para estabelecer a segurança e eficácia de Artesunato Amivas em lactentes com menos de 6 meses de idade. Modelos farmacocinéticos e simulações indicam que, após 2,4 mg/kg de artesunato IV, é provável que as exposições no plasma à di-hidroartemisinina (DHA) em lactentes com menos de 6 meses sejam superiores às dos lactentes mais velhos e das crianças (ver secção 5.2).

Idosos

Não existem dados clínicos suficientes para estabelecer a segurança e eficácia do artesunato intravenoso em doentes com idade igual ou superior a 65 anos com malária grave (ver secção 5.2).

Informação sobre os excipientes

Este medicamento contém 193 mg de sódio por dose única recomendada para um adulto de 60 kg, equivalente a 9,6 % da dose diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto. Uma vez que a primeira e a segunda doses são recomendadas com um intervalo de 12 horas, nos dias em que são administradas duas doses num período de 24 horas, a dose diária é de 386 mg de sódio, o equivalente a 19,2 % da dose diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos clínicos da interação medicamentosa com Artesunato Amivas.

Efeito de outros medicamentos sobre o artesunato e/ou sobre a di-hidroartemisinina (DHA)

Após administração intravenosa, o artesunato é convertido na DHA pelas esterases e pelo CYP2A6. A DHA é convertida em conjugados glucurónidos inativos principalmente pelo UGT1A9.

A administração concomitante de artesunato intravenoso com inibidores fortes das enzimas UGT (p. ex., axitinib, vandetanib, imatinib, diclofenac) pode aumentar as exposições no plasma à DHA. A administração concomitante deve, tanto quanto possível, ser evitada.

A administração concomitante de Artesunato Amivas com indutores da UGT (por exemplo, nevirapina, ritonavir, rifampicina, carbamazepina, fenitoína) pode diminuir as exposições à DHA, com redução ou perda de eficácia. A administração concomitante deve ser evitada.

Efeito do artesunato e/ou da DHA noutros medicamentos

Dados limitados de estudos *in vitro* e de estudos clínicos da interação medicamentosa com artesunato oral e/ ou DHA oral indicaram que a DHA induz a CYP3A e inibe a CYP1A2. Recomenda-se precaução na administração concomitante de artesunato intravenoso com substratos do CYP3A4 ou do CYP1A2 que tenham janelas terapêuticas estreitas.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A experiência clínica com a utilização de Artesunato Amivas no primeiro trimestre de gravidez é limitada. Não se pode excluir a existência de riscos para o feto. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Por conseguinte, não se recomenda a utilização de Artesunato Amivas no primeiro trimestre de gravidez, a menos que o benefício para a mãe seja superior ao risco para o feto.

Uma quantidade moderada de dados clínicos sobre mulheres grávidas (entre 300 e 1000 resultados da gravidez) indica não haver malformações ou toxicidade fetal/ neonatal do artesunato quando administrado por via intravenosa no segundo ou no terceiro trimestres. Como medida de precaução, é preferível evitar a utilização de Artesunato Amivas no segundo e terceiro trimestres de gravidez.

Registo de gravidez

Foi criado um registo de gravidez para monitorizar todas as gravidezes e os seus resultados após o tratamento com Artesunato Amivas.

Amamentação

A DHA, um metabolito do artesunato, está presente no leite humano. Não existem dados sobre os efeitos do artesunato ou da DHA no lactente amamentado ou na produção de leite. Os benefícios do aleitamento materno para a mãe e para o lactente devem ser ponderados face ao potencial risco potencial de exposição do lactente à DHA através do leite materno.

Fertilidade

Não estão disponíveis dados sobre a fertilidade em seres humanos.

Os estudos em animais registaram efeitos nos órgãos reprodutores masculinos, contudo, os estudos em ratos fêmeas não revelaram efeitos na fertilidade (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Os doentes devem ser avisados para não conduzirem nem utilizarem máquinas se sentirem cansaço ou tonturas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A reação adversa medicamentosa registada com maior frequência nos ensaios clínicos foi a anemia. Embora a anemia ocorra com muita frequência em doentes com malária grave como consequência da doença e do tratamento eficaz, também foi registada anemia não relacionada com a dose em indivíduos saudáveis em estudos farmacológicos clínicos com artesunato IV.

Registou-se com muita frequência hemólise tardia pós-artesunato (*Post-Artesunate Delayed Haemolysis*, PADH) após tratamento eficaz de malária grave com artesunato IV em viajantes e em crianças (ver secção 4.4).

A reticulocitopenia, que desaparece após a conclusão do tratamento com artesunato IV, ocorre com frequência ou com muita frequência (ver secção 4.4).

Tabela de reações adversas

Os acontecimentos adversos considerados pelo menos possivelmente relacionados com o artesunato são indicados a seguir por sistemas do organismo, classes de órgãos e frequência absoluta. As frequências são definidas como muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($1/100$ - $1/10$), pouco frequentes ($1/1000$ - $1/100$) e desconhecidas (a frequência não pode ser determinada) (quadro 1).

Quadro 1. Resumo das reações adversas medicamentosas por sistema de órgãos e

Sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Desconhecidas
Infeções e infestações		Rinite		
Doenças do sangue e do sistema linfático	Anemia Redução da contagem de reticulócitos Hemólise tardia pós-artesunato			Anemia hemolítica imune
Doenças do metabolismo e da nutrição			Anorexia	
Doenças do sistema nervoso		Tonturas, disgeusia, dor de cabeça		
Cardiopatias		Bradicardia		Eletrocardiograma com QT prolongado
Vasculopatias		Hipotensão, Flebite	Rubor	
Doenças respiratórias,		Tosse		

Sistemas de órgãos torácicas e do mediastino	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Desconhecidas
Doenças gastrointestinais		Dor abdominal, diarreia, vômitos	Náuseas, obstipação	
Afeções hepatobiliares		Hiperbilirrubinemia Icterícia		
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos			Síndrome de Stevens-Johnson, prurido, erupção cutânea, urticária	
Doenças renais e urinárias		Hemoglobinúria Compromisso renal aguda		
Perturbações gerais e alterações no local de administração		Pirexia	Fadiga, dor no local da injeção	
Doenças do sistema imunitário				Anafilaxia
Exames complementares de diagnóstico		Aumento da ALT Aumento da AST		

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Em casos de suspeita de sobredosagem, deve ser administrada terapêutica sintomática e de suporte, consoante o caso.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: antiprotozoários, artemisinina e derivados, código ATC: P01BE03.

Mecanismo de ação

Considera-se, em geral, que o mecanismo de ação antimalárico do artesunato depende da ativação que envolve a clivagem mediada pelo ferro da ponte endoperóxido da DHA para gerar um radical livre orgânico instável seguido de alquilação, em que o radical livre se liga às proteínas maláricas levando à destruição das membranas do parasita.

Atividade *in vitro*

Os dados *in vitro* disponíveis indicam que as concentrações inibitórias de 50 % para o artesunato (valores da CI_{50}) são substancialmente equiparáveis para a *P. falciparum* e para outras espécies de *Plasmodium* que causam malária em seres humanos (*P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae*, *P. knowlesi*).

Resistência à artemisinina

A diminuição da suscetibilidade ao artesunato e a outras artemisininas, que se manifesta clinicamente sob a forma de taxas mais lentas de eliminação do parasita, está associada à mutação no gene *K13*, que codifica a proteína propulsor Kelch13 do parasita.

Eficácia clínica

No ensaio SEAQUAMAT (*South East Asian Quinine Artesunate Malaria Trial*), um ensaio multicêntrico aberto realizado em Bangladesh, Índia, Indonésia e Mianmar, no qual 1461 doentes (1259 adultos e 202 crianças <15 anos) com malária *falciparum* grave foram aleatorizados para receber o tratamento intravenoso inicial com artesunato ou quinina até que a medicação oral fosse tolerada. O artesunato foi administrado na dose de 2,4 mg/kg IV às 0, 12 e 24 horas e depois a cada 24 horas. A quinina foi administrada por via IV na dose de 20 mg/kg em 4 horas, seguida de 10 mg/kg três vezes ao dia em 2-8 horas. A mortalidade na população objeto da intenção de tratar foi de 14,7 % (107 de 730) no grupo tratado com artesunato, em contraste com 22,4 % (164 de 731) no grupo da quinina, uma redução na probabilidade de morte ajustada pelo local do estudo de 40 % (CI 95 %: 21 %, 55 %; $p=0,0002$). A mortalidade em doentes com malária grave no grupo tratado com artesunato foi de 19,8 % (101 de 509) em contraste com 28,1 % (152 de 541), uma redução na probabilidade de morte ajustada pelo local do estudo de 35 % (IC 95 %: 13 %, 52 %; $p=0,003$).

O AQUAMAT (*African Quinine Artesunate Malaria Trial*) foi um ensaio multicêntrico, aberto, no qual crianças africanas com idade < 15 anos ($n=5425$) com malária *falciparum* grave foram aleatorizadas para receber artesunato parentérico ou quinina parenteral utilizando a mesma dose que no SEAQUAMAT. A mortalidade na população objeto da intenção de tratar foi de 8,5 % (230 de 2712) no grupo tratado com artesunato, em contraste com 10,9 % (297 de 2713) no grupo da quinina, uma redução na probabilidade de morte ajustada pelo local do estudo de 25 % (IC 95 %: 10 %, 37 %; $p=0,0022$). A mortalidade em crianças com malária grave no grupo do artesunato foi de 9,9 % (226 de 2280) em contraste com 12,4 % (291 de 2338) no grupo da quinina, uma redução na probabilidade de morte ajustada pelo local do estudo de 23 % (IC 95 %: 7 %, 36 % ($p=0,0055$)).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A farmacocinética do artesunato e da di-hidroartemisinina no plasma, após a administração intravenosa de artesunato em bólus durante 1 a 2 minutos, é apresentada no quadro 2.

Quadro 2: Resumo dos parâmetros farmacocinéticos em doentes com malária grave

Parâmetro	Artesunato	DHA
C _{máx} (ng/ml)	1020-3260	2060-3140
Volume (l/kg)	1,3	0,75 (valor mediano)
Clearante (l/kg/h)	3,4	1,1
t _½ (min.)	15	80
AUC (ng-h/ml)	727-750	2017-3492

Distribuição

O artesunato e a DHA distribuem-se no fluido corporal extracelular. Nos doentes com infeção por malária não complicada, aproximadamente 93 % da DHA liga-se às proteínas. Foram registados eritrócitos infetados por *Plasmodium* com concentrações muito elevadas de DHA face aos níveis plasmáticos (por exemplo, concentrações 300 vezes superiores às concentrações plasmáticas médias).

Biotransformação

O artesunato é convertido em DHA pelo citocromo 2A6 e pelas esterases sanguíneas. Nas incubações microssómicas no fígado humano da DHA, a DHA-glucuronido foi o único metabolito encontrado. Na urina dos doentes, foi identificada α -DHA- β -glucuronido (α -DHA-G) e uma quantidade variável do isómero tetrahydrofurano do α -DHA-G. A própria DHA estava presente apenas em quantidades muito pequenas.

Eliminação

O artesunato é rapidamente eliminado do sangue (em alguns minutos) através da conversão em DHA. A DHA é eliminada do sangue poucas horas após uma dose intravenosa, principalmente através da excreção urinária de glucuronidos.

Populações especiais

Idosos

Não existem dados farmacocinéticos disponíveis após administração intravenosa de artesunato em doentes com idade igual ou superior a 65 anos com malária grave (ver secções 4.2 e 4.4).

Compromisso renal

Não existem dados farmacocinéticos disponíveis para doentes com compromisso renal. Os dados de ensaios clínicos de doentes com malária grave e compromisso renal concomitante no início do tratamento indicam que não são necessárias modificações da dose.

Compromisso hepático

Não existem dados farmacocinéticos disponíveis para doentes com compromisso hepático. Os dados de ensaios clínicos de doentes com malária grave e compromisso hepático concomitante no início do tratamento indicam que não são necessárias modificações da dose.

População pediátrica

Existem dados de farmacocinética limitados sobre a utilização de artesunato por via intravenosa em recém-nascidos e lactentes. Modelos farmacocinéticos e simulações com base fisiológica fazem prever que as exposições no plasma sejam provavelmente mais elevadas nos lactentes com menos de 6 meses de idade do que nos lactentes com mais de 6 meses de idade (ver secção 4.4).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

O artesunato foi negativo num ensaio de mutação reversa bacteriana *in vitro*, num ensaio de aberração cromossômica do ovário de *hamster* chinês *in vitro*, num ensaio *in vivo* do micronúcleo da medula óssea de rato utilizando administração por via oral e num ensaio *in vivo* do micronúcleo em ratos quando administrado por via intravenosa. Não foram realizados estudos de carcinogenicidade com o artesunato.

As reações adversas não observadas nos estudos clínicos, mas constatadas em animais sujeitos a níveis de exposição semelhantes aos níveis de exposição clínica e com possível relevância para a utilização clínica, foram as seguintes:

Toxicidade reprodutiva e no desenvolvimento

Num estudo de fertilidade e desenvolvimento embrionário precoce, a administração IV de artesunato a ratos com doses entre 1-2 vezes a dose clínica (com base em comparações de áreas de superfície corporal) não afetou a fertilidade das fêmeas nem o desenvolvimento embrionário precoce. A administração oral de artesunato durante a organogénese em ratos, coelhos e macacos provoca o aumento dependente da dose da embriofetalidade e das malformações fetais (incluindo cardiovasculares, cerebrais e/ou esqueléticas) de 0,3 a 1,6 vezes a dose clínica, com base em comparações da área de superfície corporal (ASC). Embora estudos de reprodução animal em várias espécies tenham demonstrado danos no feto causados pela administração oral e intravenosa de artesunato e de outros medicamentos da classe da artemisinina, a relevância clínica dos dados animais é incerta.

Estudos referidos na literatura indicam que a administração oral de artesunato no rato macho pode causar um efeito dependente da dose e da duração no epidídimo e nos testículos com diminuições reversíveis na produção de esperma viável em doses quase clínicas. Não se observaram tais efeitos em ratos ou cães em estudos de 28 dias conformes às boas práticas de laboratório (BPL) realizados com doses IV.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Solvente:

Fosfato monossódico mono-hidratado

Fosfato dissódico di-hidratado

Ácido fosfórico concentrado (para ajuste do pH)

Hidróxido de sódio (para ajuste do pH)

Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

4 anos

A estabilidade química e física na utilização foi demonstrada durante 1,5 horas a 25°C.

De um ponto de vista microbiológico, a menos que o método de abertura/reconstituição/diluição exclua os riscos de contaminação microbiana, o medicamento tem de ser utilizado imediatamente.

Caso não seja utilizado imediatamente, o tempo de conservação e as condições durante a utilização são da responsabilidade do utilizador.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Condições de conservação do medicamento após reconstituição, ver a secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

O pó é fornecido num frasco para injetáveis de vidro tipo I com rolha de borracha bromobutílica sem látex e cápsula de alumínio, contendo 110 mg de artesunato.

O solvente é fornecido num frasco para injetáveis de vidro Tipo I fechado com uma rolha de borracha bromobutílica sem látex e cápsula de alumínio, contendo 12 ml de tampão fosfato de sódio 0,3 M estéril para reconstituição.

Cada embalagem contém 2 ou 4 frascos para injetáveis de pó de artesunato e 2 ou 4 frascos para injetáveis de solvente tampão fosfato de sódio.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Instruções para reconstituição

Retire 11 ml do tampão fosfato de sódio 0,3 M fornecido com uma agulha e seringa e injete no frasco para injetáveis contendo o pó para uso injetável de Artesunato Amivas (a concentração final de artesunato é de 10 mg/ml quando reconstituído). Rode suavemente (não agite) durante um período até 5 a 6 minutos, até o pó estar completamente dissolvido e não permanecerem partículas visíveis.

Instruções de utilização e de eliminação:

Inspecione visualmente a solução no interior do frasco para injetáveis para garantir que não restam partículas visíveis e que não há descoloração da solução. Não administre se a solução apresentar descoloração ou contiver partículas.

Injete a solução após reconstituição IV em bólus lento durante 1 a 2 minutos. Não administrar por perfusão intravenosa contínua.

Elimine o frasco para injetáveis e qualquer porção não utilizada do medicamento após a utilização.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/21/1582/001

EU/1/21/1582/002

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO

Data da primeira autorização:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio Web da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E À UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR (2 X 2 FRASCOS PARA INJETÁVEIS) (4 X 4 FRASCOS PARA INJETÁVEIS)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Artesunato Amivas 110 mg pó e solvente para solução injetável
artesunato

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis de pó contém 110 mg de artesunato.
Cada frasco para injetáveis de solvente para reconstituição contém 12 ml de tampão de fosfato de sódio 0,3 M Após a reconstituição, a solução injetável contém 10 mg de artesunato por ml.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: fosfato monossódico mono- hidratado, fosfato dissódico di-hidratado, ácido fosfórico concentrado, hidróxido de sódio, água para preparações injetáveis

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó e solvente para solução injetável

2 frascos para injetáveis de artesunato em pó e 2 frascos para injetáveis de solvente tampão fosfato de sódio
4 frascos para injetáveis de artesunato em pó e 4 frascos para injetáveis de solvente tampão fosfato de sódio

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via intravenosa.
Reconstituir antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

A solução reconstituída tem de ser utilizada no prazo de 1,5 horas após a preparação.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

LOTE

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS COM PÓ****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Artesunato Amivas 110 mg pó para solução injetável
artesunato

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis de pó contém 110 mg de artesunato
Após reconstituição, a solução injetável contém 10 mg de artesunato por ml

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Pó para solução injetável

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via intravenosa.
Reconstituir com 11 ml de solvente incluído antes da utilização.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

A solução reconstituída tem de ser utilizada no prazo de 1,5 horas após a preparação

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Data e hora da reconstituição: _/_/_

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

LOTE

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS DE SOLVENTE****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Artesunato Amivas 110 mg solvente para solução injetável
tampão fosfato de sódio

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis de solvente para reconstituição contém 12 ml de tampão fosfato de sódio 0,3 M

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: fosfato monossódico mono- hidratado, fosfato dissódico di-hidratado, ácido fosfórico concentrado, hidróxido de sódio, água para preparações injetáveis

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solvente para solução injetável

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Para reconstituição.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. DATA DE VALIDADE**

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO
--

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

13. NÚMERO DO LOTE

LOTE

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D
--

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA
--

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Artesunato Amivas 110 mg pó e solvente para solução injetável artesunato

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de lhe ser administrado este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Artesunato Amivas e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Artesunato Amivas
3. Como é administrado Artesunato Amivas
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Artesunato Amivas
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Artesunato Amivas e para que é utilizado

Artesunato Amivas contém a substância ativa artesunato. Artesunato Amivas é utilizado no tratamento da malária grave em adultos e crianças.

Após o tratamento com Artesunato Amivas, o seu médico concluirá o seu tratamento para a malária com um esquema de medicação antimalárica que pode ser tomado por via oral.

2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Artesunato Amivas

Não utilize Artesunato Amivas

- se tem alergia ao artesunato, a qualquer outro tratamento antimalárico que contenha uma artemisinina (por ex., arteméter ou di-hidroartemisinina) ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Poderá desenvolver anemia, um número reduzido de glóbulos vermelhos ou outras alterações sanguíneas após o tratamento com este medicamento. Podem ocorrer algumas alterações nas quantidades de células sanguíneas durante o tratamento, que normalmente recuperam após a interrupção do tratamento para a malária. No entanto, alguns indivíduos desenvolvem anemia grave que pode ocorrer até várias semanas após a conclusão do tratamento para a malária. Na maioria dos casos, a anemia recupera sem qualquer tratamento específico. Num pequeno número de casos, a anemia pode ser grave e exigir transfusão de sangue. O seu médico irá realizar regularmente análises ao sangue, que poderão incluir um teste de antiglobulina direto para determinar se é necessário tratamento, p. ex., com corticosteroides, e monitorizar a sua recuperação durante 4 semanas após a conclusão do seu tratamento para a malária. É importante comparecer a consultas para realizar estes exames. Fale com o seu médico para mais informações.

Outros medicamentos e Artesunato Amivas

Informe o seu médico se estiver a tomar, se tiver tomado recentemente, ou se é possível que venha a tomar outros medicamentos. Tal inclui medicamentos não sujeitos a receita médica.

Alguns medicamentos não devem ser tomados com artesunato, pois podem reduzir o seu efeito sobre a malária. São disso exemplo:

- rifampicina (para tratar infeções bacterianas)
- ritonavir, nevirapina (medicamento anti-VIH)
- carbamazepina, fenitoína (para tratar a epilepsia)

Alguns medicamentos podem aumentar os níveis sanguíneos de artesunato e aumentar o risco de efeitos indesejáveis. São disso exemplo:

- diclofenac (para tratar a dor ou a inflamação);
- axitinib, vandetanib e imatinib (utilizados no tratamento de determinados cancros)

O artesunato pode aumentar ou diminuir os níveis sanguíneos de outros medicamentos. O seu médico irá aconselhá-lo sobre a toma de quaisquer medicamentos durante o tratamento com artesunato.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, deve falar com o seu médico antes de lhe ser administrado este medicamento.

O seu médico discutirá consigo o potencial risco de tomar Artesunato Amivas durante a gravidez. A utilização no primeiro trimestre da gravidez não é recomendada, a menos que o seu médico decida que o benefício do tratamento para si é superior ao risco para o seu feto. Nas fases mais tardias da gravidez, só deve tomar Artesunato Amivas se o seu médico considerar que não existem medicamentos alternativos adequados.

Se estiver grávida ou engravidar durante o tratamento com este medicamento, o médico comunicará a sua gravidez ao fabricante, que mantém um registo para compreender os eventuais efeitos do tratamento para a gravidez e para o bebé.

O leite materno pode apresentar vestígios deste medicamento. Não se sabe se estes podem ter qualquer efeito num bebé amamentado. Se está a planear amamentar, fale com o seu médico sobre se os benefícios da amamentação para si e para o seu bebé superam os potenciais riscos.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não deve conduzir nem utilizar máquinas se sentir cansaço ou tonturas.

Artesunato Amivas contém sódio

Este medicamento contém 193 mg de sódio (principal componente do sal de mesa/cozinha) em cada dose única. Isto é equivalente a pouco menos de 10 % da dose máxima diária recomendada de sódio na dieta de um adulto.

Uma vez que a primeira e a segunda doses são recomendadas com 12 horas de intervalo, esta fornecerá 386 mg de sódio (cerca de 20 % da sua dose diária máxima).

3. Como é administrado Artesunato Amivas

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico se tiver dúvidas.

Este medicamento ser-lhe-á administrado por injeção lenta diretamente numa veia. O seu médico ou enfermeiro injetar-lhe-ão este medicamento.

A dose do medicamento que lhe é administrada é baseada no seu peso; o seu médico ou enfermeiro determinarão a quantidade correta que lhe deve ser administrada. A dose recomendada é de 2,4 mg por kg de peso corporal. A dose por kg é a mesma para adultos e crianças de todas as idades.

Ser-lhe-ão administradas pelo menos três doses de Artesunato Amivas, sendo cada dose administrada com um intervalo de 12 horas. Após três doses, se ainda não puder tomar medicamentos por via oral, ser-lhe-á administrada uma dose de Artesunato Amivas de 24 em 24 horas (uma vez por dia) até que possa receber um tratamento diferente para a malária por via oral.

É muito importante que complete o ciclo completo do tratamento antimalárico tomado por via oral após ter recebido pelo menos três doses de Artesunato Amivas por injeção.

Se lhe for administrado mais Artesunato Amivas do que o devido

Uma vez que este medicamento lhe será administrado num hospital, é pouco provável que lhe seja administrado em excesso. Informe o seu médico se tiver alguma preocupação. Os sinais de sobredosagem incluem convulsões, fezes de cor escura, análises ao sangue que mostram contagens baixas de células sanguíneas, fraqueza, fadiga, febre e náuseas. O seu médico ajudá-lo-á a tratar estes sintomas se lhe for administrada uma quantidade excessiva deste medicamento.

Caso se tenha esquecido de uma dose de Artesunato Amivas

Uma vez que este medicamento lhe será administrado num hospital, a gestão do seu tratamento será feita pelo seu médico ou enfermeiro e não é provável que uma dose seja esquecida. Se uma dose for adiada, o seu médico ou enfermeiro administrá-la-ão na primeira oportunidade e continuarão a administrar as doses seguintes com um intervalo de 12 ou 24 horas.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Se sentir algum dos seguintes efeitos indesejáveis, procure ajuda médica imediatamente:

- dificuldade em respirar ou engolir, inchaço da face, boca ou garganta. Estes sinais indicam que pode estar a ter uma reação alérgica grave. A frequência de reações alérgicas muito graves com perda de consciência é desconhecida.

Efeitos indesejáveis muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas)

falta de glóbulos vermelhos saudáveis, o que pode fazer com que se sinta cansado e fraco (anemia); esta situação pode desenvolver-se pelo menos 7 dias ou por vezes várias semanas após a conclusão do tratamento.

Efeitos indesejáveis frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- inflamação de uma veia
- alteração do paladar
- aumento da temperatura corporal ou febre
- urina de cor amarela muito escura ou castanho avermelhada
- função renal reduzida, incluindo baixo fluxo de urina;
- tendência para formação de nódos negros ou coagulação lenta de cortes ou feridas.
- alteração dos níveis de enzimas do fígado detetados nas análises ao sangue
- amarelecimento da pele (icterícia)
- diarreia;
- dor de barriga
- vómitos
- batimento cardíaco lento
- tensão arterial baixa
- tosse

- rinite (nariz entupido e/com corrimento)
- sensação de tontura ou fraqueza
- dor de cabeça

Pouco frequentes (afetam menos de 1 em cada 100 doentes)

- cansaço
- enjoo
- prisão de ventre
- dor no local da injeção
- erupção na pele generalizada dolorosa com bolhas especialmente junto da boca, do nariz, dos olhos e dos órgãos genitais, sintomas do tipo gripal durante vários dias (síndrome de Stevens-Johnson ou SSJ);
- perda do apetite
- erupção na pele
- comichão
- inchaço e vermelhidão da face
- vermelhidão

Desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

- uma ausência de glóbulos vermelhos saudáveis causada pelo seu sistema imunitário (anemia hemolítica imune)
- atividade elétrica anormal do seu coração que afeta o seu ritmo (eletrocardiograma com QT prolongado)

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Artesunato Amivas

Mantenha este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo da embalagem exterior a seguir a «VAL».

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

A solução reconstituída tem de ser utilizada no prazo de 1 hora e meia após a preparação.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual é a composição de Artesunato Amivas

- A substância ativa é o artesunato.
- Cada frasco para injetáveis de pó contém 110 mg de artesunato.
- Cada frasco para injetáveis de solvente para reconstituição contém 12 ml de tampão fosfato de sódio 0,3 M.
- Os outros componentes do solvente tampão de fosfato de sódio 0,3 M são fosfato monossódico mono-hidratado, fosfato dissódico di-hidratado (ver secção 2 «Artesunato Amivas contém sódio») e ácido fosfórico concentrado (para ajuste do pH), hidróxido de sódio (para ajuste do pH) e água para preparações injetáveis.

Após reconstituição com 11 ml do solvente fornecido, a solução injetável contém 10 mg de artesunato por ml.

Qual o aspeto de Artesunato Amivas e conteúdo da embalagem

Artesunato Amivas 110 mg pó e solvente para solução injetável.

O pó é um pó cristalino fino, branco ou quase branco, num frasco para injetáveis de vidro.

O solvente é um líquido transparente e incolor, num frasco para injetáveis de vidro.

Cada embalagem contém 2 ou 4 frascos para injetáveis de Artesunato Amivas pó e 2 ou 4 frascos para injetáveis de solvente tampão fosfato de sódio.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

<----->

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Preparação e administração

A dose necessária de Artesunato Amivas deve ser calculada antes da reconstituição:

Dose mg = peso do doente em kg x 2,4

Durante a preparação da dose, só deve ser reconstituído o número necessário de frascos para injetáveis de Artesunato Amivas. Os restantes frascos para injetáveis não abertos podem ser conservados na embalagem para utilização na próxima dose prevista.

Para a reconstituição, retire 11 ml do solvente fornecido (tampão de fosfato de sódio 0,3 M) com uma agulha e seringa. Injete no frasco para injetáveis que contém o pó de artesunato (a concentração final de artesunato é de 10 mg/ml quando reconstituído). Rode suavemente durante um período até 5 a 6 minutos, até o pó estar completamente dissolvido. Não agitar.

Inspecione visualmente a solução no interior do frasco para injetáveis para se certificar de que não permanecem partículas visíveis e de que não há descoloração. Não administre se a solução apresentar descoloração ou contiver partículas visíveis.

Injete a solução reconstituída do fármaco IV em bólus lento durante 1 a 2 minutos. Não administrar por perfusão intravenosa contínua.

O esquema posológico recomendado é de 0, 12, 24 e 48 horas, seguido de uma vez ao dia até que a medicação antimalárica oral alternativa possa ser tolerada.

O Artesunato Amivas também contém 193 mg de sódio por dose única recomendada num adulto de 60 kg, equivalente a 9,6 % da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto. Como a primeira e a segunda doses são recomendadas com 12 horas de intervalo, nos dias em que são administradas duas doses num período de 24 horas a dose é de 386 mg de sódio por dia, o que equivale a 19,2 % da dose diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

Conservação da solução reconstituída de Artesunato Amivas

Uma vez reconstituída, a solução de Artesunato Amivas tem de ser administrada no prazo de 1 hora e meia após a preparação. A solução não utilizada deve ser eliminada de acordo com as instruções locais.