

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Artezunat Amivas 110 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala s praškom vsebuje 110 mg artezunata.

Ena viala z vehiklom za rekonstitucijo vsebuje 12 ml 0,3 M natrijevega fosfatnega pufra.

Po rekonstituciji raztopina za injiciranje vsebuje 10 mg artezunata na ml.

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom:

Po rekonstituciji raztopina za injiciranje vsebuje 13,4 mg natrija na ml.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Prašek: bel ali skoraj bel droben kristalni prašek.

Vehikel: bistra in brezbarvna raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Artezunat Amivas je indicirano za začetno zdravljenje hude malarije pri odraslih in otrocih (glejte poglavji 4.2 in 5.1).

Upoštevati je treba uradne smernice za ustrezno uporabo antimalarikov.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Artezunat Amivas se za zdravljenje bolnikov s hudo malarijo priporoča le po posvetovanju z zdravnikom, ki ima ustrezne izkušnje z zdravljenjem malarije.

Odmerjanje

Začetnemu zdravljenju hude malarije z artezunatom mora vedno slediti celotni cikel zdravljenja z ustreznim peroralnim antimalarikom.

Odrasli in otroci (od rojstva do starosti manj kot 18 let)

Priporočeni odmerek je 2,4 mg/kg (0,24 ml rekonstituirane raztopine za injiciranje na kg telesne mase) z intravensko (i.v.) injekcijo ob 0, 12 in 24 urah (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Po vsaj 24 urah (3 odmerkih) zdravljenja z zdravilom Artezumat Amivas lahko bolniki, ki ne prenašajo peroralnega zdravljenja, še naprej prejemajo intravensko zdravljenje z odmerkom 2,4 mg/kg vsakih 24 ur (od 48 ur od začetka zdravljenja dalje).

Zdravljenje z zdravilom Artezumat Amivas je treba prekiniti, kadar bolniki lahko prenašajo peroralno zdravljenje. Po prekinitvi zdravljenja z zdravilom Artezumat Amivas morajo vsi bolniki prejeti celotni cikel zdravljenja z ustrezno peroralno kombinacijo antimalarikov.

Starejši bolniki

Prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Okvara ledvic

Prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Prilagajanja odmerka glede na starost ali telesno maso niso priporočili (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Način uporabe

Zdravilo Artezumat Amivas je namenjeno samo za intravensko uporabo. Rekonstituirano raztopino je treba dati kot počasno bolusno injekcijo, ki traja od 1 do 2 minuti.

Zdravilo Artezumat Amivas je treba pred uporabo rekonstituirati s priloženim vehiklom.

Zaradi nestabilnosti artezunata v vodnih raztopinah je treba rekonstituirano raztopino uporabiti v 1,5 ure po pripravi. Pri tem je treba izračunati potrebni odmerek artezunata (odmerek v mg = bolnikova telesna masa v kg x 2,4) in pred rekonstitucijo praška artezunata določiti število potrebnih vial.

Za navodila glede rekonstitucije zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino, katero koli drugo zdravilo proti malariji, ki vsebuje artemizinin, ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Preobčutljivost

Poročali so o alergijskih reakcijah na intravenski artezumat, vključno z anafilaksijo. Druge alergijske reakcije, o katerih so poročali, vključujejo urtikarijo, izpuščaj in pruritus (glejte poglavje 4.8).

Zapoznela hemoliza po zdravljenju z artezumatom

Za zapoznelo hemolizo po zdravljenju z artezumatom (post-artesumat delayed haemolysis – PADH) je značilno znižanje ravni hemoglobina z laboratorijskimi dokazi hemolize (kot sta znižanje ravni haptoglobina in povišane ravni laktat dehidrogenaze), ki se pojavi najmanj 7 dni, včasih pa več tednov po začetku zdravljenja z artezumatom. Poročali so, da se PADH zelo pogosto pojavi po uspešnem zdravljenju hude malarije, začetim z intravenskim artezumatom pri potnikih, ki so se vrnili s potovanj. Tveganje za PADH je lahko največje pri bolnikih s hiperparazitemijo in mlajših otrocih. Bolnike je treba 4 tedne po začetku zdravljenja z artezumatom spremljati glede znakov hemolitične anemije. Do spontanega okrevanja od PADH običajno pride v nekaj tednih. Vendar pa so poročali o primerih

hemolitične anemije po zdravljenju z artezunatom, ki so bili dovolj resni, da je bila potrebna transfuzija. Ker so pri delu bolnikov z zapozneno hemolizo po zdravljenju z artezunatom prisotni dokazi za imunsko hemolitično anemijo, je treba razmisliti o direktnem antiglobulinskem testu, da se ugotovi, ali je potrebno zdravljenje, npr. s kortikosteroidi. Glejte poglavje 4.8.

Retikulocitopenija

Artemizininini so *in vitro* pokazali neposredne zaviralne učinke na eritroidne prekursorje pri ljudeh in zavirajo odzive kostnega mozga (zlasti prekursorje rdečih krvnih celic) v živalskih modelih. Tako predklinični podatki za živali kot tudi podatki iz kliničnih preskušanj pri ljudeh so pokazali, da se reverzibilna retikulocitopenija pojavlja vsaj pogosto v povezavi z zdravljenjem z intravenskim artezunatom (glejte poglavje 4.8). Po prenehanju zdravljenja se število retikulocitov obnovi.

Malaria, ki jo povzročajo *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae* ali *Plasmodium ovale*

Zdravila Artezunat Amivas niso ocenili pri zdravljenju hude malarije, ki jo povzročajo *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae* ali *Plasmodium ovale*. Razpoložljivi podatki kažejo, da je zdravilo učinkovito proti vsem vrstam rodu *Plasmodium* (glejte poglavje 5.1). Ne zdravi oblik okužbe s *Plasmodiumom*, ki je v hipnozoitni fazi v jetrih, zato ne preprečuje recidivov malarije, ki jih povzroča *Plasmodium vivax* ali *Plasmodium ovale*. Bolniki, sprva zdravljeni z artezunatom zaradi hude malarije, ki jo povzroča *P. vivax* ali *P. ovale*, morajo prejemati zdravilo proti malariji, ki deluje proti hipnozoitnim fazam *Plasmodiuma* v jetrih.

Dojenčki, mlajši od 6 mesecev

Ni dovolj kliničnih podatkov, da bi lahko potrdili varnost in učinkovitost zdravila Artezunat Amivas pri dojenčkih, mlajših od 6 mesecev. Farmakokinetično modeliranje in simulacije kažejo, da je po 2,4 mg/kg intravenskega artezunata izpostavljenost dihidroartemizininu (DHA) v plazmi pri dojenčkih, mlajših od 6 mesecev, verjetno večja kot pri starejših dojenčkih in otrocih (glejte poglavje 5.2).

Starejši bolniki

Ni dovolj kliničnih podatkov, da bi lahko potrdili varnost in učinkovitost intravenskega artezunata pri bolnikih s hudo malarijo, starejših od 65 let (glejte poglavje 5.2).

Informacije o pomožnih snoveh

To zdravilo vsebuje 193 mg natrija na priporočeni enkratni odmerek pri odraslem s telesno maso 60 kg, kar ustreza 9,6 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g. Ker sta prvi in drugi odmerek priporočena v razmiku 12 ur, bi na dan, ko se v 24-urnem obdobju uporabita dva odmerka, odmerek znašal 386 mg natrija na dan, kar ustreza 19,2 % največjega dnevnega vnosa 2 g natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Kliničnih študij medsebojnega delovanja z zdravilom Artezunat Amivas niso izvedli.

Učinek drugih zdravil na artezunat in/ali dihidroartemizinin (DHA)

Po intravenski uporabi se artezunat z esterazami in encimom CYP2A6 pretvori v DHA. DHA se pretvori v neaktivne glukuronidne konjugate predvsem z UGT1A9.

Sočasna uporaba intravenskega artezunata z močnimi zaviralci encimov UGT (npr. aksitinib, vandetanib, imatinib, diklofenak) lahko poveča izpostavljenost DHA v plazmi. Sočasni uporabi se je treba izogibati, če je to mogoče.

Sočasna uporaba zdravila Artezumat Amivas in induktorjev UGT (npr. nevirapina, ritonavirja, rifampicina, karbamazepina, fenitoina) lahko zmanjša izpostavljenost DHA, kar povzroči zmanjšanje ali izgubo učinkovitosti. Sočasni uporabi se je treba izogibati.

Učinek artezunata in/ali DHA na druga zdravila

Omejeni podatki iz študij *in vitro* ter kliničnih študij medsebojnega delovanja zdravil s peroralnim artezumatom in/ali peroralnim DHA so pokazali, da DHA inducira CYP3A in zavira CYP1A2. Pri sočasni uporabi intravenskega artezunata s substrati CYP3A4 ali CYP1A2 z ozkim terapevtskim oknom je potrebna previdnost.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Kliničnih izkušenj z uporabo zdravila Artezumat Amivas v prvem trimesečju nosečnosti je malo. Tveganja za plod ni mogoče izključiti. Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Uporaba zdravila Artezumat Amivas v prvem trimesečju zato ni priporočljiva, razen če je korist za mater večja od tveganja za plod.

Zmerna količina kliničnih podatkov pri nosečnicah (med 300 in 1000 izidov nosečnosti) ne kaže nobenih malformacij ali toksičnosti za plod/novorojenčka kot posledice intravenskega dajanja artezunata pri ženskah v drugem ali tretjem trimesečju nosečnosti. Iz previdnostnih razlogov se je uporabi zdravila Artezumat Amivas v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti bolje izogibati.

Register nosečnosti

Za spremljanje vseh nosečnosti in njihovih izidov po zdravljenju z zdravilom Artezumat Amivas je bil vzpostavljen register nosečnosti.

Dojenje

DHA, presnovek artezunata, je prisoten v materinem mleku. Ni podatkov o učinkih artezunata ali DHA na dojenega otroka ali proizvodnjo mleka. Koristi dojenja za mater in otroka je treba pretehtati v primerjavi z možnim tveganjem zaradi izpostavljenosti otroka DHA prek materinega mleka.

Plodnost

Podatki o plodnosti pri ljudeh niso na voljo.

V študijah na živalih so poročali o učinkih na moške reproduktivne organe, vendar pa študije na samicah podgan ne kažejo vpliva na plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso bile izvedene. Bolnike je treba opozoriti, naj ne vozijo ali upravljajo strojev, če se počutijo utrujene ali omotične.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinek zdravila, o katerem so poročali v kliničnih preskušanjih, je bila anemija. Čeprav se anemija kot posledica bolezni in učinkovitega zdravljenja zelo pogosto pojavlja pri bolnikih s hudo malarijo, so v kliničnih farmakoloških študijah z intravenskim artezunatom o anemiji, ki ni bila povezana z odmerkom, poročali tudi pri zdravih osebah.

Po učinkovitem zdravljenju hude malarije z intravenskim artezunatom pri potnikih in otrocih so zelo pogosto poročali o zapozneli hemolizi po zdravljenju z artezunatom (PADH) (glejte poglavje 4.4).

Pogosto ali zelo pogosto se pojavlja retikulocitopenija, ki po končanem zdravljenju z intravenskim artezunatom izgine (glejte poglavje 4.4).

Preglednica z neželenimi učinki

Neželeni učinki, za katere menijo, da obstaja vsaj možnost, da so povezani z artezunatom, so navedeni v nadaljevanju po organskih sistemih in absolutni pogostnosti. Pogostnosti so opredeljene kot zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($1/100-1/10$), občasni ($1/1.000-1/100$) in neznana pogostnost (ni mogoče določiti) (Preglednica 1).

Preglednica 1. Povzetek neželenih učinkov zdravila po organskih sistemih in

Organski sistemi	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Neznana pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni		rinitis		
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	anemija, zmanjšano število retikulocitov, zapoznela hemoliza po artezunatu			imunska hemolitična anemija
Presnovne in prehranske motnje			anoreksija	
Bolezni živčevja		omotica, disgevizija, glavobol		
Srčne bolezni		bradikardija		podaljšan interval QT na elektrokardiogramu
Žilne bolezni		hipotenzija, flebitis	rdečica	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		kašelj		
Bolezni prebavil		bolečine v trebuhu, driska, bruhanje	navzea, zaprtost	

Organski sistemi	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Neznana pogostnost
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		hiperbilirubinemija, a, zlatenica		
Bolezni kože in podkožja			Stevens-Johnsonov sindrom, srbenje, izpuščaji, urtikarija	
Bolezni sečil		hemoglobinurija, akutna odpoved ledvic		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		pireksija	utrujenost, bolečina na mestu injiciranja	
Bolezni imunskega sistema				anafilaksija
Preiskave		zvečanje vrednosti ALT, zvečanje vrednosti AST		

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

V primeru suma na preveliko odmerjanje je treba ustrezno uvesti simptomatsko in podporno zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Antiprotozoiki, artemizinin in derivati, oznaka ATC: P01BE03.

Mehanizem delovanja

Na splošno se domneva, da je antimalarični mehanizem delovanja artemizunata odvisen od aktivacije, ki vključuje z železom posredovano cepitev endoperoksidnega mostu DHA, s čimer nastane nestabilen organski prosti radikal, ki mu sledi alkilacija, pri čemer se prosti radikali vežejo na malarične beljakovine, kar povzroči uničenje membran parazita.

Aktivnost in vitro

Razpoložljivi podatki *in vitro* kažejo, da so 50-odstotne inhibitorne koncentracije artezunata (vrednosti IC₅₀) na splošno primerljive za *P. falciparum* in druge vrste rodu *Plazmodium*, ki povzročajo malarijo pri ljudeh (*P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae*, *P. knowlesi*).

Odpornost proti artemizininu

Zmanjšana dovzetnost za artezunat in druge artemizinine, ki se klinično kaže kot počasnejše nastajanje očiščka parazitov, je povezana z mutacijo v genu *K13*, ki kodira parazitov Kelchov propellerski protein, Kelch13.

Klinična učinkovitost

V študiji SEAQUAMAT (South East Asian Quinine Artezunat Malaria Trial) so v odprtem, multicentričnem preskušanju, ki je potekalo v Bangladešu, Indiji, Indoneziji in Mjanmaru, 1461 bolnikov (1259 odraslih in 202 otroka, mlajša od 15 let) s hudo malarijo falciparum randomizirali na začetek intravenskega zdravljenja bodisi z artezunatom bodisi s kininom, dokler bolniki niso prenašali peroralnega zdravljenja. Artezunat so dajali intravensko v odmerku 2,4 mg/kg ob 0, 12 in 24 urah, nato pa vsakih 24 ur. Kinin so dajali intravensko v odmerku 20 mg/kg v obdobju 4 ur, nato pa v odmerku 10 mg/kg trikrat na dan v obdobju 2–8 ur. Smrtnost v populaciji, ki so jo nameravali zdraviti, je bila 14,7 % (107 od 730) v skupini, ki je prejela artezunat, v primerjavi z 22,4 % (164 od 731) v skupini, ki je prejela kinin, kar pomeni zmanjšanje verjetnosti smrti za 40 % glede na mesto študije (95-odstotni IZ: 21 %, 55 %; $p = 0,0002$). Umrljivost pri bolnikih s hudo malarijo v skupini, ki je prejela artezunat, je bila 19,8 % (101 od 509) v primerjavi z 28,1 % (152 od 541) v skupini, ki je prejela kinin, kar pomeni zmanjšanje verjetnosti smrti za 35 % glede na mesto študije (95-odstotni IZ: 13 %, 52 %; $p = 0,003$).

Preskušanje AQUAMAT (African Quinine Artezunat Malaria Trial) je bilo odprto multicentrično preskušanje, pri katerem so afriške otroke s hudo malarijo falciparum, stare manj kot 15 let ($n = 5425$), randomizirali na parenteralni artezunat ali parenteralni kinin v enakem odmerku kot v študiji SEAQUAMAT. Smrtnost v populaciji, ki so jo nameravali zdraviti, je bila 8,5 % (230 od 2712) v skupini, ki je prejela artezunat, v primerjavi z 10,9 % (297 od 2713) v skupini, ki je prejela kinin, kar pomeni zmanjšanje verjetnosti smrti za 25 % glede na mesto študije (95-odstotni IZ: 10 %, 37 %; $p = 0,0022$). Umrljivost pri otrocih s hudo malarijo v skupini, ki je prejela artezunat, je bila 9,9 % (226 od 2280) v primerjavi z 12,4 % (291 od 2338) v skupini, ki je prejela kinin, kar pomeni zmanjšanje verjetnosti smrti za 23 % glede na mesto študije (95-odstotni IZ: 7 %, 36 % ($p = 0,0055$)).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po intravenskem dajanju artezunata v obliki bolusne injekcije, ki traja 1–2 minuti, je farmakokinetika artezunata in dihidroartemizininina v plazmi prikazana v Preglednici 2.

Preglednica 2: Povzetek farmakokinetičnih parametrov pri bolnikih s hudo malarijo

Parameter	Artezunat	DHA
C _{maks} (ng/ml)	1020–3260	2060–3140
V (l/kg)	1,3	0,75 (mediana)
CL (l/kg/h)	3,4	1,1
t _{1/2} (min)	15	80
AUC (ng-h/ml)	727–750	2017–3492

Porazdelitev

Artezunat in DHA se porazdelita v zunajcelično telesno tekočino. DHA se v približno 93 % veže na beljakovine pri bolnikih, okuženih z nezapleteno malarijo. Poročali so, da eritrociti, okuženi s plazmodiji, vsebujejo zelo visoke koncentracije DHA v primerjavi z ravnmi v plazmi (npr. 300-kratne v primerjavi s povprečnimi koncentracijami v plazmi).

Biotransformacija

Artezunat se s citokromom 2A6 in esterazami v krvi pretvori v DHA. V mikrosomskih inkubacijah DHA v človeških jetrih so kot edini presnovek našli DHA-glukuronid. V urinu bolnikov so odkrili α -DHA- β -glukuronid (α -DHA-G) in spremenljivo količino tetrahidrofuranskega izomera α -DHA-G. Sam DHA je bil prisoten le v zelo majhnih količinah.

Izločanje

Artezunat se zelo hitro izloči iz krvi (v nekaj minutah) s pretvorbo v DHA. DHA se iz krvi izloči v nekaj urah po intravenskem odmerku, večinoma z izločanjem glukuronidov v urinu.

Posebne populacije

Starejši bolniki

Za bolnike s hudo malarijo, stare 65 let ali več, farmakokinetični podatki po intravenskem odmerjanju artezunata niso na voljo (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Okvara ledvic

Za bolnike z okvaro delovanja ledvic farmakokinetični podatki niso na voljo. Podatki iz kliničnih preskušanj pri bolnikih s hudo malarijo in spremljajočo ledvično okvaro na začetku zdravljenja kažejo, da prilagajanje odmerka ni potrebno.

Okvara jeter

Za bolnike z okvaro delovanja jeter farmakokinetični podatki niso na voljo. Podatki iz kliničnih preskušanj pri bolnikih s hudo malarijo in spremljajočo okvaro jeter na začetku zdravljenja kažejo, da prilagajanje odmerka ni potrebno.

Pediatrična populacija

Farmakokinetičnih podatkov o uporabi intravenskega artezunata pri novorojenčkih in dojenčkih je malo. S fiziološko podprtim modeliranjem in simulacijami farmakokinetike napovedujejo, da bo izpostavljenost v plazmi pri dojenčkih, mlajših od 6 mesecev, verjetno večja kot pri dojenčkih, starejših od 6 mesecev (glejte poglavje 4.4).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Artezunat je bil negativen pri testu povratnih bakterijskih mutacij *in vitro*, testu kromosomskih aberacij na jajčnikih kitajskega hrčka *in vitro*, testu mikronukleusov v mišjem kostnem mozgu s peroralno aplikacijo *in vivo* in testu mikronukleusov na podganah z intravensko aplikacijo *in vivo*. Študij kancerogenosti z artezunatom niso izvedli.

Neželeni učinki, ki jih v kliničnih študijah niso opazili, opazili pa so jih v študijah na živalih pri stopnjah izpostavljenosti, ki so bile podobne stopnjam klinične izpostavljenosti, in so morda pomembni za klinično uporabo, so naslednji:

Toksičnost za razmnoževanje in razvoj

V študiji plodnosti in zgodnjega razvoja zarodkov intravenska aplikacija 1-kratnika do 2-kratnika kliničnega odmerka (na podlagi primerjav telesne površine) artezunata podganam ni vplivala na plodnost samic ali zgodnji razvoj zarodkov. Peroralna uporaba artezunata med organogenezo pri podganah, kuncih in opicah povzroči od odmerka odvisno povečanje smrtnosti zarodkov in malformacij plodu (vključno s kardiovaskularnimi, možganskimi in/ali skeletnimi) pri 0,3- do 1,6-kratnikih kliničnega odmerka pri primerjavi na podlagi telesne površine. Čeprav so študije razmnoževanja pri več živalskih vrstah pokazale poškodbe plodu zaradi peroralno ali intravensko prejetega artezunata ter drugih zdravil iz razreda artemizininov, je klinični pomen podatkov o živalih negotov.

Študije v literaturi kažejo, da lahko peroralno dajanje artezunata pri podganjih samcih povzroči od odmerka in trajanja odvisen učinek na epididimis in moda, z reverzibilnim zmanjšanjem nastajanja zdrave sperme pri odmerkih, ki so bili blizu kliničnim. V 28-dnevnih študijah dobre laboratorijske prakse (GLP), opravljenih z intravenskim odmerjanjem, takšnih učinkov pri podganah in psih niso opazili.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vehikel:

mononatrijev fosfat monohidrat
dinatrijev fosfat dihidrat
koncentrirana fosforjeva kislina (za prilagoditev pH)
natrijev hidroksid (za prilagoditev pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

V primeru pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo je bila dokazana za 1,5 ure pri 25 °C.

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo porabiti takoj, razen če je način odpiranja/rekonstitucije/redčenja tak, da preprečuje tveganje onesnaženja z mikrobi.

Če se zdravilo ne porabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja med uporabo odgovoren uporabnik.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Prašek je na voljo v stekleni viali tipa I z zamaškom iz bromobutilne gume brez lateksa in aluminijastim tesnilom ter vsebuje 110 mg artezunata.

Vehikel je na voljo v stekleni viali tipa I z zamaškom iz bromobutilne gume brez lateksa in aluminijastim tesnilom ter vsebuje 12 ml sterilnega 0,3 M natrijevega fosfatnega pufra za rekonstitucijo.

Eno pakiranje vsebuje 2 ali 4 vial s praškom artezunata in 2 ali 4 vial z vehiklom natrijevega fosfatnega pufra.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Navodila za rekonstitucijo

Z iglo in injekcijsko brizgo izvlecite 11 ml priloženega 0,3 M natrijevega fosfatnega pufra in ga vbrizgajte v vialo s praškom Artezumat Amivas za injiciranje (končna koncentracija artezunata po rekonstituciji je 10 mg/ml). Nežno vrtite (ne stresajte) do 5 ali 6 minut, dokler se prašek popolnoma ne raztopi in ni več vidnih delcev.

Navodila za uporabo in odstranjevanje

Raztopino v viali pregledajte, da se prepričate, da v njej ni vidnih delcev in da raztopina ni spremenila barve. Zdravila ne injicirajte, če je raztopina spremenjene barve ali vsebuje delce.

Rekonstituirano raztopino injicirajte intravensko kot počasno bolusno injekcijo, ki traja od 1 do 2 minuti. Zdravila ne dajajte v obliki neprekinjene intravenske infuzije.

Vialo in neporabljeno zdravilo po uporabi zavržite.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/21/1582/001

EU/1/21/1582/002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve:

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v šestih mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA (2 X 2 VIALI) (4 X 4 VIALE)****1. IME ZDRAVILA**

Artezunat Amivas 110 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
artezunat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala s praškom vsebuje 110 mg artezunata.
Ena viala z vehiklom za rekonstitucijo vsebuje 12 ml 0,3 M natrijevega fosfatnega pufra. Po rekonstituciji raztopina za injiciranje vsebuje 10 mg artezunata na ml.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: mononatrijev fosfat monohidrat, dinatrijev fosfat dihidrat, koncentrirana fosforjeva kislina, natrijev hidroksid, voda za injekcije

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

2 viali s praškom artezunata in 2 viali z vehiklom natrijevega fosfatnega pufra
4 viala s praškom artezunata in 4 viala z vehiklom natrijevega fosfatnega pufra

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
intravenska uporaba
Pred uporabo rekonstituirajte.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

Rekonstituirano raztopino je treba uporabiti v 1,5 ure po pripravi.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**NALEPKA NA VIALI S PRAŠKOM****1. IME ZDRAVILA**

Artezunat Amivas 110 mg prašek za raztopino za injiciranje
artezunat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala s praškom vsebuje 110 mg artezunata
Po rekonstituciji raztopina za injiciranje vsebuje 10 mg artezunata na ml.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

Prašek za raztopino za injiciranje

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
intravenska uporaba
Pred uporabo rekonstituirajte z 11 ml priloženega vehikla.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

Rekonstituirano raztopino je treba uporabiti v 1,5 ure po pripravi.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Datum in čas rekonstitucije: _/_/_

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**NALEPKA NA VIALI Z VEHIKLOM****1. IME ZDRAVILA**

Artezunat Amivas 110 mg vehikel za raztopino za injiciranje
natrijev fosfatni pufer

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala z vehiklom za rekonstitucijo vsebuje 12 ml 0,3 M natrijevega fosfatnega pufra.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: mononatrijev fosfat monohidrat, dinatrijev fosfat dihidrat, koncentrirana fosforjeva kislina, natrijev hidroksid, voda za injekcije

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Vehikel za raztopino za injiciranje

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Za rekonstitucijo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Artezunat Amivas 110 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje artezunat

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Artezunat Amivas in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Artezunat Amivas
3. Kako uporabljati zdravilo Artezunat Amivas
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Artezunat Amivas
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Artezunat Amivas in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Artezunat Amivas vsebuje učinkovino artezunat. Zdravilo Artezunat Amivas se uporablja za zdravljenje hude malarije pri odraslih in otrocih.

Po zdravljenju z zdravilom Artezunat Amivas bo zdravnik vaše zdravljenje malarije zaključil s ciklom zdravljenja z antimalariki, ki se lahko jemljejo peroralno.

2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Artezunat Amivas

Ne uporabljajte zdravila Artezunat Amivas

- če ste alergični na artezunat, katero koli drugo zdravilo proti malariji, ki vsebuje artemizinin (npr. artemeter ali dihidroartemizinin) ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Po zdravljenju s tem zdravilom se lahko pojavi anemija, zmanjšano število rdečih krvnih celic ali druge spremembe v krvi. Med zdravljenjem malarije lahko pride do nekaterih sprememb v številu krvnih celic, ki običajno izzvenijo po prenehanju zdravljenja. Pri nekaterih posameznikih pa se razvije huda anemija, ki se lahko pojavi tudi več tednov po končanem zdravljenju malarije. V večini primerov anemija izzveni brez posebnega zdravljenja. V majhnem številu primerov je lahko anemija huda in zahteva transfuzijo krvi. Zdravnik bo redno opravljal krvne preiskave, med katerimi je lahko tudi direktni antiglobulinski test, da bo ugotovil, ali je potrebno zdravljenje (npr. s kortikosteroidi), in bo spremljal vaše okrevanje še štiri tedne po koncu zdravljenja malarije. Pomembno je, da se teh pregledov udeležite. Za več informacij se posvetujte z zdravnikom.

Druga zdravila in zdravilo Artezunat Amivas

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. To velja tudi za zdravila, ki so na voljo brez recepta.

Nekaterih zdravil se ne sme jemati skupaj z artezunatom, ker lahko zmanjšajo njegov učinek na malarijo. Nekaj primerov:

- rifampicin (za zdravljenje bakterijskih okužb)
- ritonavir, nevirapin (za zdravljenje okužbe z virusom HIV)
- karbamazepin, fenitoin (za zdravljenje epilepsije)

Nekatera zdravila lahko zvišajo ravni artezunata v krvi in povečajo tveganje za neželene učinke. Nekaj primerov:

- diklofenak (za zdravljenje bolečine ali vnetja)
- aksitinib, vandetanib in imatinib (uporabljajo se za zdravljenje nekaterih vrst raka)

Artezunat lahko zviša ali zniža ravni nekaterih drugih zdravil v krvi. Zdravnik vam bo svetoval glede jemanja katerih koli zdravil med zdravljenjem z artezunatom.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden prejmete to zdravilo.

Zdravnik se bo z vami pogovoril o morebitnem tveganju pri jemanju zdravila Artezunat Amivas med nosečnostjo. Uporaba v prvem trimesečju nosečnosti ni priporočljiva, razen če se zdravnik odloči, da je korist zdravljenja za vas večja od tveganja za nerojenega otroka. V poznejših fazah nosečnosti lahko zdravilo Artezunat Amivas prejmete le, če zdravnik meni, da ni na voljo drugih ustreznih zdravil.

Če ste v času zdravljenja s tem zdravilom noseči ali zanosite, bo zdravnik o vaši nosečnosti obvestil proizvajalca, ki vodi evidenco, da bi razumel morebitne učinke zdravljenja na nosečnost in otroka.

Sledi tega zdravila so lahko prisotne v materinem mleku. Ni znano, ali bi to lahko vplivalo na dojenega otroka. Če nameravate dojiti, se z zdravnikom pogovorite, ali so koristi dojenja za vas in vašega otroka večje od morebitnega tveganja.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Če se počutite utrujeni ali omotični, ne smete voziti ali upravljati strojev.

Zdravilo Artezunat Amivas vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje 193 mg natrija (glavna sestavina kuhinjske soli) v vsakem odmerku. To ustreza nekaj manj kot 10 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija s hrano za odrasle osebe. Ker prvi in drugi odmerek priporočajo v razmiku 12 ur, bi to pomenilo 386 mg natrija (skoraj 20 % največjega dnevnega vnosa).

3. Kako uporabljati zdravilo Artezunat Amivas

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom.

To zdravilo boste prejeli s počasnim injiciranjem neposredno v veno. Zdravilo vam bo injiciral zdravnik ali medicinska sestra.

Odmerek zdravila, ki ga boste prejeli, je odvisen od vaše telesne mase, zdravnik ali medicinska sestra pa bosta določila ustrezno količino zdravila, ki jo prejmete. Priporočeni odmerek je 2,4 mg na kilogram telesne mase. Odmerek na kg telesne mase je enak za odrasle in otroke vseh starosti.

Prejeli boste najmanj tri odmerke zdravila Artezumat Amivas, vsak odmerek v razmiku 12 ur. Če po treh odmerkih še vedno ne morete jemati zdravil peroralno, boste vsakih 24 ur (enkrat na dan) prejeli en odmerek zdravila Artezumat Amivas, dokler ne boste sposobni peroralno jemati drugega zdravila proti malariji.

Zelo pomembno je, da po prejetju vsaj treh odmerkov zdravila Artezumat Amivas z injiciranjem zaključite celotni cikel zdravljenja proti malariji s peroralnim zdravilom.

Če ste prejeli večji odmerek zdravila Artezumat Amivas, kot bi smeli

Ker boste to zdravilo prejeli v bolnišnici, ni verjetno, da bi ga prejeli preveč. Če imate kakršne koli pomisleke, o tem obvestite zdravnika. Znaki prevelikega odmerjanja so epileptični napadi, temno obarvano blato, rezultat krvnih preiskav, ki kaže nizko število krvnih celic, šibkost, utrujenost, zvišana telesna temperatura in slabost. Če ste prejeli preveč zdravila, vam bo zdravnik pomagal pri zdravljenju teh simptomov.

Če niste prejeli odmerka zdravila Artezumat Amivas

Ker boste to zdravilo prejeli v bolnišnici, bo zdravljenje vodil zdravnik ali medicinska sestra, zato ni verjetno, da bi vam pozabili dati odmerek. Če odmerek prejmete prepozno, vam bosta zdravnik ali medicinska sestra dala potreben odmerek takoj, ko bo to mogoče, in nadaljnje odmerke v razmiku 12 ali 24 ur.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Če opazite katerega od naslednjih neželenih učinkov, takoj poiščite zdravniško pomoč:

- težave z dihanjem ali požiranjem, otekanje obraza, ust ali grla. To so znaki, ki lahko kažejo na hudo alergijsko reakcijo. Pogostnost zelo hudih alergijskih reakcij, ki privedejo do izgube zavesti, ni znana.

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

pomanjkanje zdravih rdečih krvnih celic, zaradi česar se lahko počutite utrujene in šibke (anemija); pojavi se lahko najmanj 7 dni, včasih pa tudi več tednov po koncu zdravljenja.

Pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- vnetje vene
- spremenjen občutek za okus
- zvišana telesna temperatura
- zelo temno rumen ali rdečkastorjav urin
- zmanjšano delovanje ledvic, vključno z majhnim izločanjem urina
- hitro nastajanje podplutb ali počasno strjevanje krvi pri morebitnih urezninah ali ranah
- nenormalne ravni jetrnih encimov, ugotovljene pri krvnih preiskavah
- porumenelost kože (zlatenica)
- driska
- bolečine v trebuhu
- bruhanje
- počasen srčni utrip
- nizek krvni tlak
- kašelj
- rinitis (zamašen nos in/ali izcedek iz nosu)
- omotica ali šibkost
- glavobol

Občasni (pojavi se pri manj kot 1 od 100 bolnikov)

- utrujenost
- občutek siljenja na bruhanje
- zaprtje
- bolečina na mestu injiciranja
- boleč, razširjen izpuščaj z mehurčki, posebno blizu ust, nosu, oči in spolovil, gripi podobni simptomi, ki trajajo več dni (Stevens-Johnsonov sindrom ali SJS)
- izguba apetita
- izpuščaj
- srbenje
- otekanje in pordelost obraza
- rdečica

Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- pomanjkanje zdravih rdečih krvnih celic, ki ga povzroči vaš imunski sistem (imunska hemolitična anemija)
- nenormalna električna aktivnost srca, ki vpliva na njegov ritem (podaljšan interval QT na elektrokardiogramu)

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Artezunat Amivas

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na oznaki in škatli poleg oznake „EXP“.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Rekonstituirano raztopino je treba uporabiti v 1,5 ure po pripravi.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Artezunat Amivas

- Učinkovina je artezunat.
- Ena viala s praškom vsebuje 110 mg artezunata.
- Ena viala z vehiklom za rekonstitucijo vsebuje 12 ml 0,3 M natrijevega fosfatnega pufra.
- Druge sestavine v 0,3 M raztopini natrijevega fosfatnega pufra so mononatrijev fosfat monohidrat, dinatrijev fosfat dihidrat (glejte poglavje 2 „Zdravilo Artezunat Amivas vsebuje natrij“) in koncentrirana fosforjeva kislina (za uravnavanje pH), natrijev hidroksid (za uravnavanje pH) in voda za injekcije.

Po rekonstituciji z 11 ml priloženega vehikla raztopina za injiciranje vsebuje 10 mg artezunata na ml.

Izgled zdravila Artezunat Amivas in vsebina pakiranja

Artezunat Amivas 110 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje.

Prašek je bel ali skoraj bel droben kristalni prašek v stekleni viali.

Vehikel je bistra, brezbarvna tekočina v stekleni viali.

Eno pakiranje vsebuje 2 ali 4 viala zdravila Artezunat Amivas v prašku in 2 ali 4 viala vehikla natrijevega fosfatnega pufra.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:

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

<----->

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Priprava in dajanje

Pred rekonstitucijo je treba izračunati potrebni odmerek zdravila Artezunat Amivas:

odmerek v mg = bolnikova telesna masa v kg x 2,4

Pri pripravi odmerka je treba rekonstituirati samo potrebno število vial zdravila Artezunat Amivas. Preostale neodprte vialo lahko shranjujete v škatli, pripravljene za uporabo pri naslednjem načrtovanem odmerku.

Za rekonstitucijo z iglo in injekcijsko brizgo izvlecite 11 ml priloženega vehikla (0,3 M natrijevega fosfatnega pufra). Vbrizgajte v vialo z artezunatom v prašku (končna koncentracija artezunata po rekonstituciji je 10 mg/ml). Nežno vrtite 5 do 6 minut, dokler se prašek popolnoma ne raztopi. Ne stresajte.

Raztopino v viali pregledajte, da se prepričate, da v njej ni vidnih delcev in da raztopina ni spremenila barve. Zdravila ne injicirajte, če je raztopina spremenjene barve ali vsebuje delce.

Rekonstituirano raztopino zdravila injicirajte intravensko kot počasno bolusno injekcijo, ki traja od 1 do 2 minuti. Zdravila ne dajajte v obliki neprekinjene intravenske infuzije.

Priporočeni režim odmerjanja je 0, 12, 24 in 48 ur, nato enkrat dnevno, dokler bolnik ne prenaša drugega peroralnega antimalarika.

Zdravilo Artezunat Amivas vsebuje 193 mg natrija na priporočeni enkratni odmerek pri odraslem s telesno maso 60 kg, kar ustreza 9,6 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g. Ker sta prvi in drugi odmerek priporočena v razmiku 12 ur, bi na dan, ko se v 24-urnem obdobju uporabita dva odmerka, odmerek znašal 386 mg natrija na dan, kar ustreza 19,2 % največjega dnevnega vnosa 2 g natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO.

Shranjevanje rekonstituirane raztopine zdravila Artezunat Amivas

Po rekonstituciji je treba raztopino zdravila Artezunat Amivas uporabiti v 1,5 ure po pripravi. Vso neuporabljeno raztopino zavržite v skladu z lokalnimi smernicami.