

**ANEXA I**

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

## **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Artesunat Amivas 110 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

## **2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

Fiecare flacon cu pulbere conține artesunat 110 mg.

Fiecare flacon de solvent pentru reconstituire conține 12 ml de soluție tampon de fosfat de sodiu 0,3 M.

După reconstituire, soluția injectabilă conține artesunat 10 mg per ml.

Excipient(ți) cu efect cunoscut:

După reconstituire, soluția injectabilă conține sodiu 13,4 mg per ml.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Pulbere: pulbere cristalină fină, de culoare albă sau aproape albă.

Solvent: soluție limpede și incoloră.

## **4. DATE CLINICE**

### **4.1 Indicații terapeutice**

Artesunat Amivas este indicat pentru tratamentul inițial al malariei severe la adulți, adolescenți și copii (vezi pct. 4.2 și 5.1).

Trebuie avute în vedere recomandările oficiale referitoare la utilizarea adecvată a medicamentelor antimalarice.

### **4.2 Doze și mod de administrare**

Se recomandă utilizarea Artesunat Amivas pentru tratamentul pacienților cu malarie severă, numai după consultul unui medic cu experiență adecvată în abordarea terapeutică a malariei.

#### Doze

Tratamentul inițial al malariei severe cu artesunat trebuie întotdeauna urmat de un ciclu complet de tratament cu terapie orală adecvată împotriva malariei.

*Adulți și adolescenți și copii (de la naștere până la vârsta sub 18 ani)*

Doza recomandată este de 2,4 mg/kg (0,24 ml de soluție injectabilă reconstituită per kg de greutate corporală) administrată prin injecție intravenoasă (i.v.) la 0, 12 și 24 de ore (vezi pct. 4.4 și 5.2).

După cel puțin 24 de ore (3 doze) de tratament cu Artesunat Amivas, la pacienții care nu tolerează tratamentul pe cale orală se poate continua administrarea intravenoasă a tratamentului cu o doză de 2,4 mg/kg la interval de 24 de ore (după 48 de ore de la inițierea tratamentului).

Tratamentul cu Artesunat Amivas trebuie oprit dacă pacienții tolerează tratamentul oral. După oprirea tratamentului cu Artesunat Amivas, toți pacienții trebuie să urmeze un ciclu complet de tratament cu o combinație adecvată de medicamente antimalarice cu administrare orală.

#### *Vârstnici*

Nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 4.4 și 5.2).

#### *Insuficiență renală*

Nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 5.2).

#### *Insuficiență hepatică*

Nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 5.2).

#### *Copii și adolescenți*

Nu este recomandată ajustarea dozei în funcție de vârstă sau greutate (vezi pct. 4.4 și 5.2).

#### Mod de administrare

Artesunat Amivas se administrează numai intravenos. Soluția reconstituită trebuie administrată sub formă de injecție lentă, în bolus, cu durata de 1-2 minute.

Artesunat Amivas trebuie reconstituit cu solventul furnizat înainte de administrare.

Din cauza instabilității artesunatului în soluții apoase, soluția reconstituită trebuie utilizată în decurs de 1,5 ore de la preparare. Prin urmare, trebuie calculată doza necesară de artesunat (doza exprimată în mg = greutatea pacientului exprimată în kg x 2,4) și trebuie stabilit numărul de flacoane de artesunat necesare înainte de reconstituirea pulberii de artesunat.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă, la oricare alt agent antimalaric pe bază de artemisinină sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### Hipersensibilitate

Au fost raportate reacții alergice la administrarea intravenoasă de artesunat, inclusiv anafilaxie. Alte reacții alergice raportate includ urticarie, erupție cutanată tranzitorie și prurit (vezi pct. 4.8).

#### Hemoliză tardivă după administrarea de artesunat

Hemoliză tardivă după administrarea de artesunat (PADH - post-artesunate delayed haemolysis) se caracterizează prin scăderea hemoglobinemiei și dovezi de laborator ale hemolizei (cum ar fi scăderea haptoglobinei și creșterea lactat-dehidrogenazei) cu debut la cel puțin 7 zile și, uneori, la câteva săptămâni după inițierea tratamentului cu artesunat. S-a raportat că PADH apare foarte frecvent în urma tratamentului reușit împotriva malariei severe inițiat cu artesunat i.v. la persoanele care au revenit din călătorie. Riscul de PADH poate fi mai mare la pacienții cu hiperparazitemie și la copiii mai mici. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor de anemie hemolitică timp de 4

săptămâni după începerea tratamentului cu artesunat. Recuperarea spontană din PADH are loc, de obicei, în câteva săptămâni. Totuși, au fost raportate cazuri de anemie hemolitică după administrarea de artesunat suficient de severă pentru a necesita transfuzie. Deoarece un subgrup de pacienți cu hemoliză tardivă după tratamentul cu artesunat prezintă dovezi de anemie hemolitică autoimună, trebuie să se ia în considerare efectuarea unui test direct de antiglobulină pentru a determina dacă este necesar un tratament, de exemplu cu corticosteroizi. Vezi pct. 4.8.

#### Reticulocitopenie

Artemisininele au avut efecte inhibitoare directe asupra precursorilor eritroizi umani *in vitro* și inhibă răspunsurile măduvei osoase (în special precursorii globulelor roșii) la modelele animale. Atât datele preclinice la animale, cât și datele la om din studiile clinice au sugerat că reticulocitopenia reversibilă apare cu o frecvență clasificată ca cel puțin frecventă în asociere cu tratamentul cu artesunat administrat intravenos (vezi pct. 4.8). Numărul de reticulocite se reface după oprirea tratamentului.

#### Malarie cauzată de *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae* sau *Plasmodium ovale*

Artesunat Amivas nu a fost evaluat în tratamentul malariei severe cauzate de *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae* sau *Plasmodium ovale*. Datele disponibile indică faptul că este eficace împotriva tuturor speciilor de *Plasmodium* (vezi pct. 5.1). Nu tratează formele de hipnozoit ale *Plasmodium* în stadiul hepatic și, prin urmare, nu previne recidivele malariei cauzate de *Plasmodium vivax* sau *Plasmodium ovale*. Pacienții tratați inițial cu artesunat pentru malaria severă cauzată de *P. vivax* sau *P. ovale* trebuie să utilizeze un agent antimalaric activ împotriva formelor de hipnozoit ale *Plasmodium* în stadiul hepatic.

#### Sugari cu vârsta sub 6 luni

Nu există date clinice suficiente pentru a stabili siguranța și eficacitatea Artesunat Amivas la sugari cu vârsta sub 6 luni. Modelarea și simulările farmacocinetice indică faptul că după administrarea i.v. a dozei de artesunat 2,4 mg/kg este posibil ca expunerile plasmatice la dihidroartemisinină (DHA) la sugari cu vârsta sub 6 luni să fie mai mari decât cele la sugari cu vârsta mai mare și la copii (vezi pct. 5.2).

#### Vârstnici

Nu există date clinice suficiente pentru a stabili siguranța și eficacitatea artesunatului administrat intravenos la pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste cu malarie severă (vezi pct. 5.2).

#### Informații despre excipienți

Acest medicament conține sodiu 193 mg per doză unică recomandată pentru un adult cu greutatea de 60 kg, echivalent cu 9,6 % din aportul zilnic maxim de 2 g de sodiu recomandat de Organizația Mondială a Sănătății (OMS) la adulți. Deoarece primele două doze sunt recomandate la interval de 12 ore, în zilele în care se administrează două doze într-o perioadă de 24 de ore, doza ar fi de 386 mg de sodiu pe zi, echivalent cu 19,2 % din aportul zilnic maxim de 2 g de sodiu recomandat de Organizația Mondială a Sănătății (OMS) la adulți.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Nu s-au efectuat studii clinice privind interacțiunile Artesunat Amivas cu alte medicamente.

#### *Efectul altor medicamente asupra artesunatului și/sau dihidroartemisininei (DHA)*

După administrarea intravenoasă, artesunatul este transformat în DHA de către esteraze și de CYP2A6. DHA este transformat în glucuronoconjugăți inactivi, în principal de UGT1A9.

Utilizarea concomitentă de artesunat administrat intravenos cu inhibitori puternici ai enzimelor UGT (de exemplu axitinib, vandetanib, imatinib, diclofenac) poate crește expunerile plasmatice la DHA. Dacă este posibil, trebuie evitată administrarea concomitentă.

Administrarea concomitentă de Artesunat Amivas cu inductori ai UGT (de exemplu nevirapină, ritonavir, rifampicină, carbamazepină, fenitoină) poate reduce expunerile la DHA, ducând la reducerea sau pierderea eficacității. Administrarea concomitentă trebuie evitată.

#### *Efectul artesunatului și/sau al DHA asupra altor medicamente*

Date limitate provenite din studiile *in vitro* și din studiile clinice de interacțiune medicamentoasă cu artesunat administrat oral și/sau DHA administrat oral au indicat că DHA induce CYP3A și inhibă CYP1A2. Se recomandă precauție la utilizarea concomitentă de artesunat administrat intravenos cu substraturi de CYP3A4 sau CYP1A2 care au indice terapeutic îngust.

### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

#### Sarcina

Există o experiență clinică limitată privind utilizarea Artesunat Amivas în primul trimestru de sarcină. Nu se poate exclude riscul pentru făt. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Prin urmare, nu se recomandă utilizarea Artesunat Amivas în primul trimestru de sarcină, cu excepția cazului în care beneficiul pentru mamă depășește riscul pentru făt.

Un volum moderat de date clinice provenite de la femei gravide (între 300-1 000 de rezultate ale sarcinilor) nu evidențiază apariția malformațiilor sau a toxicității fetale/neonatale induse de artesunat în cazul administrării intravenoase în al doilea sau al treilea trimestru de sarcină. Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea Artesunat Amivas în timpul celui de-al doilea sau celui de-al treilea trimestru de sarcină.

#### *Registrul sarcinilor*

A fost instituit un registru al sarcinilor pentru monitorizarea tuturor sarcinilor și a rezultatelor acestora în urma tratamentului cu Artesunat Amivas.

#### Alăptarea

DHA, un metabolit al artesunatului, este prezent în laptele uman. Nu există date privind efectele artesunatului sau DHA asupra sugarului alăptat sau asupra producerii de lapte. Beneficiile alăptării pentru mamă și copil trebuie avute în vedere în raport cu riscul potențial rezultat din expunerea sugarului la DHA prin laptele matern.

#### Fertilitatea

Nu există date privind fertilitatea la oameni.

Studiile la animale au raportat efecte asupra organelor de reproducere masculine însă studiile pe femele de șobolan nu au indicat efecte asupra fertilității (vezi pct. 5.3).

#### 4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pacienții trebuie avertizați să nu conducă vehicule sau să nu folosească utilaje dacă prezintă oboseală sau amețală.

#### 4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cea mai frecventă reacție adversă la medicament raportată în studiile clinice a fost anemia. Deși anemia apare foarte frecvent la pacienții cu malarie severă ca urmare a bolii și a tratamentului eficace, în studiile de farmacologie clinică cu artesunat administrat i.v. s-a raportat, de asemenea, anemie care nu a fost asociată dozei la subiecți sănătoși.

Hemoliză tardivă după administrarea de artesunat (PADH) a fost raportată foarte frecvent ca urmare a tratamentului eficace al malariei severe cu artesunat administrat i.v. la călători și copii (vezi pct. 4.4).

Reticulocitopenia care se remite complet după încheierea tratamentului cu artesunat administrat i.v. apare frecvent sau foarte frecvent (vezi pct. 4.4).

##### Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse considerate cel puțin posibil asociate cu artesunat sunt prezentate mai jos în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvența absolută. Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $1/100$ - $1/10$ ), mai puțin frecvente ( $1/1000$ - $1/100$ ) și cu frecvență necunoscută (nu se poate determina frecvența) (tabelul 1).

**Tabelul 1. Rezumatul reacțiilor adverse la medicament în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe și de frecvență**

Sisteme de organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
Infecții și infestări		Rinită		
Tulburări hematologice și limfatice	Anemie Număr redus de reticulocite Hemoliză tardivă după administrarea de artesunat			Anemie hemolitică autoimună
Tulburări metabolice și de nutriție			Anorexie	
Tulburări ale sistemului nervos		Amețală, disgeuzie, cefalee		
Tulburări cardiace		Bradycardie		Prelungirea intervalului QT pe electrocardiogramă
Tulburări vasculare		Hipotensiune arterială, flebită	Hiperemie facială	

Sisteme de organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Tuse		
Tulburări gastrointestinale		Durere abdominală, diaree, vărsături	Greață, constipație	
Tulburări hepatobiliare		Hiperbilirubinemie Icter		
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat			Sindrom Stevens-Johnson, prurit, erupții cutanate tranzitorii, urticarie	
Tulburări renale și ale căilor urinare		Hemoglobinurie Insuficiență renală acută		
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Pirexie	Oboseală, durere la locul injectării	
Tulburări ale sistemului imunitar				Anafilaxie
Investigații diagnostice		Valori serice crescute ale ALT Valori serice crescute ale AST		

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul [sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în Anexa V](#).

## 4.9 Supradozaj

În cazurile de supradozaj suspectat trebuie administrat tratament simptomatic și de susținere, după caz.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antiprotozoare, artemisinină și derivați, codul ATC: P01BE03.

#### Mecanism de acțiune

În general, se consideră că mecanismul de acțiune al artesunatului împotriva malariei depinde de activarea care implică clivajul mediat de fier al punții endoperoxid a DHA pentru a genera un radical

liber organic instabil, urmat de alchilare, în care radicalul liber se leagă de proteinele malarice, ducând la distrugerea membranelor parazitare.

### Activitate *in vitro*

Datele *in-vitro* disponibile indică faptul că valorile concentrațiilor inhibitoare 50 % ale artesunatului (valorile  $CI_{50}$ ) sunt în mare măsură comparabile pentru *P. falciparum* și pentru celelalte specii de *Plasmodium* care cauzează malaria la om (*P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae*, *P. knowlesi*).

### Rezistență la artemisinină

Sensibilitatea scăzută la artesunat și alte artemisinine, manifestată clinic prin încetinirea eliminării parazitului, este asociată cu mutația genei *K13*, care codifică proteina Kelch cu elice a parazitului, și anume Kelch13.

### Eficacitatea clinică

În studiul SEAQUAMAT (South East Asian Quinine Artesunate Malaria Trial), un studiu deschis, multicentric efectuat în Bangladesh, India, Indonezia și Myanmar, 1 461 de pacienți (1 259 de adulți și 202 copii și adolescenți cu vârsta < 15 ani) cu malarie severă cauzată de *Plasmodium falciparum* au fost randomizați pentru li se administra tratament intravenos inițial cu artesunat sau chinină, până când medicația cu administrare orală putea fi tolerată. Artesunat a fost administrat intravenos în doză de 2,4 mg/kg la 0, 12 și 24 de ore, apoi la interval de 24 de ore. Chinina a fost administrată intravenos în doză de 20 mg/kg timp de 4 ore, urmată de o doză de 10 mg/kg de trei ori pe zi, timp de 2-8 ore. Mortalitatea la populația cu intenție de tratament a fost de 14,7 % (107 din 730) în grupul tratat cu artesunat, comparativ cu 22,4 % (164 din 731) în grupul tratat cu chinină, reducerea riscului de deces fiind ajustată în funcție de locul de desfășurare a studiului cu 40 % (ÎI 95 %: 21 %, 55 %;  $p=0,0002$ ). Mortalitatea la pacienții cu malarie severă din grupul tratat cu artesunat a fost de 19,8 % (101 din 509), comparativ cu 28,1 % (152 din 541), reducerea riscului de deces fiind ajustată în funcție de locul de desfășurare a studiului cu 35 % (ÎI 95 %: 13%, 52%;  $p=0,003$ ).

AQUAMAT (African Quinine Artesunate Malaria Trial) a fost un studiu multicentric deschis în care copii și adolescenți africani cu vârsta < 15 ani ( $n=5\,425$ ) cu malarie severă cauzată de *Plasmodium falciparum* au fost randomizați pentru a li se administra artesunat parenteral sau chinină parenteral, utilizând aceeași doză ca în SEAQUAMAT. Mortalitatea la populația cu intenție de tratament a fost de 8,5 % (230 din 2 712) în grupul tratat cu artesunat, comparativ cu 10,9 % (297 din 2 713) în grupul tratat cu chinină, reducerea riscului de deces fiind ajustată în funcție de locul de desfășurare a studiului cu 25 % (ÎI 95 %: 10%, 37%;  $p=0,0022$ ). Mortalitatea la copiii cu malarie severă din grupul tratat cu artesunat a fost de 9,9 % (226 din 2 280), în comparație cu 12,4 % (291 din 2 338) la cei din grupul tratat cu chinină, reducerea riscului de deces fiind ajustată în funcție de locul de desfășurare a studiului cu 23 % (ÎI 95 %: 7 %, 36 %;  $p=0,0055$ ).

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### Absorbție

După administrarea intravenoasă de artesunat sub formă de injecție în bolus timp de 1-2 minute, farmacocinetica artesunatului și a dihidroartemisininii în plasmă este prezentată în tabelul 2.



**Tabelul 2: Rezumatul parametrilor farmacocinetici la pacienții cu malarie severă**

Parametru	Artesunat	DHA
C <sub>max</sub> (ng/ml)	1 020-3 260	2 060-3 140
V (l/kg)	1,3	0,75 (valoarea mediană)
Cl (l/kg/oră)	3,4	1,1
t <sub>1/2</sub> (min)	15	80
ASC (ngxora/ml)	727-750	2 017-3 492

### Distribuție

Artesunatul și DHA se distribuie în lichidele extracelulare ale organismului. Aproximativ 93 % din DHA este legat de proteine la pacienții cu infecție malarică necomplicată. S-a raportat că eritrocitele infectate cu specii de *Plasmodium* conțin concentrații foarte mari de DHA, în comparație cu concentrațiile plasmatice (de exemplu, de 300 de ori mai mari decât concentrațiile plasmatice medii).

### Metabolizare

Artesunatul este convertit în DHA de citocromul 2A6 și de esterazele din sânge. În incubările microzomale hepatice umane ale DHA, glucuronoconjugatul DHA a fost singurul metabolit găsit. În urina pacienților au fost identificate  $\alpha$ -DHA- $\beta$ -glucuronoconjugat ( $\alpha$ -DHA-G) și o cantitate variabilă a izomerului de tetrahidrofuran al  $\alpha$ -DHA-G. DHA ca atare era prezentă numai în cantități foarte mici.

### Eliminare

Artesunatul este eliminat foarte rapid din sânge (în câteva minute) prin conversia la DHA. DHA se elimină din sânge în câteva ore după administrarea intravenoasă a unei doze, în special prin excreția urinară de glucuronoconjugăți.

### Grupe speciale de pacienți

#### *Vârstnici*

Nu sunt disponibile date farmacocinetice după administrarea intravenoasă de artesunat la pacienți cu vârsta de 65 de ani sau peste diagnosticați cu malarie severă (vezi pct. 4.2 și 4.4).

#### *Insuficiență renală*

Nu sunt disponibile date farmacocinetice pentru pacienții cu insuficiență renală. Datele din studiile clinice obținute de la pacienții cu malarie severă și insuficiență renală preexistentă la inițierea tratamentului indică faptul că nu sunt necesare modificări ale dozei.

#### *Insuficiență hepatică*

Nu sunt disponibile date farmacocinetice pentru pacienții cu insuficiență hepatică. Datele din studii clinice obținute de la pacienții cu malarie severă și insuficiență hepatică preexistentă la inițierea tratamentului indică faptul că nu sunt necesare modificări ale dozei.

#### *Copii și adolescenți*

Există date farmacocinetice limitate privind utilizarea artesunatului i.v. la nou-născuți și sugari. Modelarea și simulările farmacocinetice bazate pe fiziologie estimează că expunerile plasmatice sunt probabil mai mari la sugarii cu vârsta sub 6 luni, în comparație cu sugarii cu vârsta peste 6 luni (vezi pct. 4.4).

### 5.3 Date preclinice de siguranță

S-au obținut rezultate negative pentru artesonat la un test de mutație bacteriană inversă efectuat *in vitro*, la un test efectuat *in vitro* pe țesut ovarian de hamster chinezesc pentru aberații cromozomiale, la un test efectuat *in vivo* pe micronuclei din măduva osoasă provenită de la șoarece folosind administrarea orală și la un test efectuat *in vivo* pe micronuclei proveniți de la șobolan folosind administrarea intravenoasă. Nu au fost efectuate studii de carcinogenitate cu artesonat.

Reacțiile adverse neobservate în studiile clinice, dar semnalate la animale la valori de expunere similare cu cele clinice și cu posibilă relevanță pentru utilizarea clinică, au fost următoarele:

#### Toxicitate asupra funcției de reproducere și dezvoltării

În cadrul unui studiu privind fertilitatea și dezvoltarea embrionară precoce, administrarea i.v. de artesonat la șobolani într-o doză de 1-2 ori mai mare decât doza clinică (pe baza comparațiilor privind aria suprafeței corporale) nu a afectat fertilitatea la femele sau dezvoltarea embrionară precoce. Studiile privind funcția de reproducere la animale au evidențiat că administrarea intravenoasă a unei doze unice de artesonat la șobolani în primele etape ale gestației a cauzat moartea embrionului. Administrarea orală de artesonat în timpul organogenezei la șobolani, iepuri și maimuțe induce o creștere în funcție de doză a mortalității embrionare și malformațiilor fetale (inclusiv cardiovasculare, la nivelul creierului și/sau scheletului) la valori ale dozelor de 0,3 până la 1,6 ori doza utilizată în clinică, pe baza comparațiilor suprafețelor corporale (SC). Deși studiile la mai multe specii privind toxicitatea asupra funcției de reproducere la animale au demonstrat efecte nocive asupra fătului în urma administrării artesonatului și altor medicamente din clasa artemisininei, cu utilizare orală și i.v., relevanța clinică a datelor obținute la animale este incertă.

Studiile din literatura de specialitate indică faptul că administrarea orală de artesonat la șobolani masculi poate provoca un efect dependent de doză și de durata terapiei asupra epididimului și testiculelor, cu reduceri reversibile ale producerii de spermă viabilă la doze apropiate de cele utilizate în clinică. Astfel de efecte nu s-au observat la șobolani sau câini în studiile cu durată de 28 de zile privind bunele practici de laborator (BPL) efectuate utilizând administrarea i.v.

## 6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

### 6.1 Lista excipienților

Solvent:

Fosfat monosodic monohidrat

Fosfat disodic dihidrat

Acid fosforic concentrat (pentru ajustarea pH-ului)

Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)

Apă pentru preparate injectabile

### 6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

### 6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

Stabilitatea chimică și fizică după diluare a fost demonstrată pentru o perioadă de 1,5 ore la o temperatură de 25 °C.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat, cu excepția cazului în care metoda de primă deschidere/reconstituire/diluare elimină riscurile de contaminare microbiană.

Dacă nu se utilizează imediat, timpii și condițiile de păstrare pe durata utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului.

#### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire, vezi pct. 6.3.

#### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Pulberea este furnizată într-un flacon din sticlă de tip I, închis cu un dop din cauciuc bromobutilic fără latex și un sigiliu din aluminiu, care conține 110 mg de artesunat.

Solventul este furnizat într-un flacon din sticlă de tip I, închis cu un dop din cauciuc bromobutilic fără latex și un sigiliu din aluminiu, care conține 12 ml de soluție tampon sterilă de fosfat de sodiu 0,3 M pentru reconstituire.

Fiecare ambalaj conține 2 sau 4 flacoane cu pulbere de artesunat și 2 sau 4 flacoane cu solvent tampon de fosfat de sodiu.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

#### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

##### Instrucțiuni de reconstituire

Se extrage 11 ml din soluția tampon de fosfat de sodiu 0,3 M furnizată cu o seringă cu ac și se injectează în flaconul care conține Artesunat Amivas pulbere pentru soluție injectabilă (concentrația finală de artesunat este de 10 mg/ml după reconstituire). Se răsuțește ușor (a nu se agita) timp de cel mult 5-6 minute, până când pulberea se dizolvă complet și nu mai rămân particule vizibile.

##### Instrucțiuni de utilizare și eliminare

Se inspectează vizual soluția din flacon pentru a se asigura faptul că nu au rămas particule vizibile și nu apar modificări ale culorii soluției. A nu se administra dacă soluția prezintă modificări de culoare sau conține particule în suspensie.

Se injectează intravenos soluția reconstituită în bolus, lent, timp de 1-2 minute. Nu se administrează în perfuzie intravenoasă continuă.

Flaconul și orice cantitate de medicament neutilizată trebuie eliminate după utilizare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

### **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/21/1582/001

EU/1/21/1582/002

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări:

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXA II**

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I)  
PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI  
UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE  
PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA  
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

## **A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului (fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

## **B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

## **C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

### **• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acestora publicate pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

## **D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

### **• Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **A. ETICHETAREA**



**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE DE CARTON (2 X 2 FLACOANE) (4 X 4 FLACOANE)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Artesunat Amivas 110 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă  
artesunat

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare flacon cu pulbere conține artesunat 110 mg.  
Fiecare flacon de solvent pentru reconstituire conține 12 ml de soluție tampon de fosfat de sodiu 0,3 M. După reconstituire, soluția injectabilă conține artesunat 10 mg per ml.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Excipienți: fosfat monosodic monohidrat, fosfat disodic dihidrat, acid fosforic concentrat, hidroxid de sodiu, apă pentru preparate injectabile

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

**Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă**

2 flacoane cu pulbere de artesunat și 2 flacoane cu solvent tampon de fosfat de sodiu  
4 flacoane cu pulbere de artesunat și 4 flacoane cu solvent tampon de fosfat de sodiu

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare intravenoasă.  
A se reconstitui înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

Soluția reconstituită trebuie utilizată în decurs de 1,5 ore de la preparare.

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE****10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

LOT

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille

**17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR****ETICHETA FLACONULUI CU PULBERE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Artesunat Amivas 110 mg pulbere pentru soluție injectabilă  
artesunat

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare flacon cu pulbere conține artesunat 110 mg.  
După reconstituire, soluția injectabilă conține artesunat 10 mg per ml.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR****4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Pulbere pentru soluție injectabilă

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare intravenoasă.  
A se reconstitui înainte de utilizare cu 11 ml din solventul inclus.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

Soluția reconstituită trebuie utilizată în decurs de 1,5 ore de la preparare.

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

Data și ora reconstituirii: \_/\_/\_

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

LOT

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

**17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

**18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR****ETICHETA FLACONULUI CU SOLVENT****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Artesunat Amivas 110 mg solvent pentru soluție injectabilă  
soluție tampon de fosfat de sodiu

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare flacon de solvent pentru reconstituire conține 12 ml de soluție tampon de fosfat de sodiu 0,3 M

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Excipienți: fosfat monosodic monohidrat, fosfat disodic dihidrat, acid fosforic concentrat, hidroxid de sodiu, apă pentru preparate injectabile

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Solvent pentru soluție injectabilă

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Pentru reconstituire.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE****10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/21/1582/001

EU/1/21/1582/002

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

LOT

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE****17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL****18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

## **B. PROSPECTUL**

## Prospect: Informații pentru pacient

### Artesunat Amivas 110 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă artesunat

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a vi se administra acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### **Ce găsiți în acest prospect**

1. Ce este Artesunat Amivas și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Artesunat Amivas
3. Cum se administrează Artesunat Amivas
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Artesunat Amivas
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### **1. Ce este Artesunat Amivas și pentru ce se utilizează**

Artesunat Amivas conține substanța activă artesunat. Artesunat Amivas se utilizează pentru tratarea malariei severe la adulți, adolescenți și copii.

După tratamentul cu Artesunat Amivas, medicul dumneavoastră vă va recomanda completarea terapiei pentru malarie cu un ciclu de tratament cu medicamente împotriva malariei care se pot administra pe cale orală.

#### **2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Artesunat Amivas**

##### **Nu utilizați Artesunat Amivas**

- dacă sunteți alergic la artesunat, la orice alt tratament antimalaric care conține artemisinină (de exemplu, artemeter sau dihidroartemisinină) sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

##### **Atenționări și precauții**

După tratamentul cu acest medicament puteți avea anemie, număr redus de globule roșii sau alte modificări ale sângelui. În timpul tratamentului pot apărea unele modificări ale numărului de celule din sânge, care dispar, de obicei, după oprirea tratamentului pentru malarie. Cu toate acestea, unele persoane au anemie severă, care poate apărea la interval de mai multe săptămâni după încheierea tratamentului pentru malarie. În majoritatea cazurilor, anemia se rezolvă fără niciun tratament specific. Într-un număr mic de cazuri, anemia poate fi severă și poate necesita transfuzie de sânge. Medicul dumneavoastră vă va face periodic analize de sânge care pot include un test direct de antiglobulină pentru a determina dacă este necesar un tratament, de exemplu cu corticosteroizi, și vă va monitoriza recuperarea timp de 4 săptămâni după ce ați încheiat tratamentul pentru malarie. Este important să vă prezentați la consultațiile programate pentru aceste controale. Pentru informații suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră.



### **Artesunat Amivas împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Acestea includ și medicamentele eliberate fără prescripție medicală.

Unele medicamente nu trebuie luate împreună cu artesunat, deoarece pot reduce efectul acestuia asupra malariei. Printre exemple se numără:

- rifampicină (pentru tratarea infecțiilor bacteriene);
- ritonavir, nevirapină (medicamente anti-HIV);
- carbamazepină, fenitoină (pentru tratamentul epilepsiei).

Unele medicamente pot determina creșterea concentrației de artesunat în sânge și pot crește riscul de apariție a reacțiilor adverse. Printre exemple se numără:

- diclofenac (pentru tratarea durerii sau inflamației);
- axitinib, vandetanib și imatinib (utilizate în tratamentul anumitor tipuri de cancer).

Artesunat poate crește sau reduce concentrațiile altor medicamente în sânge. Medicul dumneavoastră vă va sfătui cu privire la utilizarea oricăror medicamente în timpul tratamentului cu artesunat.

### **Sarcina și alăptarea**

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a vi se administra acest medicament.

Medicul va discuta cu dumneavoastră despre riscul potențial al administrării Artesunat Amivas în timpul sarcinii. Nu se recomandă utilizarea în primul trimestru de sarcină, cu excepția cazului în care medicul dumneavoastră decide că beneficiul tratamentului pentru dumneavoastră depășește riscul pentru făt. În stadiile ulterioare ale sarcinii, trebuie să luați Artesunat Amivas numai dacă medicul dumneavoastră consideră că nu există medicamente alternative adecvate.

Dacă sunteți gravidă sau rămâneți gravidă în timpul tratamentului cu acest medicament, medicul va raporta sarcina dumneavoastră producătorului, care păstrează o evidență sarcinilor, pentru a înțelege efectele pe care tratamentul le-ar putea avea asupra sarcinii și fătului.

Cantități mici din acest medicament pot fi prezente în laptele matern. Nu se știe dacă acestea ar putea avea vreun efect asupra sugarului alăptat la sân. Dacă intenționați să alăptați, discutați cu medicul dumneavoastră dacă beneficiile alăptării pentru dumneavoastră și pentru copil depășesc riscul potențial.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Nu trebuie să conduceți vehicule sau să folosiți utilaje dacă vă simțiți obosit sau amețit.

### **Artesunat Amivas conține sodiu**

Acest medicament conține sodiu 193 mg (componenta principală din sarea de bucătărie/de masă) în fiecare doză unică. Această cantitate este echivalentă cu puțin sub 10 % din cantitatea zilnică maximă de sodiu din alimentație recomandată pentru un adult.

Deoarece prima și a doua doză sunt recomandate la interval de 12 ore, acestea ar furniza 386 mg de sodiu (aproape 20 % din doza dumneavoastră zilnică maximă).

## **3. Cum se administrează Artesunat Amivas**

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.

Acest medicament vi se va administra printr-o injecție lentă, direct în venă. Medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă va injecta acest medicament.

Doza de medicament care vi se administrează se stabilește în funcție de greutatea dumneavoastră, iar medicul sau asistenta medicală va stabili doza potrivită pentru dumneavoastră. Doza recomandată este de 2,4 mg per kg de greutate corporală. Doza per kg este aceeași pentru adulți și copii de toate vârstele.

Vi se vor administra cel puțin trei doze de Artesunat Amivas, fiecare doză fiind administrată la interval de 12 ore. După trei doze, dacă tot nu puteți lua medicamente pe cale orală, vi se va administra o doză de Artesunat Amivas la interval de 24 de ore (o dată pe zi), până când veți putea lua alt tratament pentru malarie pe cale orală.

După ce vi s-au administrat prin injecție cel puțin trei doze de Artesunat Amivas este foarte important să încheiați un ciclu complet de tratament împotriva malariei cu administrare orală.

#### **Dacă vi se administrează mai mult Artesunat Amivas decât trebuie**

Întrucât acest medicament vi se va administra în spital, este puțin probabil să vi se administreze o doză prea mare. Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți motive de îngrijorare. Semnele supradozajului sunt crize convulsive, scaune de culoare închisă, o analiză de sânge care indică un număr mic de celule din sânge, slăbiciune, oboseală, febră și greață. Medicul dumneavoastră va trata aceste simptome dacă vi se administrează o cantitate prea mare din acest medicament.

#### **Dacă se uită o doză de Artesunat Amivas**

Întrucât acest medicament vi se va administra într-un spital, medicul dumneavoastră sau asistenta medicală va urmări tratamentul și este foarte puțin probabil ca o doză să fie uitată. Dacă o doză este amânată, medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă va administra doza necesară, cât mai repede posibil și va continua să vă administreze dozele următoare la interval de 12 sau 24 de ore.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei.

## **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Dacă prezentați oricare din următoarele reacții adverse, solicitați imediat asistență medicală:

- dificultăți la respirație sau la înghițire, umflare a feței, gurii sau gâtului. Acestea sunt semne ale unei reacții alergice severe. Nu se cunoaște frecvența reacțiilor alergice foarte severe care duc la pierderea conștienței.

#### **Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 persoană din 10)**

- lipsă a globulelor roșii sănătoase în sânge, care vă poate face să vă simțiți obosit sau slăbit (anemie); aceasta se poate manifesta după cel puțin 7 zile sau, uneori, după câteva săptămâni de la încheierea tratamentului.

#### **Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 10)**

- inflamare a unei vene
- modificare a simțului gustativ
- temperatură corporală mare sau febră
- urină de culoare galben foarte închis sau roșu-marونی
- insuficiență renală, inclusiv debit redus de urină
- apariția de vânătăi cu ușurință sau oprire cu întârziere a sângerării de la nivelul oricăror tăieturi sau răni.
- valori anormale ale enzimelor hepatice, detectate în analizele de sânge
- îngălbenire a pielii (icter)
- diaree
- durere abdominală

- vărsături
- bătăi lente ale inimii
- tensiune arterială mică
- tuse
- rinită (nas înfundat și/sau secreții nazale)
- senzație de amețeală sau slăbiciune
- dureri de cap

**Mai puțin frecvente (afectează mai puțin de 1 pacient din 100)**

- oboseală
- greață
- constipație
- durere la locul injectării
- erupție generalizată dureroasă, cu vezicule, în special la nivelul gurii, nasului, ochilor și organelor genitale, simptome asemănătoare gripei timp de mai multe zile (sindrom Stevens-Johnson sau SJS)
- lipsă a poftei de mâncare
- erupție trecătoare pe piele
- mâncărime
- umflare și înroșire a feței
- înroșire trecătoare la nivelul feței

**Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)**

- o lipsă în sânge de celule roșii sănătoase cauzată de sistemul dumneavoastră imunitar (anemie hemolitică autoimună)
- activitate electrică anormală a inimii care afectează ritmul acesteia (prelungirea intervalului QT pe electrocardiogramă)

**Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

**5. Cum se păstrează Artesunat Amivas**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă și cutie după EXP.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Soluția reconstituită trebuie utilizată în decurs de 1,5 ore de la preparare.

**6. Conținutul ambalajului și alte informații**

**Ce conține Artesunat Amivas**

- Substanța activă este artesunat.
- Fiecare flacon cu pulbere conține artesunat 110 mg.
- Fiecare flacon de solvent pentru reconstituire conține 12 ml de soluție tampon de fosfat de sodiu 0,3 M.
- Celelalte componente ale solventului tampon de fosfat de sodiu 0,3 M sunt fosfat monosodic monohidrat, fosfat disodic dihidrat (vezi pct. 2 „Artesunat Amivas conține sodiu”) și acid

fosforic concentrat (pentru ajustarea pH-ului), hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului) și apă pentru preparate injectabile.

După reconstituirea cu 11 ml de solvent furnizat, soluția injectabilă conține artesunat 10 mg per ml.

#### **Cum arată Artesunat Amivas și conținutul ambalajului**

Artesunat Amivas 110 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă.

Pulberea este o pulbere cristalină fină, albă sau aproape albă, ambalată într-un flacon de sticlă.

Solventul este un lichid limpede, incolor ambalat într-un flacon de sticlă.

Fiecare ambalaj conține 2 sau 4 flacoane de Artesunat Amivas pulbere și 2 sau 4 flacoane de solvent tampon de fosfat de sodiu.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

#### **Deținătorul autorizației de punere pe piață**

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

#### **Fabricantul**

MIAS Pharma Limited,

Suite 1, Stafford House, Strand Road, Portmarnock, Co. Dublin,

Irlanda

#### **Acest prospect a fost revizuit în**

#### **Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>

<----->

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

#### **Preparare și administrare**

Înainte de reconstituire, trebuie calculată doza necesară de Artesunat Amivas:

Doza în mg = greutatea corporală a pacientului în kg x 2,4

Atunci când se prepară doza, trebuie reconstituit numai numărul necesar de flacoane de Artesunat Amivas. Flacoanele rămase nedeschise pot fi păstrate în cutia de carton pentru a fi utilizate la următoarea doză programată.

Pentru reconstituire, extrageți 11 ml din solventul furnizat (soluție tampon de fosfat de sodiu 0,3 M) cu o seringă cu ac. Injectați în flaconul care conține pulberea de artesunat (concentrația finală de artesunat este de 10 mg/ml după reconstituire). Răsuciți ușor timp de 5-6 minute, până când pulberea se dizolvă complet. A nu se agita.

Inspectați vizual soluția din flacon, pentru a vă asigura că nu au rămas particule vizibile și nu apar modificări de culoare. A nu se administra dacă soluția prezintă modificări de culoare sau conține particule vizibile.

Soluția reconstituită de medicament pentru administrare intravenoasă se injectează lent, în bolus, timp de 1-2 minute. Nu se administrează în perfuzie intravenoasă continuă.

Schema de administrare recomandată este la 0, 12, 24 și 48 de ore, apoi o dată pe zi, până când poate fi tolerată altă schemă terapeutică antimalarică cu medicamente cu administrare orală.

De asemenea, Artesunat Amivas conține sodiu 193 mg per doză unică recomandată la un adult cu greutatea de 60 kg, echivalent cu 9,6 % din aportul zilnic maxim de 2 g de sodiu recomandat de Organizația Mondială a Sănătății (OMS) la un adult. Deoarece primele două doze sunt recomandate la interval de 12 ore, în zilele în care se administrează două doze într-o perioadă de 24 de ore, doza ar fi de 386 mg de sodiu pe zi, echivalent cu 19,2 % din aportul zilnic maxim de 2 g de sodiu recomandat de Organizația Mondială a Sănătății (OMS) la adulți.

#### **Păstrarea soluției reconstituite de Artesunat Amivas**

După reconstituire, soluția de Artesunat Amivas trebuie administrată în decurs de 1,5 ore de la preparare. Aruncați orice cantitate de soluție neutilizată, în conformitate cu recomandările locale.