

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

## **1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Artesunate Amivas, 110 mg pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hvert hætteglas med pulver indeholder 110 mg artesunat.

Hvert hætteglas med solvens til rekonstitution indeholder 12 ml 0,3 M natriumfosfatbuffer.

Efter rekonstitution indeholder injektionsvæsken 10 mg artesunat pr. ml.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på:

Efter rekonstitution indeholder injektionsvæsken 13,4 mg natrium pr. ml.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## **3. LÆGEMIDDELFORM**

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Pulver: hvidt eller næsten hvidt, fint krystallinsk pulver.

Solvens: klar, farveløs opløsning.

## **4. KLINISKE OPLYSNINGER**

### **4.1 Terapeutiske indikationer**

Artesunate Amivas er indiceret til indledende behandling af svær malaria hos voksne og børn (se pkt. 4.2 og 5.1).

Officielle retningslinjer for forsvarlig brug af midler mod malaria bør følges.

### **4.2 Dosering og administration**

Artesunate Amivas bør kun anvendes til behandling af patienter med svær malaria efter konsultation med en læge med tilstrækkelig erfaring i behandling af malaria.

#### Dosering

Indledende behandling af svær malaria med artesunat bør altid efterfølges af et fuldstændigt behandlingsforløb med sufficient oral behandling mod malaria.

#### *Voksne og børn (fra fødslen til under 18 år)*

Den anbefalede dosis er 2,4 mg/kg (0,24 ml rekonstitueret injektionsvæske, opløsning, pr. kg legemsvægt) ved intravenøs (IV) injektion ved 0, 12 og 24 timer (se pkt. 4.4 og 5.2).

Efter mindst 24 timers behandling med Artesunate Amivas (3 doser) kan patienter, der ikke tåler oral behandling, fortsat behandles intravenøst med 2,4 mg/kg én gang hver 24. time (fra 48 timer efter behandlingsstart).

Behandlingen med Artesunate Amivas bør seponeres, når patienten tolererer oral behandling. Efter ophør af behandlingen med Artesunate Amivas bør alle patienter gennemgå et komplet behandlingsforløb med et passende oralt kombinationsregime mod malaria.

#### *Ældre*

Der behøves ingen dosisjustering (se pkt. 4.4 og 5.2).

#### *Nyreinsufficiens*

Der behøves ingen dosisjustering (se pkt. 5.2).

#### *Nedsat leverfunktion*

Der behøves ingen dosisjustering (se pkt. 5.2).

#### *Pædiatrisk population*

Det anbefales ikke at justere dosis på grundlag af alder eller vægt (se pkt. 4.4 og 5.2).

### Administration

Artesunate Amivas er kun til intravenøs administration. Den rekonstituerede opløsning bør administreres som langsom bolusinjektion over 1-2 minutter.

Artesunate Amivas skal rekonstitueres med det medfølgende opløsningsmiddel inden administration. På grund af ustabiliteten af artesunat i vandige opløsninger skal den rekonstituerede opløsning anvendes inden for 1,5 time efter klargøring. Derfor bør den nødvendige dosis af artesunat beregnes (dosis i mg = patientens vægt i kg x 2,4), og det nødvendige antal hætteglas af artesunat bør bestemmes, inden artesunatpulveret rekonstitueres.

For instruktioner om rekonstitution af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

### **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof, over for andre artemisininholdige midler mod malaria eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

#### Overfølsomhed

Der er indberettet allergiske reaktioner over for intravenøst artesunat, herunder anafylaksi. Andre indberettede allergiske reaktioner omfatter urtikaria, udslæt og pruritus (se pkt. 4.8).

#### Forsinket hæmolyse efter artesunat

Forsinket hæmolyse efter artesunat (PADH) er kendetegnet ved nedsat hæmoglobin med laboriemæssig evidens for hæmolyse (som f.eks. nedsat haptoglobin og forhøjet laktatdehydrogenase), der sætter ind mindst 7 dage og undertiden flere uger efter påbegyndelse af artesunatbehandling. Det er indberettet meget almindelig forekomst af PADH efter vellykket behandling af svær malaria indledt med intravenøst artesunat hos hjemvendte rejsende. Risikoen for PADH kan være størst hos patienter med hyperparasitæmi og hos mindre børn. Patienten bør monitoreres for tegn på hæmolytisk anæmi i 4 uger efter påbegyndelse af behandlingen med artesunat. Sædvanligvis svinder PADH spontant inden for få uger. Der er imidlertid rapporteret om tilfælde af

hæmolytisk anæmi efter artesunat af en sværhedsgrad, der krævede transfusion. Da et udsnit af patienterne med forsinket hæmolyse efter artesunatbehandling har evidens for immun hæmolytisk anæmi, bør det overvejes at udføre en direkte antiglobulintest til bestemmelse af, om behandling med f.eks. kortikosteroider er nødvendig. Se punkt 4.8.

### Retikulocytopeni

Artemisininer har udvist en direkte hæmmende effekt på humane erythroide forstadier *in vitro* og hæmmer knoglemarvens respons (især forstadierne til røde blodlegemer) i dyremodeller. Både prækliniske data fra dyr og humane data fra kliniske studier har tydet på, at reversibel retikulocytopeni forekommer i det mindste almindeligt ved behandling med intravenøst artesunat (se pkt. 4.8). Retikulocytaltallet bedres efter behandlingsophør.

### Malaria forårsaget af *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae* eller *Plasmodium ovale*

Artesunate Amivas er ikke evalueret til behandling af svær malaria forårsaget af *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae* eller *Plasmodium ovale*. De foreliggende data viser, at det er effektivt mod alle *Plasmodium*-arter (se pkt. 5.1). Det virker ikke mod hypnozoit-leverstadierne af *Plasmodium* og vil derfor ikke forebygge recidiv af malaria forårsaget af *Plasmodium vivax* eller *Plasmodium ovale*. Ved initial behandling med artesunat for svær malaria forårsaget af *P. vivax* eller *P. ovale* bør anvendes et middel, der er aktivt mod hypnozoit-leverstadier af *Plasmodium*.

### Spædbørn under 6 måneder

Der er ikke tilstrækkelige kliniske data til at fastlægge sikkerheden og virkningen af Artesunate Amivas hos spædbørn under 6 måneder. Farmakokinetiske modeller og simulationer indikerer, at plasmaeksponeringen for dihydroartemisinin (DHA) hos spædbørn under 6 måneder efter 2,4 mg/kg intravenøst artesunat sandsynligvis er højere end hos ældre spædbørn og børn (se pkt. 5.2).

### Ældre

Der er ikke tilstrækkelige kliniske data til at fastslå sikkerhed og virkning af intravenøst artesunat hos patienter på over 65 år med svær malaria (se pkt. 5.2).

### Oplysninger om hjælpestoffer

Dette lægemiddel indeholder 193 mg natrium pr. anbefalet enkeltdosis til voksne på 60 kg, svarende til 9,6 % af det maksimale daglige indtag på 2 g natrium, som WHO anbefaler for en voksen. Da den første og den anden dosis anbefales administreret med 12 timers mellemrum, vil dosis på dage, hvor der gives to doser i løbet af 24 timer, være 386 mg natrium pr. dag, svarende til 19,2 % af det maksimale daglige indtag på 2 g natrium, som WHO anbefaler for en voksen.

## **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke udført kliniske interaktionsstudier med Artesunate Amivas.

### *Andre lægemidlers virkning på artesunat og/eller dihydroartemisinin (DHA)*

Efter intravenøs administration omdannes artesunat af esteraser og CYP2A6 til DHA. DHA omdannes til inaktive glukuronidkonjugater, primært af UGT1A9.

Administration af intravenøst artesunat samtidig med stærke hæmmere af UGT-enzymet (f.eks. axitinib, vandetanib, imatinib og diclofenac) kan øge plasmaeksponeringen for DHA. Samtidig administration bør om muligt undgås.

Samtidig administration af Artesunate Amivas og UGT-inducere (f.eks. nevirapin, ritonavir, rifampicin, carbamazepin og phenytoin) kan reducere DHA-eksponeringen, hvilket medfører nedgang i eller tab af effekt. Samtidig administration bør undgås.

#### *Virkning af artesunat og/eller DHA på andre lægemidler*

Begrænsede data fra in vitro-studier og kliniske studier af lægemiddelinteraktion med oralt artesunat og/eller oralt DHA har vist, at DHA inducerer CYP3A og hæmmer CYP1A2. Forsigtighed tilrådes ved samtidig administration af intravenøst artesunat og substrater for CYP3A4 eller CYP1A2, som har snævre terapeutiske vinduer.

### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

#### Graviditet

Der er begrænset klinisk erfaring med anvendelse af Artesunate Amivas i første trimester af graviditeten. Risiko for fosteret kan ikke udelukkes. Dyreforsøg har vist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Det frarådes derfor at anvende Artesunate Amivas i første trimester, medmindre fordelene for moderen opvejer risikoen for fosteret.

En moderat mængde kliniske data om gravide kvinder (mellem 300 og 1 000 graviditetsresultater) viser ingen misdannelser eller toksicitet for fosteret/den nyfødte efter intravenøs administration i andet eller tredje trimester. Som forsigtighedsforanstaltning må det foretrækkes at undgå anvendelse af Artesunate Amivas i andet eller tredje trimester af graviditeten.

#### *Graviditetsregister*

Der er oprettet et graviditetsregister for at overvåge alle graviditeter og deres udfald efter behandling med Artesunate Amivas.

#### Amning

DHA, der er en metabolit af artesunat, findes i modermælk. Der foreligger ingen data om virkningerne af artesunat eller DHA på det diende spædbarn eller på mælkeproduktionen. Fordelene ved amning for moder og barn bør afvejes mod den potentielle risiko for, at barnet eksponeres for DHA gennem modermælken.

#### Fertilitet

Der foreligger ingen fertilitetsdata for mennesker.

I dyreforsøg er der rapporteret om påvirkning af handyrenes kønsorganer. Imidlertid har forsøg med hunrotter ikke vist nogen påvirkning af fertilitet (se pkt. 5.3).

### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Der er ikke udført studier af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Patienten bør advares mod at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, hvis vedkommende føler sig træt eller svimmel.

## 4.8 Bivirkninger

### Resumé af sikkerhedsprofilen

Den almindeligste bivirkning, der er rapporteret i kliniske studier, er anæmi. Anæmi forekommer som følge af sygdommen og effektiv behandling meget almindeligt hos patienter med svær malaria, men der er også indberettet ikkedosisrelateret anæmi hos raske forsøgspersoner i kliniske farmakologistudier med intravenøst artesunat.

Forsinket hæmolyse efter artesunat (PADH) er indberettet meget hyppigt efter effektiv behandling af svær malaria med intravenøst artesunat hos rejsende og børn (se pkt. 4.4).

Retikulocytopeni, der svinder efter afslutning af behandling med intravenøst artesunat, forekommer almindeligt eller meget almindeligt (se pkt. 4.4).

### Oversigt over bivirkninger

Bivirkninger, der anses for i det mindste muligvis at være relateret til artesunat, er nedenfor anført efter organsystem, organklasse og absolut hyppighed. Hyppigheden defineres som meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $1/100$ - $1/10$ ), ikke almindelig ( $1/1000$ - $1/100$ ) og ukendt (hyppigheden kan ikke bestemmes) (tabel 1).

**Tabel 1. Oversigt over bivirkninger efter organsystem og frekvens**

Organsystem	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Ikke kendt
Infektioner og parasitære sygdomme		Rinitis		
Blod og lymfesystem	Anæmi Nedsat retikulocytal Forsinket hæmolyse efter artesunat			Immun hæmolytisk anæmi
Metabolisme og ernæring			Anoreksi	
Nervesystemet		Svimmelhed, dysgeusi, hovedpine		
Hjerte		Bradykardi		Forlænget QT på elektrokardiogram
Vaskulære sygdomme		Hypotension, flebitis	Rødme	
Luftveje, thorax og mediastinum		Hoste		
Mave-tarm-kanalen		Abdominalmerter, diarré, opkastning	Kvalme, forstoppelse	
Lever og galdeveje		Hyperbilirubinæmi Gulsot		

Organsystem	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Ikke kendt
Hud og subkutane væv			Stevens-Johnsons syndrom, pruritus, udslæt, urtikaria	
Nyrer og urinveje		Hæmoglobinuri Akut nyresvigt		
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		Pyreksi	Træthed, smerter på injektionsstedet	
Immunsystemet				Anafylaksi
Undersøgelser		Forhøjet ALAT, Forhøjet ASAT		

#### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

## 4.9 Overdosering

Ved mistanke om overdosering gives symptomatisk og støttende behandling efter behov.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antiprotozo-midler, malariamidler, artemisinin og -derivater, usammensatte, ATC-kode: P01BE03.

#### Virkningsmekanisme

Artesunats antimalarielle virkningsmekanisme menes generelt at afhænge af aktivering ved jernmedieret spaltning af DHA's endoperoxidbro, hvilket genererer et ustabilt organisk frit radikal efterfulgt af alkylering, hvor det frie radikal bindes til malarielle proteiner, hvilket medfører ødelæggelse af parasiternes membraner.

#### In vitro-aktivitet

Foreliggende in vitro-data indikerer, at den 50 % hæmmende koncentration af artesunat (IC<sub>50</sub>-værdi) stort set er sammenlignelig for *P. falciparum* og de andre *Plasmodium*-arter, der forårsager malaria hos mennesker (*P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* og *P. knowlesi*).

#### Artemisinin-resistens

Nedsat følsomhed over for artesunat og andre artemisininer, der viser sig klinisk som langsommere parasitclearance, er forbundet med mutation i *K13*-genet, som koder for parasittens Kelch-propelprotein Kelch13.

## Klinisk virkning

I SEAQUAMAT (South East Asian Quinine Artesunate Malaria Trial) blev der foretaget et åbent multicenterstudie i Bangladesh, Indien, Indonesien og Myanmar, hvor 1 461 patienter (1 259 voksne og 202 børn under 15 år) med svær falciparum-malaria blev randomiseret til indledende intravenøs behandling med artesunat, eller kinin, indtil de kunne tolerere oral medicinering. Artesunat blev administreret i en dosis på 2,4 mg/kg intravenøst ved 0, 12 og 24 timer og derefter hver 24. time. Kinin blev administreret intravenøst med 20 mg/kg over 4 timer, efterfulgt af 10 mg/kg tre gange dagligt over 2-8 timer. Dødeligheden hos ITT-populationen (Intention To Treat) var 14,7 % (107 af 730) i artesunatgruppen, sammenholdt med 22,4 % (164 af 731) i kiningruppen, hvilket var en reduktion i risikoen for død justeret for forsøgssted på 40 % (95 % CI: [21 %; 55%] p=0,0002). Dødeligheden hos patienter med svær malaria i artesunatgruppen var 19,8 % (101 af 509) sammenholdt med 28,1 % (152 af 541), hvilket var et fald i risikoen for dødsfald justeret for forsøgssted på 35 % (95 % CI: [13 %; 52 %], p=0,003).

AQUAMAT (African Quinine Artesunate Malaria Trial) var et åbent-multicenterstudie, hvor afrikanske børn < 15 år (n=5 425) med svær falciparum-malaria blev randomiseret til parenteralt artesunat eller parenteralt kinin med samme dosis som i SEAQUAMAT. Dødeligheden i intent-to-treat-populationen var 8,5 % (230 ud af 2 712) i artesunatgruppen, sammenholdt med 10,9 % (297 ud af 2 713) i kiningruppen, hvilket var en reduktion i risikoen for død justeret for forsøgssted på 25 % (95 % CI: [10 %; 37 %] p=0,0022). Dødeligheden hos børn med svær malaria i artesunatgruppen var 9,9 % (226 af 2 280) sammenholdt med 12,4 % (291 af 2 338) i kiningruppen, hvilket var et fald i risikoen for død justeret for forsøgssted på 23 % (95 % CI: [7 %; 36 %] (p=0,0055).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

### Absorption

Tabel 2 viser farmakokinetikken for artesunat og dihydroartemisinin i plasma efter intravenøs indgift af artesunat som en bolusinjektion over 1-2 minutter.

**Tabel 2: Oversigt over farmakokinetiske parametre hos patienter med svær malaria**

Parameter	Artesunat	DHA
C <sub>max</sub> (ng/ml)	1 020-3 260	2 060-3 140
V (l/kg)	1,3	0,75 (median)
CL (l/kg/h)	3,4	1,1
t <sub>1/2</sub> (min)	15	80
AUC (ng-h/ml)	727-750	2 017-3 492

### Fordeling

Artesunat og DHA fordeles i den ekstracellulære kropsvæske. DHA er ca. 93 % proteinbundet hos patienter med ukompliceret malariainfektion. Det er rapporteret, at erythrocytter inficeret med Plasmodia har en meget høj DHA-koncentration i forhold til plasmaniveauet (f.eks. 300 gange den gennemsnitlige plasmakoncentration).

### Biotransformation

Artesunat omdannes til DHA af cytokrom 2A6 og esteraser i blodet. Ved inkubation af humane levermikrosomer med DHA var DHA-glukuronid den eneste metabolit, der blev fundet. I urin fra patienter er der identificeret  $\alpha$ -DHA- $\beta$ -glukuronid ( $\alpha$ -DHA-G) og en varierende mængde tetrahydrofuran-isomer af  $\alpha$ -DHA-G. DHA fandtes kun i meget små mængder.



## Elimination

Artesunat elimineres meget hurtigt fra blodet (inden for få minutter) ved omdannelse til DHA. DHA elimineres fra blodet inden for få timer efter en intravenøs dosis, hovedsagelig via udskillelse af glukuronider gennem urinen.

## Særlige populationer

### *Ældre*

Der foreligger ingen farmakokinetiske data efter intravenøs dosering af artesunat hos patienter over 65 år med svær malaria (se pkt. 4.2 og 4.4).

### *Nedsat nyrefunktion*

Der foreligger ingen farmakokinetiske data for patienter med nedsat nyrefunktion. Data fra kliniske studier hos patienter med svær malaria og ledsagende nedsat nyrefunktion ved behandlingsstart indikerer, at det ikke er nødvendigt at ændre dosis.

### *Nedsat leverfunktion*

Der foreligger ingen farmakokinetiske data for patienter med nedsat leverfunktion. Data fra kliniske studier af patienter med svær malaria og ledsagende nedsat leverfunktion ved behandlingens start indikerer, at der ikke er behov for dosisændring.

### *Pædiatrisk population*

Der foreligger begrænsede farmakokinetiske data vedrørende brug af intravenøst artesunat hos nyfødte og spædbørn. Fysiologibaserede farmakokinetiske modelleringer og simuleringer forudsiger, at plasmaeksponeringen må forventes at være højere hos spædbørn under 6 måneder end hos spædbørn over 6 måneder (se pkt. 4.4).

## **5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Artesunat var negativt i et *in vitro*-bakterielt tilbagemutationsforsøg, et *in vitro*-assay af kromosomafvigelse i ovarieceller fra kinesiske hamstere og et *in vivo*-mikronukleusassay af knoglemarv hos mus ved anvendelse af oral administration og et *in vivo*-mikronukleusassay hos rotter ved intravenøs administration. Der er ikke udført karcinogenicitetsstudier med artesunat.

Der var følgende bivirkninger, som ikke blev observeret i kliniske studier, men som sås hos dyr ved en eksponering svarende til kliniske eksponeringsniveauer, og som var af mulig klinisk relevans:

### Reproduktionstoksicitet og udviklingstoksicitet

I et fertilitets- og tidlig embryoudviklingsforsøg påvirkede intravenøs administration af artesunat til rotter ved mellem 1 og 2 gange den kliniske dosis (baseret på sammenligning af legemsoverfladeareal) ikke hunnernes fertilitet eller tidlig embryoudvikling. Oral administration af artesunat under organogenesen hos rotter, kaniner og aber inducerer en dosisafhængig stigning i embryoletalitet og føtale misdannelser (herunder kardiovaskulære, cerebrale og/eller skeletale) ved 0,3 til 1,6 gange den kliniske dosis baseret på legemsoverflade (BSA). Reproduktionsstudier hos flere arter har vist fosterskader ved oral og intravenøs administration af artesunat og andre lægemidler i gruppe med artemisinin, men den kliniske relevans af dyredataene er usikker.

Litteraturundersøgelser indikerer, at oral administration af artesunat til hanrotter ved næsten kliniske doser kan medføre en dosis- og varighedsafhængig effekt på epididymis og testes med reversibelt fald i produktionen af levedygtige sædceller. Sådanne virkninger blev ikke observeret hos rotter eller hunde i 28-dages GLP-forsøg (god laboratoriepraksis), hvor der blev anvendt intravenøs dosering.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

Solvens:

Mononatriumphosphatmonohydrat

Dinatriumphosphatdihydrat

Phosphorsyre, koncentreret (til pH-justering)

Natriumhydroxid (til pH-justering)

Vand til injektionsvæsker

### **6.2 Uforlideligheder**

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforlideligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

### **6.3 Opbevaringstid**

3 år

Kemisk og fysisk brugsstabilitet er påvist i 1,5 time ved 25 °C.

Ud fra en mikrobiologisk betragtning bør præparatet anvendes med det samme, medmindre metoden til åbning/rekonstitution/fortynding udelukker risiko for kontaminering med mikroorganismer.

Hvis produktet ikke anvendes med det samme, er det brugerens ansvar at sikre egnede opbevaringsforhold før ibrugtagning.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution af lægemidlet, se pkt. 6.3.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Pulveret leveres i et type I-hætteglas, der er lukket med en latexfri brombutylgummiprop og aluminiumsforsegling og indeholder 110 mg artesunat.

Solvensen leveres i et type I-hætteglas, der er lukket med en latexfri brombutylgummiprop og aluminiumskapsel og indeholder 12 ml steril 0,3 M natriumfosfatbuffer til rekonstitution.

Hver pakning indeholder 2 eller 4 hætteglas med artesunatpulver og 2 eller 4 hætteglas med natriumfosfatbuffersolvens.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### **6.6 Regler for bortskaffelse**

#### Vejledning i rekonstitution

Træk 11 ml af den medfølgende 0,3 M natriumfosfatbuffer op med en kanyler og sprøjte, og injicér opløsningen i hætteglasset indeholdende Artesunate Amivas, pulver til injektion (den endelige koncentration af artesunat er 10 mg/ml efter rekonstitution). Sling forsigtigt indholdet rundt (ryst ikke) i op til 5-6 minutter, indtil pulveret er helt opløst, og der ingen synlige partikler er tilbage.

### Anvisninger vedrørende anvendelse og bortskaffelse

Undersøg visuelt opløsningen i hætteglasset for at sikre, at der ikke er synlige partikler tilbage, og at opløsningen ikke er misfarvet. Opløsningen må ikke administreres, hvis den er misfarvet eller indeholder partikler.

Injicér den rekonstituerede opløsning intravenøst som en langsom bolus over 1-2 minutter. Må ikke administreres ved kontinuerlig intravenøs infusion.

Bortskaf hætteglasset og eventuelle ikke-anvendte rester af opløsningen efter brug.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

### **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

### **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/21/1582/001

EU/1/21/1582/002

### **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse:

### **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAG II**

- A.    FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR  
      BATCHFRIGIVELSE**
- B.    BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER  
      VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C.    ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR  
      MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D.    BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED  
      HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF  
      LÆGEMIDLET**

## **A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

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

## **B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

## **C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

## **D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETTERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****ÆSKE (2 X 2 HÆTTEGLAS) (4 X 4 HÆTTEGLAS)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Artesunate Amivas, 110 mg, pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning  
artesanat

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hvert hætteglas med pulver indeholder 110 mg artesunat.  
Hvert hætteglas med solvens til rekonstitution indeholder 12 ml 0,3 M natriumphosphatbuffer Efter rekonstitution indeholder injektionsvæsken 10 mg artesunat pr. ml.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Hjælpesoffer: mononatriumphosphatmonohydrat, dinatriumphosphatdihydrat, phosphorsyre, koncentreret, natriumhydroxid, vand til injektionsvæsker

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

2 hætteglas med artesunatpulver og 2 hætteglas med natriumphosphatbuffer solvens  
4 hætteglas med artesunat pulver og 4 hætteglas med natriumphosphatbuffer solvens

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Intravenøs anvendelse.  
Rekonstitueres før brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

Rekonstitueret opløsning skal anvendes inden for 1,5 timer efter klargøring.



**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR — 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR — MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE****ETIKET TIL HÆTTEGLAS MED PULVER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Artesunate Amivas, 110 mg, pulver til injektionsvæske, opløsning  
artesunat

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hvert hætteglas med pulver indeholder 110 mg artesunat  
Efter rekonstitution indeholder injektionsvæsken 10 mg artesunat pr. ml

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER****4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Pulver til injektionsvæske, opløsning

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Intravenøs anvendelse.  
Produktet rekonstitueres med 11 ml af det medfølgende solvens før brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

Rekonstitueret opløsning skal anvendes inden for 1,5 timer efter klargøring.

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Dato og klokkeslæt for rekonstitution: \_\_/\_\_/\_\_

<b>10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF</b>
---

<b>11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN</b>
--

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

<b>12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)</b>
---

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

<b>13. BATCHNUMMER</b>
------------------------

Lot

<b>14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING</b>
--

<b>15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN</b>
---

<b>16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT</b>
--

<b>17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR — 2D-STREGKODE</b>
---

<b>18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR — MENNESKELIGT LÆSBARE DATA</b>
--

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE****ETIKET TIL HÆTTEGLAS MED SOLVENS****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Artesunate Amivas, 110 mg, solvens til injektionsvæske, opløsning  
Natriumphosphatbuffer

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hvert hætteglas med solvens til rekonstitution indeholder 12 ml 0,3 M natriumfosfatbuffer.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Hjælpesoffer: mononatriumphosphatmonohydrat, dinatriumphosphatdihydrat, phosphorsyre, koncentreret, natriumhydroxid, vand til injektionsvæsker

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Solvens til injektionsvæske, opløsning

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Til rekonstitution.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. HOLDBARHEDSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT****17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR — 2D-STREGKODE****18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR — MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## Indlægsseddel: Information til patienten

### Artesunate Amivas, 110 mg, pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning artesunat

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

#### Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du får dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

#### Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du får Artesunate Amivas
3. Sådan gives Artesunate Amivas
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### 1. Virkning og anvendelse

Artesunate Amivas indeholder det aktive stof artesunat. Artesunate Amivas anvendes til behandling af svær malaria hos voksne og børn.

Efter behandling med Artesunate Amivas vil lægen afslutte din malariabehandling med et behandlingsforløb med malariamedicin, der kan tages gennem munden.

#### 2. Det skal du vide, før du får Artesunate Amivas

##### Brug ikke Artesunate Amivas

- hvis du er allergisk over for artesunat, ethvert andet malariamiddel, der indeholder et artemisinin (f.eks. artemether eller dihydroartemisinin) eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i afsnit 6).

##### Advarsler og forsigtighedsregler

Du kan få nedsat antal røde blodlegemer (anæmi) eller andre blodforandringer efter behandling med dette lægemiddel. Der kan forekomme visse ændringer i antallet af blodceller, mens du er i behandling, men normalt svinder dette efter ophør af malariabehandlingen. Nogle får imidlertid svær anæmi, som kan indtræde op til flere uger efter afslutningen af malariabehandlingen. I de fleste tilfælde svinder anæmien uden særlig behandling. I nogle få tilfælde kan anæmien være alvorlig og nødvendiggøre blodtransfusion. Din læge vil regelmæssigt tage blodprøver, som kan inkludere en direkte antiglobulintest til bestemmelse af, om behandling med f.eks. kortikosteroider er nødvendig, og lægen vil overvåge, at du kommer dig, i 4 uger efter at du har afsluttet behandlingen for malaria. Det er vigtigt, at du holder aftaler i forbindelse med disse kontroller. Tal med lægen for at få yderligere oplysninger.

##### Brug af anden medicin sammen med Artesunate Amivas

Fortæl det altid til lægen, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept.

Nogle lægemidler bør ikke tages sammen med artesunat, da de kan mindske dets indvirkning på malaria. Eksempler:

- rifampicin (til behandling af bakterieinfektioner)
- ritonavir og nevirapin (hivlægemidler)
- carbamazepin, phenytoin (til behandling af epilepsi)

Nogle lægemidler kan øge koncentrationen af artesunat i blodet og øge risikoen for bivirkninger.

Eksempler:

- diclofenac (til behandling af smerter og betændelse)
- axitinib, vandetanib og imatinib (til behandling af visse kræftformer)

Artesunat kan øge eller nedsætte blodets indhold af visse andre lægemidler. Lægen vil rådgive dig om brug af anden medicin under behandlingen.

### **Graviditet og amning**

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du tale med lægen, før du får dette lægemiddel.

Lægen vil drøfte den mulige risiko ved at tage Artesunate Amivas under graviditet med dig. Brug i de første tre måneder af graviditeten frarådes, medmindre lægen afgør, at fordelene for dig ved at blive behandlet opvejer risiciene for dit ufødte barn. I de senere stadier af graviditeten bør du kun tage Artesunate Amivas, hvis lægen mener, at der ikke er andre egnede lægemidler.

Hvis du er eller bliver gravid under behandlingen med dette lægemiddel, vil lægen indberette din graviditet til fremstilleren, der registrerer behandlingens eventuelle virkninger på graviditeten og barnet.

Der kan være spor af dette lægemiddel i modermælken. Det vides ikke, om dette kan have nogen virkning på et barn, der ammes. Hvis du planlægger at amme, skal du drøfte med lægen, om fordelene ved at amme for dig og dit barn opvejer den mulige risiko.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Du må ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner, hvis du føler dig træt eller svimmel.

### **Artesunate Amivas indeholder natrium**

Dette lægemiddel indeholder 193 mg natrium (hovedkomponenten i køkken-/bordsalt) pr. enkeltdosis. Dette svarer til lidt under 10 % af det anbefalede maksimale daglige indtag af natrium for en voksen. Da den første og den anden dosis anbefales givet med 12 timers mellemrum, vil dette give 386 mg natrium (næsten 20 % af din maksimale daglige indtagelse).

## **3. Sådan gives Artesunate Amivas**

Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen.

Du vil få dette lægemiddel ved langsom indsprøjtning direkte i en blodåre. Lægen eller sygeplejersken vil indsprøjte lægemidlet for dig.

Den dosis af lægemidlet, du får, er baseret på din vægt, og lægen eller sygeplejersken vil beregne den mængde, du skal have. Den anbefalede dosis er 2,4 mg pr. kg legemsvægt. Dosis pr. kg er den samme for voksne og børn i alle aldre.

Du vil få mindst tre doser af Artesunate Amivas, hver med 12 timers mellemrum. Hvis du efter tre doser stadig ikke kan tage lægemidler gennem munden, vil du få én dosis Artesunate Amivas med 24 timers mellemrum (én gang dagligt), indtil du er i stand til at tage et andet malariamiddel gennem munden.



Det er meget vigtigt, at du gennemfører et fuldstændigt malariabehandlingsforløb gennem munden, efter at du har fået mindst tre doser Artesunate Amivas ved indsprøjtning.

#### **Hvis du har fået for meget Artesunate Amivas**

Da dette lægemiddel vil blive givet på et hospital, er det usandsynligt, at du vil få for meget. Fortæl det til lægen, hvis du er bekymret. Tegn på overdosering er krampeanfald, mørkfarvet afføring, en blodprøve med lavt antal blodlegemer, svaghed, træthed, feber og kvalme. Lægen vil hjælpe med at behandle disse symptomer, hvis du får for meget af dette lægemiddel.

#### **Hvis du glemmer en dosis af Artesunate**

Da dette lægemiddel vil blive givet på et hospital, vil lægen eller sygeplejersken styre din behandling, og det er usandsynligt, at en dosis vil blive glemt. Hvis en dosis skulle blive forsinket, vil lægen eller sygeplejersken give den nødvendige dosis hurtigst muligt og fortsætte med at give efterfølgende doser med 12 eller 24 timers mellemrum.

Spørg lægen eller sundhedspersonalet, hvis der er noget ved brugen af dette lægemiddel, du er i tvivl om.

## **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Hvis du oplever en eller flere af følgende bivirkninger, skal du straks søge lægehjælp:

- vejrtræknings- eller synkebesvær, hævelse i ansigt, mund eller svælg. Dette er tegn på, at du kan have fået en alvorlig allergisk reaktion. Man kender ikke hyppigheden af meget alvorlige allergiske reaktioner, som fører til bevidsthedstab.

#### **Meget almindelige bivirkninger** (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

mangel på raske røde blodlegemer, hvilket kan få dig til at føle dig træt og svag (anæmi); dette kan udvikle sig mindst 7 dage eller undertiden flere uger efter behandlingens afslutning.

#### **Almindelige bivirkninger** (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- betændelse i en blodåre
- ændret smagsopfattelse
- forhøjet legemstemperatur eller feber
- meget mørk gul eller rødbrun urin
- nedsat nyrefunktion, herunder lav urinproduktion
- blå mærker eller langsom størkning af sår og sår.
- blodprøver viser unormal mængde af leverenzzymer
- gulfarvning af huden (gulsot)
- diarré
- mavesmerter
- opkastning
- lav puls
- lavt blodtryk
- hoste
- rinitis (tilstoppet og/eller løbende næse)
- svimmelhed eller svaghed
- hovedpine

**Ikke almindelige (forekommer hos færre end 1 ud af 100 personer)**

- træthed
- kvalme
- forstoppelse
- smerter på indsprøjtningssstedet
- smertefuldt, udbredt udslæt med blærer, især omkring mund, næse, øjne og kønsdele, influenzalignende symptomer i flere dage (Stevens-Johnsons syndrom eller SJS)
- nedsat appetit
- udslæt
- kløe
- hævelse og rødme i ansigtet
- rødme

**Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)**

- mangel på sunde røde blodlegemer forårsaget af dit immunsystem (immun hæmolytisk anæmi)
- unormal elektrisk aktivitet i hjertet, der påvirker dets rytme (forlænget QT på elektrokardiogram)

**Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

**5. Opbevaring**

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på etiketten på pakningen efter EXP.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Den rekonstituerede opløsning skal anvendes inden for 1,5 timer efter klargøring.

**6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger****Artesunate Amivas indeholder**

- Det aktive stof er artesunat.
- Hvert hætteglas med pulver indeholder 110 mg artesunat.
- Hvert hætteglas med solvens til rekonstitution indeholder 12 ml 0,3 M natriumfosfatbuffer.
- De øvrige indholdsstoffer i opløsningsmidlet (solvensen) med 0,3 M natriumfosfatbuffer er mononatriumphosphatmonohydrat, dinatriumphosphatdihydrat (se afsnit 2 "Artesunate Amivas indeholder natrium") og koncentreret phosphorsyre (til pH-justering), natriumhydroxid (til pH-justering) og vand til injektionsvæsker.

Efter rekonstitution med 11 ml af den medfølgende solvens indeholder injektionsvæsken 10 mg artesunat pr. ml.

**Udseende og pakningsstørrelser**

Artesunate Amivas, 110 mg, pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning.

Pulveret er et hvidt eller næsten hvidt, fint krystallinsk pulver i et hætteglas.

Solvensen er en klar, farveløs væske i et hætteglas.

Hver pakning indeholder 2 eller 4 hætteglas med Artesunate Amivas pulver og 2 eller 4 hætteglas med natriumfosfatbuffersolvens.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**Indehaver af markedsføringstilladelsen**

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

**Fremstiller**

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

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

**Andre informationskilder**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>

<----->

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

**Klargøring og administration**

Den nødvendige dosis af Artesunate Amivas bør beregnes inden rekonstitution:

Dosis i mg = patientens vægt i kg x 2,4

Kun det nødvendige antal hætteglas med Artesunate Amivas bør rekonstitueres under klargøring af dosis. Uåbnede hætteglas kan opbevares i kartonen klar til næste planlagte dosis.

Til rekonstitution trækkes 11 ml af den medfølgende solvens (0,3 M natriumfosfatbuffer) op med en kanyle og en sprøjte. Indsprøjt opløsningen i hætteglasset med artesunatpulver (den endelige koncentration af artesunat er 10 mg/ml efter rekonstitution). Sling forsigtigt rundt i 5-6 minutter, indtil pulveret er helt opløst. Må ikke rystes.

Undersøg opløsningen i hætteglasset visuelt for at sikre, at der ikke er synlige partikler tilbage, og at der ikke er misfarvning. Opløsningen må ikke administreres, hvis den er misfarvet eller indeholder synlige partikler.

Indsprøjt den rekonstituerede opløsning intravenøst som langsom bolus over 1-2 minutter. Må ikke administreres ved kontinuerlig intravenøs infusion.

Den anbefalede doseringsplan er 0, 12, 24 og 48 timer, derefter én gang dagligt indtil oral malariamedicin kan tolereres.

Artesunate Amivas indeholder også 193 mg natrium pr. anbefalet enkeltdosis hos en voksen person på 60 kg, svarende til 9,6 % af det maksimale daglige indtag på 2 g natrium, som WHO anbefaler for en voksen. Da den første og den anden dosis anbefales administreret med 12 timers mellemrum, vil dagsdosis på dage, hvor der gives to doser over en periode på 24 timer, være 386 mg natrium, svarende til 19,2 % af WHO's anbefaling for maksimalt dagligt indtag på 2 g natrium for en voksen.

### **Opbevaring af rekonstitueret Artesunate Amivas opløsning**

Efter rekonstitution skal opløsningen af Artesunate Amivas indgives inden for 1,5 timer efter klargøring. Bortskaf eventuel ikke anvendt opløsning efter lokale retningslinjer.