

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Artesunate Amivas 110 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke flacon met poeder bevat 110 mg artesunaat.

Elke flacon oplosmiddel voor reconstitutie bevat 12 ml 0,3 M natriumfosfaatbuffer.

Na reconstitutie bevat de oplossing voor injectie 10 mg artesunaat per ml.

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Na reconstitutie bevat de oplossing voor injectie 13,4 mg natrium per ml.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Poeder: wit of bijna wit, fijn kristallijn poeder.

Oplosmiddel: heldere en kleurloze oplossing.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Artesunate Amivas is geïndiceerd voor de initiële behandeling van ernstige malaria bij volwassenen en kinderen (zie rubriek 4.2 en 5.1).

De officiële richtsnoeren voor het juiste gebruik van middelen tegen malaria moeten in aanmerking worden genomen.

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

Aanbevolen wordt Artesunate Amivas alleen na overleg met een arts met passende ervaring met de behandeling van malaria te gebruiken voor de behandeling van patiënten met ernstige malaria.

#### Dosering

De initiële behandeling van ernstige malaria met artesunaat moet altijd worden gevolgd door een volledige behandelkuur met een passende orale behandeling tegen malaria.

*Volwassenen en kinderen (vanaf de geboorte tot 18 jaar)*

De aanbevolen dosis is 2,4 mg/kg (0,24 ml gereconstitueerde oplossing voor injectie per kg lichaamsgewicht) via intraveneuze (i.v.) injectie op 0, 12 en 24 uur (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Na ten minste 24 uur (3 doses) behandeling met Artesunate Amivas mag bij patiënten die geen orale behandeling kunnen verdragen de intraveneuze behandeling met 2,4 mg/kg om de 24 uur worden voortgezet (vanaf 48 uur na aanvang van de behandeling).

De behandeling met Artesunate Amivas moet worden stopgezet als patiënten een orale behandeling kunnen verdragen. Na stopzetting van Artesunate Amivas dienen alle patiënten een volledige behandelkuur te krijgen met een passende orale combinatie van middelen tegen malaria.

#### *Ouderen*

Er is geen dosisaanpassing nodig (zie rubriek 4.4 en 5.2).

#### *Nierinsufficiëntie*

Er is geen dosisaanpassing nodig (zie rubriek 5.2).

#### *Leverinsufficiëntie*

Er is geen dosisaanpassing nodig (zie rubriek 5.2).

#### *Pediatrische patiënten*

Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen op basis van leeftijd of gewicht (zie rubriek 4.4 en 5.2).

#### Wijze van toediening

Artesunate Amivas is alleen voor i.v. toediening. De gereconstitueerde oplossing moet gedurende 1-2 minuten worden toegediend als een langzame bolusinjectie.

Artesunate Amivas moet vóór toediening worden gereconstitueerd met het bijgeleverde oplosmiddel. Vanwege de instabiliteit van artesunaat in waterige oplossingen moet de gereconstitueerde oplossing binnen 1,5 uur na bereiding worden gebruikt. Daarom moet de benodigde dosis artesunaat worden berekend (dosis in mg = gewicht van de patiënt in kg x 2,4) en moet het aantal flacons met artesunaat dat nodig is, worden bepaald voordat het artesunaatpoeder wordt gereconstitueerd.

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor een ander middel tegen malaria dat artemisinine bevat of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### Overgevoeligheid

Er zijn allergische reacties op intraveneus artesunaat gemeld, waaronder anafylaxie. Andere gemelde allergische reacties zijn urticaria, huiduitslag en pruritus (zie rubriek 4.8).

#### Vertraagde hemolyse na behandeling met artesunaat

Vertraagde hemolyse na behandeling met artesunaat (PADH) wordt gekenmerkt door verlaagde hemoglobine met laboratoriumbewijs van hemolyse (zoals verlaagde haptoglobine en verhoogde lactaatdehydrogenase) en trad ten minste 7 dagen en soms enkele weken na het starten van de behandeling met artesunaat op. PADH treedt volgens de meldingen zeer vaak op na succesvolle behandeling van ernstige malaria die werd gestart met i.v. artesunaat bij terugkerende reizigers. Het risico op PADH is mogelijk het grootst bij patiënten met hyperparasitemie en bij jongere kinderen. Patiënten dienen gedurende 4 weken na aanvang van de behandeling met artesunaat te worden gecontroleerd op aanwijzingen voor hemolytische anemie. Spontaan herstel van PADH treedt meestal

op binnen enkele weken. Er zijn echter gevallen gemeld van hemolytische anemie na behandeling met artesunaat die ernstig genoeg waren om een transfusie noodzakelijk te maken. Aangezien een subgroep van patiënten met vertraagde hemolyse na behandeling met artesunaat aanwijzingen vertoont van immuun-hemolytische anemie, moet worden overwogen een directe antiglobulinetest uit te voeren om te bepalen of therapie, bijv. met corticosteroïden, noodzakelijk is. Zie rubriek 4.8.

#### Reticulocytopenie

De artemisininen vertoonden *in vitro* directe remmende effecten op menselijke erytroïde voorlopers en remmen de beenmergrespons (met name de voorlopers van rode bloedcellen) in diersystemen. Zowel preklinische gegevens bij dieren als gegevens bij mensen uit klinische onderzoeken wijzen erop dat reversibele reticulocytopenie in ieder geval vaak voorkomt in samenhang met behandeling met intraveneus artesunaat (zie rubriek 4.8). Het aantal reticulocyten herstelt zich na het staken van de behandeling.

#### Malaria veroorzaakt door *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae* of *Plasmodium ovale*

Artesunate Amivas is niet beoordeeld bij de behandeling van ernstige malaria veroorzaakt door *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae* of *Plasmodium ovale*. Uit de beschikbare gegevens blijkt dat het middel werkzaam is tegen alle *Plasmodium*-soorten (zie rubriek 5.1). Het middel is niet werkzaam tegen de leverstadia in de vorm van hypnozoïeten van *Plasmodium* en voorkomt dus niet de recidieven van malaria veroorzaakt door *Plasmodium vivax* of *Plasmodium ovale*. Patiënten die aanvankelijk met artesunaat werden behandeld voor ernstige malaria veroorzaakt door *P. vivax* of *P. ovale* dienen een middel tegen malaria te krijgen dat werkzaam is tegen de leverstadia in de vorm van hypnozoïeten van *Plasmodium*.

#### Zuigelingen jonger dan 6 maanden

Er zijn onvoldoende klinische gegevens om de veiligheid en werkzaamheid van Artesunate Amivas bij zuigelingen jonger dan 6 maanden vast te stellen. Farmacokinetische modellering en simulaties wijzen erop dat na 2,4 mg/kg i.v. artesunaat de blootstelling aan dihydroartemisinine (DHA) in plasma bij zuigelingen jonger dan 6 maanden waarschijnlijk hoger is dan die bij oudere zuigelingen en kinderen (zie rubriek 5.2).

#### Ouderen

Er zijn onvoldoende klinische gegevens om de veiligheid en werkzaamheid van intraveneus artesunaat vast te stellen bij patiënten van 65 jaar en ouder met ernstige malaria (zie rubriek 5.2).

#### Informatie over hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat 193 mg natrium per aanbevolen enkelvoudige dosis voor een volwassene van 60 kg, wat overeenkomt met 9,6% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene. Aangezien de eerste en tweede dosis worden aanbevolen met een tussenpoos van 12 uur, op dagen waarop 2 doses worden gegeven in een periode van 24 uur, zou de dosis 386 mg natrium per dag zijn, wat overeenkomt met 19,2% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Er is geen klinisch onderzoek naar geneesmiddelinteracties uitgevoerd met Artesunate Amivas.

### *Effect van andere geneesmiddelen op artesunaat en/of dihydroartemisinin (DHA)*

Na intraveneuze toediening wordt artesunaat door esterasen en door CYP2A6 omgezet in DHA. DHA wordt voornamelijk door UGT1A9 omgezet in inactieve glucuronideconjugaten.

Gelijktijdige toediening van intraveneus artesunaat en sterke remmers van UGT-enzymen (bijv. axitinib, vandetanib, imatinib, diclofenac) kan de plasmablootstelling aan DHA verhogen.

Gelijktijdige toediening moet, waar mogelijk, worden vermeden.

Gelijktijdige toediening van Artesunate Amivas met UGT-inductoren (bijv. nevirapine, ritonavir, rifampicine, carbamazepine, fenytoïne) kan de blootstelling aan DHA verlagen, wat leidt tot een vermindering of verlies van de werkzaamheid. Gelijktijdige toediening moet worden vermeden.

### *Effect van artesunaat en/of DHA op andere geneesmiddelen*

Beperkte gegevens van *in-vitro*-onderzoek en van klinische onderzoeken naar geneesmiddelinteracties met oraal artesunaat en/of oraal DHA hebben aangetoond dat DHA CYP3A induceert en CYP1A2 remt. Voorzichtigheid is geboden wanneer intraveneus artesunaat gelijktijdig wordt toegediend met substraten van CYP3A4 of CYP1A2 die een nauwe therapeutische breedte hebben.

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Zwangerschap

Er is beperkte klinische ervaring met het gebruik van Artesunate Amivas in het eerste trimester van de zwangerschap. Een risico voor de foetus kan niet worden uitgesloten. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Artesunate Amivas mag niet tijdens het eerste trimester van de zwangerschap worden gebruikt, tenzij de klinische toestand van de vrouw behandeling met artesunaat noodzakelijk maakt.

Een matige hoeveelheid klinische gegevens over zwangere vrouwen (tussen 300 tot 1000 zwangerschapsuitkomsten) duidt erop dat artesunaat niet misvormend of foetaal/neonataal toxisch is bij intraveneuze toediening in het tweede of derde trimester. Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van Artesunate Amivas te vermijden tijdens het tweede of derde trimester van de zwangerschap.

### *Zwangerschapsregister*

Er is een zwangerschapsregister opgezet om alle zwangerschappen en de uitkomsten ervan na behandeling met Artesunate Amivas te controleren.

### Borstvoeding

DHA, een metaboliet van artesunaat, is aanwezig in de moedermelk. Er zijn geen gegevens over de effecten van artesunaat of DHA op met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen of op de melkproductie. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

### Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar met betrekking tot de vruchtbaarheid bij de mens.

In dieronderzoek zijn effecten op de mannelijke voortplantingsorganen gemeld, hoewel uit onderzoek op vrouwelijke ratten geen effect op de vruchtbaarheid is gebleken (zie rubriek 5.3).

#### 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er zijn geen onderzoeken verricht met betrekking tot de effecten van het middel op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Patiënten moet worden geadviseerd geen voertuig te besturen of machines te bedienen als ze last hebben van vermoeidheid of duizeligheid.

#### 4.8 Bijwerkingen

##### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende bijwerking die in klinische onderzoeken werd gemeld, was anemie. Hoewel anemie zeer vaak voorkomt bij patiënten met ernstige malaria als gevolg van de ziekte en effectieve behandeling, werd anemie die niet dosisgerelateerd was ook gemeld bij gezonde proefpersonen in klinische farmacologische onderzoeken met i.v. artesunaat.

Vertraagde hemolyse na behandeling met artesunaat (PADH) werd zeer vaak gemeld na effectieve behandeling van ernstige malaria met i.v. artesunaat bij reizigers en kinderen (zie rubriek 4.4).

Reticulocytopenie die verdwijnt na voltooiing van de behandeling met i.v. artesunaat komt vaak of zeer vaak voor (zie rubriek 4.4).

##### Tabel met de lijst van bijwerkingen

Bijwerkingen die ten minste mogelijk verband houden met artesunaat worden hieronder vermeld per lichaamssysteem, orgaanklasse en absolute frequentie. De frequenties worden gedefinieerd als zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald) (tabel 1).

**Tabel 1. Samenvatting van bijwerkingen per orgaansysteem en frequentie**

Orgaansystemen	Zeer vaak	Vaak	Soms	Niet bekend
Infecties en parasitaire aandoeningen		Rinitis		
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Anemie Verminderd aantal reticulocyten Vertraagde hemolyse na behandeling met artesunaat			Immuun-hemolytische anemie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			Anorexie	
Zenuwstelselaandoeningen		Duizeligheid, dysgeusie, hoofdpijn		
Hartaandoeningen		Bradycardie		Elektrocardiogram QT verlengd
Bloedvataandoening en		Hypotensie, flebitis	Rood worden	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Hoesten		

Orgaansystemen	Zeer vaak	Vaak	Soms	Niet bekend
Maagdarmsstelselaandoeningen		Buikpijn, diarree, braken	Misselijkheid, obstipatie	
Lever- en galaandoeningen		Hyperbilirubinemie Geelzucht		
Huid- en onderhuidaandoeningen			Stevens-Johnson-syndroom, pruritus, huiduitslag, urticaria	
Nier- en urinewegaandoeningen		Hemoglobinurie Acuut nierfalen		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Pyrexie	Vermoeidheid, pijn op de injectieplaats	
Immuunsysteemaandoeningen				Anafylaxie
Onderzoeken		ALAT verhoogd, ASAT verhoogd		

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

## 4.9 Overdosering

In gevallen van vermoede overdosering dient een passende symptomatische en ondersteunende behandeling te worden ingesteld.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antiprotozoïca, artemisininine en derivaten, ATC-code: P01BE03.

#### Werkingsmechanisme

Men denkt dat het werkingsmechanisme tegen malaria van artesunaat in het algemeen afhankelijk is van activering door ijzergemedieerde splitsing van de endoperoxidebrug van DHA om een instabiel organisch vrij radicaal te genereren gevolgd door alkylering, waarbij het vrije radicaal bindt aan malaria-eiwitten en leidt tot vernietiging van de parasitaire membranen.

#### In-vitroactiviteit

Uit de beschikbare *in-vitro*gegevens blijkt dat de half-maximale remmende concentraties (IC<sub>50</sub>-waarden) van artesunaat in grote lijnen vergelijkbaar zijn voor *P. falciparum* en voor de andere *Plasmodium*-soorten die bij mensen malaria veroorzaken (*P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae*, *P. knowlesi*).

## Resistentie tegen artemisinine

Verminderde gevoeligheid voor artesunaat en andere artemisininen, die zich klinisch manifesteert in de vorm van een tragere klaring van parasieten, wordt in verband gebracht met mutatie in het *K13*-gen dat codeert voor het Kelch-propellereiwit Kelch13 van de parasiet.

## Klinische werkzaamheid

In SEAQUAMAT (*South East Asian Quinine Artesunate Malaria Trial*), een open-label multicentrisch onderzoek uitgevoerd in Bangladesh, India, Indonesië en Myanmar, werden 1461 patiënten (1259 volwassenen en 202 kinderen <15 jaar) met ernstig falciparum-malaria gerandomiseerd naar initiële intraveneuze behandeling met artesunaat of kinine totdat orale medicatie werd verdragen. Artesunaat werd toegediend in een dosis van 2,4 mg/kg i.v. op 0, 12 en 24 uur en daarna elke 24 uur. Kinine werd i.v. toegediend in een dosis van 20 mg/kg gedurende 4 uur, gevolgd door 10 mg/kg driemaal daags gedurende 2-8 uur. De mortaliteit in de *intention-to-treat*-populatie was 14,7% (107 van de 730) in de artesunaatgroep ten opzichte van 22,4% (164 van de 731) in de kininegroep, een vermindering van de kans op overlijden van 40% gecorrigeerd op basis van de onderzoekslocatie (95%-BI: 21%, 55%;  $p=0,0002$ ). De mortaliteit bij patiënten met ernstige malaria in de artesunaatgroep was 19,8% (101 van de 509) ten opzichte van 28,1% (152 van de 541), een vermindering van de kans op overlijden van 35% gecorrigeerd op basis van de onderzoekslocatie (95%-BI: 13%, 52%;  $p=0,003$ ).

AQUAMAT (*African Quinine Artesunate Malaria Trial*) was een open-label multicentrisch onderzoek waarin Afrikaanse kinderen jonger dan 15 jaar ( $n=5425$ ) met ernstige falciparum-malaria werden gerandomiseerd naar parenterale artesunaat of parenterale kinine met dezelfde dosis als in SEAQUAMAT. De mortaliteit in de *intention-to-treat*-populatie was 8,5% (230 van de 2712) in de artesunaatgroep ten opzichte van 10,9% (297 van de 2713) in de kininegroep, een vermindering van de kans op overlijden van 25% gecorrigeerd op basis van de onderzoekslocatie (95%-BI: 10%, 37%;  $p=0,0022$ ). De mortaliteit bij kinderen met ernstige malaria in de artesunaatgroep was 9,9% (226 van de 2280) ten opzichte van 12,4% (291 van de 2338) in de kininegroep, een vermindering van de kans op overlijden van 23% gecorrigeerd op basis van de onderzoekslocatie (95%-BI: 7%, 36%;  $p=0,0055$ ).

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Absorptie

De farmacokinetiek van artesunaat en dihydroartemisinine in plasma na intraveneuze toediening van artesunaat als een bolusinjectie gedurende 1-2 minuten wordt weergegeven in tabel 2.

**Tabel 2: Samenvatting van farmacokinetische parameters bij patiënten met ernstige malaria**

Parameter	Artesunaat	DHA
$C_{max}$ (ng/ml)	1020-3260	2060-3140
V (l/kg)	1,3	0,75 (mediane waarde)
CL (l/kg/u)	3,4	1,1
$t_{1/2}$ (min)	15	80
AUC (ng-u/ml)	727-750	2017-3492



## Distributie

Artesunaat en DHA verspreidt zich naar de extracellulaire lichaamsvloeistof. DHA is bij patiënten met ongecompliceerde malaria-infectie voor ongeveer 93% gebonden aan eiwit. Bij met *Plasmodia* geïnfecteerde erythrocyten werd gemeld dat deze zeer hoge concentraties DHA bevatten ten opzichte van plasmaconcentraties (bijv. 300-voudig t.o.v. gemiddelde plasmaconcentraties).

## Biotransformatie

Artesunaat wordt door cytochroom 2A6 en bloedesterasen omgezet in DHA. In humane levermicrosomale incubaties van DHA was DHA-glucuronide de enige metaboliet die werd gevonden. In urine van patiënten werden  $\alpha$ -DHA- $\beta$ -glucuronide ( $\alpha$ -DHA-G) en een variabele hoeveelheid van het tetrahydrofuranisomeer van  $\alpha$ -DHA-G aangetroffen. DHA zelf was slechts in zeer kleine hoeveelheden aanwezig.

## Eliminatie

Artesunaat wordt zeer snel (binnen enkele minuten) uit het bloed geëlimineerd door omzetting in DHA. DHA wordt na een intraveneuze dosis binnen enkele uren uit het bloed geëlimineerd, voornamelijk via de uitscheiding van glucuroniden in de urine.

## Bijzondere populaties

### *Ouderen*

Er zijn geen farmacokinetische gegevens beschikbaar na intraveneuze toediening van artesunaat bij patiënten van 65 jaar of ouder met ernstige malaria (zie rubriek 4.2 en 4.4).

### *Nierinsufficiëntie*

Er zijn geen farmacokinetische gegevens beschikbaar voor patiënten met een verminderde nierfunctie. Gegevens uit klinisch onderzoek van patiënten met ernstige malaria en hiermee gepaard gaande nierinsufficiëntie bij aanvang van de behandeling wijzen erop dat dosisaanpassingen niet nodig zijn.

### *Leverinsufficiëntie*

Er zijn geen farmacokinetische gegevens beschikbaar voor patiënten met een verminderde leverfunctie. Gegevens uit klinisch onderzoek van patiënten met ernstige malaria en hiermee gepaard gaande leverinsufficiëntie bij aanvang van de behandeling wijzen erop dat er geen dosisaanpassingen nodig zijn.

### *Pediatrische patiënten*

Er zijn beperkte farmacokinetische gegevens over het gebruik van i.v. artesunaat bij pasgeborenen en zuigelingen. Op fysiologie gebaseerde farmacokinetische modellen en simulaties voorspellen dat de plasmablootstelling waarschijnlijk hoger is bij zuigelingen jonger dan 6 maanden dan bij zuigelingen ouder dan 6 maanden (zie rubriek 4.4).

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Artesunaat was negatief in een *in vitro* uitgevoerde bacteriële terugmutatietest, een *in-vitro* test op chromosoomafwijkingen in het ovarium van Chinese hamsters, een *in vivo* uitgevoerde micronucleustest van het beenmerg van muizen bij orale toediening en een *in vivo* micronucleustest bij ratten bij intraveneuze toediening. Er zijn geen carcinogeniciteitsonderzoeken uitgevoerd met artesunaat.

Er zijn geen bijwerkingen waargenomen in klinische onderzoeken. Echter, bij dieren zijn bij soortgelijke blootstellingsniveaus als de klinische blootstellingsniveaus wel bijwerkingen waargenomen. Het betreft de volgende bijwerkingen die relevant zouden kunnen zijn voor klinische doeleinden:

#### Reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit

In een onderzoek naar de vruchtbaarheid en de vroege embryonale ontwikkeling had intraveneuze toediening van artesunaat aan ratten bij 1 tot 2 keer de klinische dosis (op basis van vergelijkingen van het lichaamsoppervlak) geen effect op de vrouwelijke vruchtbaarheid of de vroege embryonale ontwikkeling. Orale toediening van artesunaat tijdens de organogenese bij ratten, konijnen en apen induceert een dosisafhankelijke toename van embryoletaliteit en foetale misvormingen (waaronder cardiovasculaire, hersen- en/of skeletmisvormingen) bij 0,3 tot 1,6 keer de klinische dosis op basis van vergelijkingen van het lichaamsoppervlak. Hoewel reproductieonderzoeken bij verschillende diersoorten schadelijke gevolgen voor de foetus van oraal en intraveneus toegediend artesunaat en andere geneesmiddelen van de artemisinineklasse hebben aangetoond, is de klinische relevantie van de gegevens bij dieren onzeker.

Onderzoeken in de literatuur wijzen erop dat orale toediening van artesunaat bij mannetjesratten bij bijna klinische doses een dosis- en tijdsafhankelijk effect op de epididymis en de testes kan veroorzaken met reversibele dalingen in de productie van levensvatbaar sperma. Dergelijke effecten werden niet waargenomen bij ratten of honden in 28 dagen durende onderzoeken met i.v. dosering die conform goede laboratoriumpraktijken (GLP) werden uitgevoerd.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Oplosmiddel:

Mononatriumfosfaatmonohydraat

Dinatriumfosfaatdihydraat

Fosforzuur, geconcentreerd (voor aanpassing van de pH)

Natriumhydroxide (voor aanpassing van de pH)

Water voor injectie

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond gedurende 1,5 uur bij 25°C.

Vanuit microbiologisch oogpunt moet het middel onmiddellijk worden gebruikt, tenzij de wijze van opening/restitutie/verdunding de risico's van microbiële besmetting uitsluit.

Indien het middel niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden en de bewaarcondities tijdens gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel gelden geen speciale bewaarcondities.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Het poeder wordt geleverd in een glazen flacon, type I, afgesloten met een latexvrije broombutylrubberen stop en een aluminium verzegeling, die 110 mg artesunaat bevat.

Het oplosmiddel wordt geleverd in een glazen flacon, type I, afgesloten met een latexvrije broombutylrubberen stop en een aluminium verzegeling, die 12 ml steriele 0,3 M natriumfosfaatbuffer voor reconstitutie bevat.

Elke verpakking bevat 2 of 4 flacons met artesunaatpoeder en 2 of 4 flacons met het oplosmiddel natriumfosfaatbuffer.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

### Instructies voor reconstitutie

Zuig 11 ml van de geleverde 0,3 M natriumfosfaatbuffer op met een naald en spuit en injecteer deze in de flacon met Artesunate Amivas-poeder voor injectie (de uiteindelijke concentratie artesunaat is 10 mg/ml na reconstitutie). Zwenk voorzichtig (niet schudden) gedurende 5 tot 6 minuten totdat het poeder volledig is opgelost en er geen zichtbare deeltjes meer aanwezig zijn.

### Aanwijzingen voor gebruik en verwijdering

Controleer de oplossing in de flacon visueel om er zeker van te zijn dat er geen zichtbare deeltjes meer aanwezig zijn en dat de oplossing niet verkleurd is. Niet toedienen als de oplossing verkleurd is of deeltjes bevat.

Injecteer de gereconstitueerde oplossing i.v. als een langzame bolus gedurende 1-2 minuten. Niet toedienen via continue intraveneuze infusie.

Voer de flacon en het ongebruikte deel van het geneesmiddel af na gebruik.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning:

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

## **A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

## **B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

## **C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

### **• Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

## **D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

### **• Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETTERING**



**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD****DOOS (2 X 2 FLACONS) (4 X 4 FLACONS)****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Artesunate Amivas 110 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie  
artesunaat

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke flacon met poeder bevat 110 mg artesunaat.  
Elke flacon oplosmiddel voor reconstitutie bevat 12 ml 0,3 M natriumfosfaatbuffer. Na reconstitutie bevat de oplossing voor injectie 10 mg artesunaat per ml.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Hulpstoffen: mononatriumfosfaatmonohydraat, dinatriumfosfaatdihydraat, fosforzuur, geconcentreerd, natriumhydroxide, water voor injectie

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

2 flacons met artesunaatpoeder en 2 flacons met het oplosmiddel natriumfosfaatbuffer  
4 flacons met artesunaatpoeder en 4 flacons met het oplosmiddel natriumfosfaatbuffer

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Intraveneus gebruik.  
Vóór gebruik reconstitueren.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG****8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

De gereconstitueerde oplossing moet binnen 1,5 uur na bereiding worden gebruikt.

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**13. PARTIJNUMMER**

PARTIJ

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**  
**ETIKET FLACON MET POEDER**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Artesunate Amivas 110 mg poeder voor oplossing voor injectie  
artesunaat

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke flacon met poeder bevat 110 mg artesunaat  
Na reconstitutie bevat de oplossing voor injectie 10 mg artesunaat per ml

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Poeder voor oplossing voor injectie

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Intraveneus gebruik.  
Vóór gebruik reconstitueren met 11 ml van het meegeleverde oplosmiddel.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET  
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

De gereconstitueerde oplossing moet binnen 1,5 uur na bereiding worden gebruikt

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Datum en tijdstip van reconstitutie: \_\_/\_\_/\_\_

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**13. PARTIJNUMMER**

PARTIJ

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE**

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

**GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**  
**ETIKET FLACON MET OPLOSMIDDEL**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Artesunate Amivas 110 mg oplosmiddel voor oplossing voor injectie  
natriumfosfaatbuffer

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke flacon oplosmiddel voor reconstitutie bevat 12 ml 0,3 M natriumfosfaatbuffer

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Hulpstoffen: mononatriumfosfaatmonohydraat, dinatriumfosfaatdihydraat, fosforzuur, geconcentreerd, natriumhydroxide, water voor injectie

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Oplosmiddel voor oplossing voor injectie

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Voor reconstitutie.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET  
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN  
NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE  
AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

<b>11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN</b>
--

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

<b>12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN</b>
--

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

<b>13. PARTIJNUMMER</b>
-------------------------

PARTIJ

<b>14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING</b>
---

<b>15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK</b>
-------------------------------------

<b>16. INFORMATIE IN BRAILLE</b>
----------------------------------

<b>17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE</b>
---

<b>18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS</b>
---

## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de patiënt**

### **Artesunate Amivas 110 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie** artesunaat

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

#### **Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel toegediend krijgt want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Artesunate Amivas en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Artesunate Amivas en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Artesunate Amivas bevat de werkzame stof artesunaat. Artesunate Amivas wordt gebruikt voor de behandeling van ernstige malaria bij volwassenen en kinderen.

Na behandeling met Artesunate Amivas zal uw arts uw behandeling tegen malaria afronden met een kuur tegen malaria die via de mond kan worden ingenomen.

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

##### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- U bent allergisch voor artesunaat, andere behandelingen tegen malaria die een artemisinine bevatten (bijv. artemether of dihydroartemisinine) of een van de andere stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

##### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Na behandeling met dit geneesmiddel kunt u anemie, een verlaagd aantal rode bloedcellen, of andere veranderingen in het bloed krijgen. Sommige veranderingen in aantallen bloedcellen kunnen optreden terwijl u wordt behandeld en verdwijnen meestal na het stopzetten van de behandeling tegen malaria. Sommige personen ontwikkelen echter ernstige anemie die tot enkele weken na voltooiing van de behandeling tegen malaria kan optreden. In de meeste gevallen verdwijnt de anemie zonder specifieke behandeling. In een klein aantal gevallen kan de anemie ernstig zijn en kan een bloedtransfusie nodig zijn. Gedurende 4 weken nadat u uw behandeling tegen malaria heeft afgerond zal uw arts regelmatig bloedtests uitvoeren. Hierbij kan onder andere een directe antiglobulinetest worden gedaan om te bepalen of een behandeling, bijv. met corticosteroïden, noodzakelijk is en uw herstel controleren. Het is belangrijk dat u op afspraken voor deze controles verschijnt. Raadpleeg uw arts voor meer informatie.



### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Artesunate Amivas nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die zonder voorschrift verkrijgbaar zijn.

Sommige geneesmiddelen mogen niet samen met artesunaat worden gebruikt, omdat zij de werkzaamheid van artesunaat tegen malaria kunnen verminderen. Enkele voorbeelden:

- rifampicine (voor de behandeling van bacteriële infecties)
- ritonavir, nevirapine (medicatie tegen hiv)
- carbamazepine, fenytoïne (voor de behandeling van epilepsie)

Sommige geneesmiddelen kunnen de concentratie van artesunaat in het bloed verhogen en kunnen het risico op bijwerkingen verhogen. Enkele voorbeelden:

- diclofenac (voor de behandeling van pijn of ontsteking);
- axitinib, vandetanib en imatinib (gebruikt bij de behandeling van bepaalde vormen van kanker)

Artesunaat kan de bloedspiegels van sommige andere geneesmiddelen verhogen of verlagen. Uw arts zal u adviseren over het gebruik van geneesmiddelen tijdens de behandeling met artesunaat.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel krijgt toegediend.

Uw arts zal met u bespreken wat de mogelijke risico's zijn van het gebruik van Artesunate Amivas tijdens de zwangerschap. Gebruik in het eerste trimester van de zwangerschap wordt niet aanbevolen, tenzij uw arts besluit dat het voordeel van de behandeling voor u groter is dan het risico voor uw ongeboren kind. In de latere stadia van de zwangerschap mag u Artesunate Amivas alleen gebruiken als uw arts van mening is dat er geen geschikte alternatieve geneesmiddelen zijn.

Als u zwanger bent of wordt tijdens de behandeling met dit geneesmiddel, zal de arts uw zwangerschap melden aan de fabrikant, die een dossier bijhoudt om inzicht te krijgen in alle effecten die de behandeling kan hebben op de zwangerschap en de baby.

Er kunnen sporen van dit geneesmiddel aanwezig zijn in uw moedermelk. Het is niet bekend of dit effect kan hebben op een baby die borstvoeding krijgt. Als u van plan bent borstvoeding te geven, bespreek dan met uw arts of de voordelen van borstvoeding voor u en uw baby opwegen tegen het mogelijke risico.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Bestuur geen voertuig en bedien geen machines als u moe of duizelig bent.

### **Artesunate Amivas bevat natrium**

Eén enkelvoudige dosis van dit geneesmiddel bevat 193 mg natrium (hoofdbestanddeel van keukenzout). Dit komt overeen met iets minder dan 10% van de aanbevolen maximale dagelijkse inname van natrium via de voeding voor een volwassene.

Aangezien de eerste en tweede dosis worden aanbevolen met een tussenpoos van 12 uur, zou dit neerkomen op 386 mg natrium (bijna 20% van uw maximale dagelijkse inname).

### 3. Hoe wordt dit middel toegediend?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts.

U krijgt dit geneesmiddel toegediend via een langzame injectie rechtstreeks in een ader. Uw arts of verpleegkundige zal dit geneesmiddel voor u injecteren.

De dosis van het geneesmiddel dat u krijgt is gebaseerd op uw gewicht en uw arts of verpleegkundige zal berekenen wat de juiste hoeveelheid voor u is. De aanbevolen dosering is 2,4 mg per kg lichaamsgewicht. De dosis per kg is voor volwassenen en kinderen van alle leeftijden hetzelfde.

U krijgt ten minste 3 doses Artesunate Amivas, waarbij elke dosis met een tussenpoos van 12 uur wordt toegediend. Als u na 3 doses nog steeds geen geneesmiddelen via de mond kunt innemen, krijgt u om de 24 uur (eenmaal daags) één dosis Artesunate Amivas tot u in staat bent een andere behandeling tegen malaria via de mond in te nemen.

Het is van groot belang dat u een kuur van een behandeling tegen malaria die via de mond wordt ingenomen nadat u ten minste 3 doses Artesunate Amivas via injectie heeft gekregen, volledig afmaakt.

#### **Heeft u te veel van dit middel toegediend gekregen?**

Aangezien dit geneesmiddel in een ziekenhuis aan u zal worden toegediend, is het onwaarschijnlijk dat u te veel krijgt. Vertel het uw arts als u zich zorgen maakt. Teken van overdosering zijn toevallen/stuipen, donkergekleurde ontlasting, een bloedtest die wijst op een laag aantal bloedcellen, zwakte, vermoeidheid, koorts en misselijkheid. Uw arts zal deze symptomen behandelen als u te veel van dit geneesmiddel toegediend krijgt.

#### **Bent u vergeten dit middel te gebruiken?**

Omdat dit geneesmiddel in een ziekenhuis aan u wordt toegediend, zal uw arts of verpleegkundige uw behandeling beheren en is het onwaarschijnlijk dat een dosis wordt vergeten. Mocht een dosis worden uitgesteld, dan zal uw arts of verpleegkundige de vereiste dosis zo spoedig mogelijk toedienen en de volgende doses met een tussenpoos van 12 of 24 uur blijven toedienen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

### 4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Als u een van de volgende bijwerkingen krijgt, roep dan onmiddellijk medische hulp in:

- moeite met ademen of slikken, zwelling van uw gezicht, mond of keel. Dit zijn tekenen die wijzen op een ernstige allergische reactie. De frequentie van zeer ernstige allergische reacties die leiden tot bewustzijnsverlies is niet bekend.

**Zeer vaak voorkomende bijwerkingen** (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)  
een tekort aan gezonde rode bloedcellen, waardoor u zich moe en zwak kunt voelen (anemie); dit kan zich ten minste 7 dagen of soms enkele weken na afloop van de behandeling voordoen.

**Vaak voorkomende bijwerkingen** (komen voor bij minder dan 1 op 10 gebruikers)

- ontsteking van een ader
- veranderde smaakzin
- verhoogde lichaamstemperatuur of koorts
- zeer donkergele of roodbruine urine

- verminderde nierfunctie, waaronder lage urineproductie
- snel blauwe plekken krijgen, trage bloedstolling bij snijwonden of andere wonden
- abnormale leverenzymwaarden vastgesteld via een bloedtest
- gele verkleuring van de huid (geelzucht)
- diarree
- buikpijn
- braken
- trage hartslag
- lage bloeddruk
- hoesten
- rinitis (verstopte neus en/of loopneus)
- duizelig of zwak gevoel
- hoofdpijn

**Soms voorkomende bijwerkingen** (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- vermoeidheid
- misselijkheid
- obstipatie
- pijn op de injectieplaats
- pijnlijke wijdverbreide huiduitslag met blaren, vooral rond de mond, neus, ogen en geslachtsdelen, griepachtige symptomen gedurende meerdere dagen (Stevens-Johnson-syndroom of SJS)
- gebrek aan eetlust
- huiduitslag
- jeuk
- zwelling en roodheid van het gezicht
- rood worden van de huid

**Niet bekend (de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)**

- een tekort aan gezonde rode bloedcellen dat wordt veroorzaakt door uw afweersysteem (immuun-hemolytische anemie)
- abnormale elektrische activiteit van het hart die invloed heeft op het hartritme (QT verlengd op elektrocardiogram)

**Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## **5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket en de doos na EXP.

Voor dit geneesmiddel gelden geen speciale bewaarcondities.

De gereconstitueerde oplossing moet binnen 1,5 uur na bereiding worden gebruikt.

## 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is artesunaat.
- Elke flacon met poeder bevat 110 mg artesunaat.
- Elke flacon oplosmiddel voor reconstitutie bevat 12 ml 0,3 M natriumfosfaatbuffer.
- De andere bestanddelen van het oplosmiddel 0,3 M natriumfosfaatbuffer zijn mononatriumfosfaatmonohydraat, dinatriumfosfaatdihydraat (zie rubriek 2 “Artesunate Amivas bevat natrium”) en fosforzuur, geconcentreerd (voor aanpassing van de pH), natriumhydroxide (voor aanpassing van de pH) en water voor injectie.

Na reconstitutie met 11 ml van het meegeleverde oplosmiddel bevat de oplossing voor injectie 10 mg artesunaat per ml.

### Hoe ziet Artesunate Amivas eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Artesunate Amivas 110 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie.

Het poeder is wit of bijna wit, fijn kristallijn poeder in een glazen flacon.

Het oplosmiddel is een heldere, kleurloze vloeistof in een glazen flacon.

Elke verpakking bevat 2 of 4 flacons met Artesunate Amivas-poeder en 2 of 4 flacons met het oplosmiddel natriumfosfaatbuffer.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

### Fabrikant

MIAS Pharma Limited, Suite 1, Staff House, Strand Road, Portmarnock, Co. Dublin, Ierland

### Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

### Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees

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

<----->

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

### Bereiding en toediening

De benodigde dosis Artesunate Amivas moet vóór reconstitutie worden berekend:

Dosis mg = gewicht van de patiënt in kg x 2,4

Alleen het benodigde aantal flacons Artesunate Amivas mag bij de bereiding van de dosis worden gereconstitueerd. Resterende ongeopende flacons kunnen in de doos worden bewaard voor gebruik bij de volgende geplande dosis.

Zuig voor reconstitutie 11 ml van het meegeleverde oplosmiddel (0,3 M natriumfosfaatbuffer) op met een naald en spuit. Injecteer dit in de flacon met het artesunaatpoeder (na reconstitutie is de uiteindelijke concentratie van artesunaat 10 mg/ml). Zwenk voorzichtig gedurende 5 tot 6 minuten totdat het poeder volledig is opgelost. Niet schudden.

Controleer de oplossing in de flacon visueel om er zeker van te zijn dat er geen zichtbare deeltjes meer aanwezig zijn en dat de oplossing niet verkleurd is. Niet toedienen als de oplossing verkleurd is of zichtbare deeltjes bevat.

Injecteer de gereconstitueerde geneesmiddeloplossing intraveneus als een langzame bolus gedurende 1-2 minuten. Niet toedienen via continue intraveneuze infusie.

Het aanbevolen doseringsschema is 0, 12, 24 en 48 uur, daarna eenmaal daags totdat alternatieve orale medicatie tegen malaria kan worden verdragen.

Artesunate Amivas bevat ook 193 mg natrium per aanbevolen enkelvoudige dosis voor een volwassene van 60 kg, wat overeenkomt met 9,6% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene. Aangezien de eerste en tweede dosis worden aanbevolen met een tussenpoos van 12 uur, op dagen waarop 2 doses worden gegeven in een periode van 24 uur, zou de dosis 386 mg natrium per dag zijn, wat overeenkomt met 19,2% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

### **Het bewaren van gereconstitueerde Artesunate Amivas-oplossing**

Na reconstitutie dient de Artesunate Amivas-oplossing binnen 1,5 uur na bereiding te worden toegediend. Voer alle ongebruikte oplossing af overeenkomstig lokale voorschriften.