

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Artesunate Amivas 110 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche mit Pulver enthält 110 mg Artesunat.

Jede Durchstechflasche mit Lösungsmittel zur Rekonstitution enthält 12 ml 0,3 M Natriumphosphat-Puffer.

Nach der Rekonstitution enthält die Injektionslösung 10 mg Artesunat pro ml.

Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung:

Nach der Rekonstitution enthält die Injektionslösung 13,4 mg Natrium pro ml.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Pulver: weiß oder fast weiß, fein, kristallin.
Lösungsmittel: klare, farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Artesunate Amivas wird angewendet zur initialen Behandlung von schwerer Malaria bei Erwachsenen und Kindern (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).

Die offiziellen Leitlinien zur angemessenen Anwendung von Antimalariamitteln sollten beachtet werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Artesunate Amivas sollte zur Behandlung von Patienten mit schwerer Malaria nur nach Rücksprache mit einem Arzt mit entsprechender Erfahrung in der Behandlung von Malaria angewendet werden.

Dosierung

Auf die anfängliche Behandlung von schwerer Malaria mit Artesunat sollte stets ein vollständiger Behandlungszyklus mit geeigneter oraler Antimalariabehandlung folgen.

Erwachsene und Kinder (Geburt bis unter 18 Jahren)

Die empfohlene Dosis beträgt 2,4 mg/kg (0,24 ml rekonstituierte Injektionslösung pro kg Körpergewicht) durch intravenöse (i. v.) Injektion nach 0, 12 und 24 Stunden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Nach mindestens 24 Stunden (3 Dosen) Behandlung mit Artesunate Amivas können Patienten, die die orale Behandlung nicht vertragen, die intravenöse Behandlung mit 2,4 mg/kg einmal alle 24 Stunden (ab

48 Stunden nach Beginn der Behandlung) fortsetzen.

Die Behandlung mit Artesunate Amivas sollte abgesetzt werden, sobald die Patienten eine orale Behandlung vertragen. Nach Absetzen von Artesunate Amivas sollten alle Patienten einen vollständigen Behandlungszyklus mit einem geeigneten oralen Kombinationsregime zur Behandlung von Malaria erhalten.

Ältere Patienten

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Eine Dosisanpassung aufgrund von Alter oder Gewicht wird nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Art der Anwendung

Artesunate Amivas ist nur zur intravenösen Anwendung bestimmt. Die rekonstituierte Lösung sollte als langsame Bolusinjektion über 1–2 Minuten verabreicht werden.

Artesunat Amivas muss vor der Anwendung mit dem mitgelieferten Lösungsmittel rekonstituiert werden.

Aufgrund der Instabilität von Artesunat in wässrigen Lösungen muss die rekonstituierte Lösung innerhalb von 1,5 Stunden nach der Zubereitung verwendet werden. Daher sollte die erforderliche Artesunatdosis berechnet werden (Dosis in mg = Gewicht des Patienten in kg × 2,4) und die Anzahl der benötigten Artesunatfläschchen sollte vor der Rekonstitution des Artesunatpulvers bestimmt werden.

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Artemisinin-haltige Antimalariamittel oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überempfindlichkeit

Über allergische Reaktionen auf intravenöses Artesunat, einschließlich Anaphylaxie, wurde berichtet. Andere berichtete allergische Reaktionen schließen Urtikaria, Hautausschlag und Pruritus ein (siehe Abschnitt 4.8).

Verzögerte Hämolyse nach der Behandlung mit Artesunat

Die verzögerte Hämolyse nach der Behandlung mit Artesunat (*post-artesunate delayed haemolysis*, PADH) ist gekennzeichnet durch eine Abnahme des Hämoglobins und entsprechender Hämolyseparameter (wie vermindertes Haptoglobin und erhöhte Laktatdehydrogenase) und tritt mindestens 7 Tage und manchmal mehrere Wochen nach Beginn der Behandlung mit Artesunat auf. Es wurde berichtet, dass eine PADH

sehr häufig bei zurückkehrenden Reisenden, die wegen einer schweren Malaria initial mit i. v. Artesunat behandelt wurden, auftrat. Das Risiko einer PADH ist möglicherweise bei Patienten mit Hyperparasitämie und bei jüngeren Kindern am höchsten. Die Patienten sollten nach Anwendung von Artesunat i. v. 4 Wochen lang auf Anzeichen einer hämolytischen Anämie überwacht werden. Normalerweise tritt innerhalb weniger Wochen eine spontane Erholung von der PADH ein. Es wurde jedoch über Fälle von hämolytischer Anämie nach Artesunat-Therapie berichtet, die so schwer waren, dass eine Transfusion erforderlich war. Da eine Untergruppe von Patienten mit verzögerter Hämolyse nach Artesunat-Therapie Anzeichen einer immunhämolytischen Anämie aufweist, sollte die Durchführung eines direkten Antiglobulintests erwogen werden, um festzustellen, ob eine Therapie, mit z. B. Kortikosteroiden, erforderlich ist. Siehe Abschnitt 4.8.

Retikulozytopenie

Artemisinine haben *in vitro* eine direkte hemmende Wirkung auf menschliche Erythroidvorläufer gezeigt und hemmen in Tiermodellen die Reaktionen des Knochenmarks (insbesondere die Vorläufer von roten Blutkörperchen). Präklinische und humane Daten aus klinischen Studien weisen darauf hin, dass eine reversible Retikulozytopenie zumindest häufig im Zusammenhang mit einer intravenösen Behandlung mit Artesunat auftritt (siehe Abschnitt 4.8). Die Retikulozytenzahl erholt sich nach Absetzen der Behandlung.

Malaria aufgrund von *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae* oder *Plasmodium ovale*

Artesunate Amivas wurde nicht zur Behandlung von schwerer Malaria aufgrund von *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae* oder *Plasmodium ovale* untersucht. Die verfügbaren Daten weisen darauf hin, dass es gegen alle *Plasmodium*-Arten wirksam ist (siehe Abschnitt 5.1). Es ist nicht wirksam gegen die Hypnozoiten-Leberstadien-Form von *Plasmodium* und wird daher Malaria-schübe aufgrund von *Plasmodium vivax* oder *Plasmodium ovale* nicht verhindern. Patienten, die aufgrund von *P. vivax* oder *P. ovale* zunächst mit Artesunat gegen schwere Malaria behandelt werden, sollten ein Antimalariamittel erhalten, das gegen Hypnozoiten, die Form des Leberstadiums, von *Plasmodium* wirksam ist.

Säuglinge im Alter von unter 6 Monaten

Es liegen keine ausreichenden klinischen Daten vor, um die Sicherheit und Wirksamkeit von Artesunate Amivas bei Säuglingen unter 6 Monaten nachzuweisen. Aus pharmakokinetischen Modellen und Simulationen geht hervor, dass die Dihydroartemisinin (DHA)-Plasmaexposition bei Säuglingen unter 6 Monaten nach intravenöser Gabe von 2,4 mg/kg Artesunat wahrscheinlich höher ist als bei älteren Säuglingen und Kindern (siehe Abschnitt 5.2).

Ältere Patienten

Es liegen keine ausreichenden klinischen Daten vor, um die Sicherheit und Wirksamkeit von intravenösem Artesunat bei Patienten

Artesunate Amivas 110 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung



ab 65 Jahren mit schwerer Malaria nachzuweisen (siehe Abschnitt 5.2).

Informationen über sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält 193 mg Natrium pro empfohlener Einzeldosis für einen Erwachsenen mit einem Gewicht von 60 kg, was 9,6 % der von der WHO empfohlenen maximalen täglichen Aufnahme von 2 g Natrium für einen Erwachsenen entspricht. Da die erste und die zweite Dosis im Abstand von 12 Stunden empfohlen werden, würde die Dosis an Tagen, an denen zwei Dosen in einem Zeitraum von 24 Stunden angewendet werden, 386 mg Natrium pro Tag betragen, was 19,2 % der von der WHO empfohlenen maximalen täglichen Aufnahme von 2 g Natrium für einen Erwachsenen entspricht.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine klinischen Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen mit Artesunate Amivas durchgeführt.

Wirkung anderer Arzneimittel auf Artesunat und/oder Dihydroartemisinin (DHA)

Nach intravenöser Anwendung wird Artesunat durch Esterasen und durch CYP2A6 in DHA umgewandelt. DHA wird hauptsächlich durch UGT1A9 in inaktive Glucuronidkonjugate umgewandelt.

Die gleichzeitige Anwendung von intravenösem Artesunat mit starken Inhibitoren von UGT-Enzymen (z. B. Axitinib, Vandetanib, Imatinib, Diclofenac) kann die DHA-Exposition im Plasma erhöhen. Die gleichzeitige Anwendung sollte nach Möglichkeit vermieden werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Artesunate Amivas mit UGT-Induktoren (z. B. Nevirapin, Ritonavir, Rifampicin, Carbamazepin, Phenytoin) kann die DHA-Exposition verringern und zu einer Verringerung oder einem Verlust der Wirksamkeit führen. Die gleichzeitige Anwendung sollte vermieden werden.

Wirkung von Artesunat und/oder DHA auf andere Arzneimittel

Begrenzte Daten aus In-vitro-Studien und klinischen Arzneimittelwechselwirkungsstudien mit oralem Artesunat und/oder oralem DHA weisen darauf hin, dass DHA CYP3A induziert und CYP1A2 hemmt. Bei gleichzeitiger Anwendung von intravenösem Artesunat mit Substraten von CYP3A4 oder CYP1A2, die ein geringes therapeutisches Fenster aufweisen, ist Vorsicht geboten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen nur begrenzte klinische Erfahrungen mit der Anwendung von Artesunate Amivas im ersten Trimenon der Schwangerschaft vor. Ein Risiko für den Fötus kann nicht ausgeschlossen werden. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung von Artesunate Amivas im ersten Trimenon wird daher nicht empfohlen, es sei denn, der Nutzen für die Mutter überwiegt das Risiko für den Fötus.

Eine geringe Anzahl an klinischen Daten über schwangere Frauen (zwischen 300–1 000 Schwangerschaftsausgänge) deutet nicht auf ein Fehlbildungsrisiko oder eine fötale/neonatale Toxizität von Artesunat hin, wenn es im zweiten oder dritten Trimenon intravenös verabreicht wird. Aus Vorsichtsgründen wird empfohlen, die Anwendung von Artesunate Amivas während des zweiten oder dritten Schwangerschaftsdrittels zu vermeiden.

Schwangerschaftsregister

Es wurde ein Schwangerschaftsregister zur Überwachung aller Schwangerschaften und ihrer Folgen nach der Behandlung mit Artesunate Amivas eingerichtet.

Stillzeit

DHA, ein Metabolit von Artesunat, liegt in der Muttermilch vor. Es liegen keine Daten zu den Auswirkungen von Artesunat oder DHA auf das gestillte Kind oder die Milchproduktion vor. Der Nutzen des Stillens für Mutter und Kind sollte gegen das potenzielle Risiko einer DHA-Exposition des Kindes über die Muttermilch abgewogen werden.

Fertilität

Es liegen keine klinischen Daten zur Fertilität beim Menschen vor.

Tierexperimentelle Studien haben Auswirkungen auf die männlichen Fortpflanzungsorgane gezeigt, Studien an weiblichen Ratten zeigen jedoch keine Auswirkungen auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zur Auswirkung auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Patienten sind anzuweisen, kein Fahrzeug zu führen und keine Maschinen zu bedienen, wenn sie sich müde oder schwindelig fühlen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigste in klinischen Studien berichtete Nebenwirkung war Anämie. Während Anämie sehr häufig bei Patienten mit schwerer Malaria als Folge der Krankheit und einer wirksamen Behandlung auftritt, wurde in klinisch-pharmakologischen Studien mit intravenösem Artesunat bei gesunden Probanden auch von nicht dosisabhängiger Anämie berichtet.

Nach erfolgreicher Behandlung von schwerer Malaria mit intravenösem Artesunat wurde bei Reisenden und Kindern sehr häufig über eine verzögerte Hämolyse nach Behandlung mit Artesunat (PADH) berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Eine Retikulozytopenie, die sich nach Abschluss der Behandlung mit intravenösem Artesunat zurückbildet, tritt häufig oder sehr häufig auf (siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse, die zumindest als möglicherweise mit Artesunat im Zusammenhang stehend eingestuft werden, sind nachstehend nach Organsystem, Organklasse und absoluter Häufigkeit aufgelistet. Die

Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($1/100 - 1/10$), gelegentlich ($1/1.000 - 1/100$) und unbekannt (Häufigkeit nicht bestimmt) (Tabelle 1).

Siehe Tabelle 1 auf Seite 3

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei Verdacht auf Überdosierung ist gegebenenfalls eine symptomatische und unterstützende Therapie einzuleiten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiprotozoika, Artemisinin und Derivate, ATC-Code: P01BE03.

Wirkmechanismus

Es wird allgemein angenommen, dass die Antimalaria-Aktivität von Artesunat von einer Aktivierung abhängig ist, die eine eisenvermittelte Spaltung der Endoperoxidbrücke von DHA zur Erzeugung eines instabilen freien organischen Radikals gefolgt von Alkylierung beinhaltet, wobei das freie Radikal an Proteine des Malariaerregers bindet, was letztendlich zu einer Schädigung der parasitären Membranen führt.

In-vitro Aktivität

Die verfügbaren In-vitro-Daten deuten darauf hin, dass die 50%ige Hemmkonzentrationen (IC_{50} -Werte) von Artesunat gegen *P. falciparum* und die anderen *Plasmodium*-Arten, die beim Menschen Malaria verursachen, weitgehend vergleichbar sind (*P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae*, *P. knowlesi*).

Artemisininresistenz

Eine verminderte Empfindlichkeit gegenüber Artesunat und anderen Artemisininen, die sich klinisch als verzögerte Parasiten Clearance manifestiert, ist mit einer Mutation im *K13*-Gen assoziiert, das das Kelch Propeller-Protein Kelch13 des Parasiten kodiert.

Klinische Wirksamkeit

In der SEAQUAMAT-Studie (South East Asian Quinine Artesunate Malaria Trial), einer offenen, multizentrischen Studie, die in Bangladesch, Indien, Indonesien und Myanmar durchgeführt wurde, wurden 1.461 Patienten (1.259 Erwachsene und 202 Kinder < 15 Jahre) mit schwerer Falciparum-Malaria auf eine initiale intravenöse Behandlung mit Artesunat oder Chinin randomisiert, bis orale Medikamente toleriert werden konnten. Artesunat wurde mit 2,4 mg/kg intravenös 0, 12 und 24 Stunden und dann alle 24 Stunden verabreicht. Chinin wurde intravenös in einer Dosis von 20 mg/kg über 4 Stunden verabreicht, gefolgt von 10 mg/kg dreimal täglich über 2–8 Stunden. Die Mortalität in der Intent-to-Treat-Population betrug 14,7 %

Tabelle 1. Zusammenfassung der Nebenwirkungen nach Organsystem und

Organsysteme	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Rhinitis		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Anämie Reduzierte Retikulozytenzahl nach der Behandlung Verzögerte Hämolyse nach der Behandlung mit Artesunat (PADH)			Immunhämolytische Anämie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Anorexie	
Erkrankungen des Nervensystems		Schwindel, Dysgeusie, Kopfschmerzen		
Herzerkrankungen		Bradykardie		Elektrokardiogramm QT verlängert
Gefäßerkrankungen		Hypotonie, Phlebitis	Hitzegefühl/Gesichtsrötung	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Husten		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Bauchschmerzen, Diarrhö, Erbrechen	Übelkeit, Verstopfung	
Leber- und Gallenerkrankungen		Hyperbilirubinämie Gelbsucht		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			Stevens-Johnson-Syndrom, Pruritus, Hautausschlag, Urtikaria	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Hämoglobinurie Akutes Nierenversagen		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Fieber	Müdigkeit, Schmerzen an der Injektionsstelle	
Erkrankungen des Immunsystems				Anaphylaxie
Untersuchungen		AKT erhöht, AST erhöht		

(107 von 730) in der Artesunat-Gruppe im Vergleich zu 22,4 % (164 von 731) in der Chinin-Gruppe, die Wahrscheinlichkeit zu sterben, angepasst nach Studienzentrum reduzierte sich um 40 % (95 % KI: 21 %, 55 %; $p < 0,0002$). Die Mortalität bei Patienten mit schwerer Malaria in der Artesunatgruppe betrug 19,8 % (101 von 509) im Vergleich zu 28,1 % (152 von 541), die Wahrscheinlichkeit zu sterben, angepasst nach Studienzentrum reduzierte sich um 35 % (95 % KI: 13 %, 52 %; $p < 0,003$).

AQUAMAT (African Chinine Artesunate Malaria Trial) war eine offene, multizentrische Studie, in der Kinder im Alter von < 15 Jahren ($n = 5.425$) mit schwerer Falciparum-Malaria in der gleichen Dosierung wie in SEAQUAMAT zu parenteralem Artesunat oder parenteralem Chinin randomisiert wurden. Die Mortalität in der Intent-to-Treat-Population betrug 8,5 % (230 von 2.712) in der Artesunat-Gruppe im Vergleich zu 10,9 % (297 von 2.713) in der Chinin-Gruppe, die Wahrscheinlichkeit zu sterben, angepasst nach Studienzentrum reduzierte sich um 25 % (95 % KI: 10 %, 37 %; $p < 0,0022$). Die Mortalität bei Kindern mit schwerer Malaria betrug in der Artesunatgruppe 9,9 % (226 von 2.280) im Vergleich zu 12,4 % (291 von 2.338) in der Chinin-Gruppe, die Wahrscheinlichkeit zu sterben, angepasst nach

Studienzentrum reduzierte sich um 23 % (95 % KI: 7 %, 36 %; $p < 0,0055$).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Pharmakokinetik von Artesunat und Dihydroartemisinin (DHA) im Plasma nach intravenöser Anwendung von Artesunat als Bolusinjektion ist in Tabelle 2 dargestellt.

Siehe Tabelle 2

Verteilung

Artesunat und DHA verteilen sich in die extrazelluläre Körperflüssigkeit. DHA ist bei Patienten mit unkomplizierter Malariainfektion zu etwa 93 % proteinengebunden. Es wurde berichtet, dass mit Plasmodien infizierte Erythrozyten im Vergleich zu Plasmaspiegeln

sehr hohe DHA-Konzentrationen aufweisen (z.B. 300-fach vs. mittlere Plasmakonzentrationen).

Biotransformation

Artesunat wird durch Cytochrom 2A6 und Blutesterasen in DHA umgewandelt. Wurde DHA in menschlichen Lebermikrosomen inkubiert, war DHA-Glucuronid der einzige Metabolit, der gefunden wurde. Im Urin von Patienten wurden α -DHA- β -Glucuronid (α -DHA-G) und eine variable Menge des Tetrahydrofuranisomers von α -DHA-G identifiziert. DHA selbst war nur in sehr geringen Mengen vorhanden.

Elimination

Artesunat wird sehr schnell (innerhalb weniger Minuten) über die Umwandlung in DHA

Tabelle 2: Zusammenfassung der pharmakokinetischen Parameter bei Patienten mit schwerer Malaria

Parameter	Artesunat	DHA
C_{max} (ng/ml)	1.020–3.260	2.060–3.140
V (L/kg)	1,3	0,75 (Medianwert)
CL (L/kg/h)	3,4	1,1
$t_{1/2}$ (min)	15	80
AUC (ng*h/ml)	727–750	2.017–3.492

Artesunate Amivas 110 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung



aus dem Blut eliminiert. DHA wird innerhalb weniger Stunden nach einer intravenösen Dosis, hauptsächlich über die Urinausscheidung von Glucuroniden, aus dem Blut eliminiert.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Es liegen keine pharmakokinetischen Daten nach intravenöser Gabe von Artesunat bei Patienten ab 65 Jahren mit schwerer Malaria vor (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Nierenfunktionsstörung

Für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion liegen keine pharmakokinetischen Daten vor. Daten aus klinischen Studien bei Patienten mit schwerer Malaria und begleitender Nierenfunktionsstörung zu Beginn der Behandlung weisen darauf hin, dass keine Dosisanpassungen erforderlich sind.

Leberfunktionsstörung

Für Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion liegen keine pharmakokinetischen Daten vor. Daten aus klinischen Studien bei Patienten mit schwerer Malaria und begleitender Leberfunktionsstörung zu Beginn der Behandlung weisen darauf hin, dass keine Dosisanpassungen erforderlich sind.

Kinder und Jugendliche

Zur Anwendung von intravenösem Artesunat bei Neugeborenen und Säuglingen liegen nur begrenzte PK-Daten vor. Physiologisch gestützte PK-Modelle und Simulationen lassen vermuten, dass die Plasmaexposition bei Säuglingen unter 6 Monaten wahrscheinlich höher ist als bei Säuglingen über 6 Monaten (siehe Abschnitt 4.4).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Artesunat war negativ in einem *In-vitro*-Rückmutationstest an Bakterien, einem *In-vitro*-Chromosomenaberrationstest an Ovarialzellen chinesischer Hamster, einem *In-vivo*-Mikronukleus-Test an Knochenmark von Mäusen bei oraler Verabreichung und in einem *In-vivo*-Mikronukleus-Test an Ratten bei intravenöser Verabreichung. Studien zur Karzinogenität wurden mit Artesunat nicht durchgeführt.

Folgende Nebenwirkungen wurden nicht in klinischen Studien beobachtet, traten aber bei Tieren nach Exposition im humantherapeutischen Bereich auf und sind als möglicherweise relevant für die klinische Anwendung zu bewerten:

Reproduktions- und Entwicklungstoxizität

In einer Studie zur Fertilität und frühen Embryonalentwicklung hatte die intravenöse Gabe von Artesunat an Ratten in Höhe des 1- bis 2-Fachen der klinischen Dosis (basierend auf Vergleichen der Körperoberfläche) keine Auswirkungen auf die weibliche Fertilität oder die frühe Embryonalentwicklung. Die orale Verabreichung von Artesunat während der Organogenese bei Ratten, Kaninchen und Affen führt bei dem 0,3- bis 1,6-Fachen der klinischen Dosis, basierend auf Vergleichen der Körperoberfläche (BSA), zu einem dosisabhängigen Anstieg der Embryoletalität und fötalen Missbildungen (einschließlich kardiovaskulärer Missbildungen, des Gehirns und/oder des Skeletts). Obwohl Reproduktionsstudien an Tieren bei mehre-

ren Tierarten fötale Schäden durch orale und intravenöse Verabreichung von Artesunat und anderen Artemisinin-Arzneimitteln gezeigt haben, ist die klinische Relevanz der Tierdaten unklar.

Studien in der Literatur weisen darauf hin, dass die orale Verabreichung von Artesunat bei männlichen Ratten eine dosis- und dauerabhängige Wirkung auf die Nebenhoden und Hoden mit reversibler Abnahme der Produktion lebensfähiger Spermien bei fast klinischen Dosen haben kann. Bei Ratten und Hunden wurden in 28-tägigen Studien, unter guter Laborpraxis (GLP), die mit intravenösen Dosen durchgeführt wurden, keine derartigen Wirkungen festgestellt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lösungsmittel:

Mononatriumphosphat-Monohydrat
Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat
Konzentrierte Phosphorsäure (zur pH-Anpassung)
Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung wurde für 1,5 Stunden bei 25 °C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden, es sei denn, die Methode der Öffnung/Rekonstitution/Verdünnung schließt Risiken einer mikrobiellen Kontamination aus. Wenn es nicht sofort angewendet wird, liegen Zeit und Bedingungen der Aufbewahrung nach Anbruch in der Verantwortung des Anwenders.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Aufbewahrungsbedingungen erforderlich.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Das Pulver wird in einer Durchstechflasche aus Typ-I-Glas geliefert, die mit einem latexfreien Brombutylgummistopfen und einer Aluminiumversiegelung verschlossen ist und 110 mg Artesunat enthält.

Das Lösungsmittel wird in einer Durchstechflasche aus Typ-I-Glas geliefert, die mit einem latexfreien Brombutylgummistopfen und einer Aluminiumversiegelung verschlossen ist und 12 ml sterilen 0,3 M Natriumphosphatpuffer zur Rekonstitution enthält.

Jede Packung enthält 2 oder 4 Durchstechflaschen mit Artesunatpulver und 2 oder 4 Durchstechflaschen mit Natriumphosphatpufferlösungsmittel.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Hinweise zur Rekonstitution

11 ml des mitgelieferten 0,3 M Natriumphosphatpuffers mit einer Nadel und einer Spritze aufziehen und diese in die Durchstechflasche mit dem Amivas Artesunate-Pulver zur Injektion (die Endkonzentration von Artesunat beträgt 10 mg/ml nach Rekonstitution) injizieren. 5 bis 6 Minuten lang vorsichtig schwenken (nicht schütteln), bis das Pulver vollständig gelöst ist und keine sichtbaren Partikel mehr vorhanden sind.

Gebrauchs- und Entsorgungsanweisungen

Die Lösung in der Durchstechflasche visuell prüfen, um sicherzustellen, dass keine sichtbaren Partikel zurückbleiben und die Lösung nicht verfärbt ist. Nicht anwenden, wenn die Lösung verfärbt ist oder Partikel enthält.

Die rekonstituierte Lösung intravenös als langsamen Bolus über 1–2 Minuten injizieren. Nicht als intravenöse Dauerinfusion anwenden.

Durchstechflasche und nicht verwendetes Arzneimittel nach der Anwendung entsorgen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. ZULASSUNGSINHABER

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ERSTZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Rote Liste Service GmbH

www.fachinfo.de

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt

