



Dectova 10 mg/ml Infusionslösung

▼ 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

Dectova 10 mg/ml Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml der Lösung enthält 10 mg Zanamivir (als Hydrat).

Jede Durchstechflasche enthält 200 mg Zanamivir (als Hydrat) in 20 ml.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jede Durchstechflasche enthält 3,08 mmol (70,8 mg) Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Infusionslösung

Eine klare, farblose Infusionslösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Dectova ist indiziert zur Behandlung der komplizierten und potentiell lebensbedrohlichen Infektion mit Influenza A- oder B-Virus bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen (ab einem Alter von 6 Monaten), wenn:

- bekannt ist oder vermutet wird, dass das Influenza-Virus des Patienten resistent gegen Anti-Influenza-Arzneimittel außer Zanamivir ist, und/oder
- andere antivirale Arzneimittel zur Behandlung der Influenza, einschließlich Zanamivir zur Inhalation, für den individuellen Patienten nicht geeignet sind.

Dectova sollte gemäß offiziellen Empfehlungen angewendet werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Behandlung mit Dectova sollte so früh wie möglich, in der Regel innerhalb von 6 Tagen nach Einsetzen von Influenza-Symptomen begonnen werden (siehe Abschnitt 5.1).

Erwachsene

Die empfohlene Dosis beträgt 2-mal täglich 600 mg über einen Zeitraum von 5 bis 10 Tagen als intravenöse Infusion angewendet.

Kinder und Jugendliche

Jugendliche, Kinder und Säuglinge sollten eine gewichtsabhängige Dosierung über einen Zeitraum von 5 bis 10 Tagen erhalten (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Gewichts- und altersabhängige Dosierung für Säuglinge, Kinder und Jugendliche mit normaler Nierenfunktion

Altersbereich	Gewichtsabhängige Dosierung
6 Monate bis unter 6 Jahre	14 mg/kg 2-mal täglich
6 Jahre bis unter 18 Jahre	12 mg/kg 2-mal täglich bis zu einer Maximaldosis von 600 mg 2-mal täglich

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Dectova bei Kindern im Alter von unter 6 Monaten ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Ältere Menschen

Eine altersbasierte Dosisanpassung ist nicht notwendig.

Nierenfunktionseinschränkung

Erwachsene, Kinder und Jugendliche (ab einem Alter von 6 Jahren mit einem Körpergewicht von 50 kg oder darüber) mit einer Kreatinin-Clearance (CL_{Cr}) oder Clearance durch kontinuierliche Nierenersatztherapie (CL_{CRRT}) < 80 ml/min sollten eine initiale 600 mg-Dosis erhalten, gefolgt von einer 2-mal täglichen Erhaltungsdosis entsprechend ihrer Nierenfunktion (siehe Tabelle 2).

Kinder und Jugendliche (im Alter von 6 Jahren bis unter 18 Jahren, mit einem Körpergewicht von weniger als 50 kg) und Säuglinge und Kinder (im Alter von 6 Monaten bis unter 6 Jahren) mit einer Kreatinin-Clearance (CL_{Cr}) oder Clearance durch kontinuierliche Nierenersatztherapie (CL_{CRRT}) < 80 ml/min sollten eine Initialdosis erhalten, gefolgt von einer geeigneten 2-mal täglichen Erhaltungsdosis gemäß den Angaben in den Tabellen 3, 4 und 5 auf Seite 2.

Bei Patienten unter intermittierender Hämodialyse oder intermittierender Peritonealdialyse sollte die Dosis nach Abschluss der Dialysesitzung angewendet werden.

Bei Patienten, die eine kontinuierliche Nierenersatztherapie erhalten, sollte die Auswahl der Dosis entsprechend der geeigneten CRRT-Clearance (CL_{CRRT} in ml/min) erfolgen.

Leberfunktionseinschränkung

Eine Dosisanpassung ist nicht notwendig (siehe Abschnitt 5.2).

Art der Anwendung

Intravenöse Anwendung

Dectova wird als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 30 Minuten angewendet.

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

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Nierenfunktionseinschränkung

Zanamivir wird über die Nieren ausgeschieden. Deshalb muss bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion die Dectova-Dosis bei intravenöser Anwendung reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2). Bei allen Patienten muss vor und regelmäßig während der Behandlung die Nierenfunktion untersucht werden.

Schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen

Anaphylaktische Reaktionen und schwerwiegende Hautreaktionen (einschließlich Erythema multiforme, toxisch epidermale Nekrolyse und Stevens-Johnson-Syndrom) wurden unter der Behandlung mit Zanamivir berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Bei Auftreten einer Überempfindlichkeitsreaktion während der Infusion von Dectova muss die Infusion sofort beendet und geeignete Maßnahmen ergriffen werden.

Neuropsychiatrische Ereignisse

Influenza kann mit einer Vielzahl an neurologischen Symptomen und Verhaltensauffälligkeiten einhergehen. Neuropsychiatrische Ereignisse, einschließlich Krampfanfälle, Delirium, Halluzinationen und abnormales Verhalten, wurden während der Anwendung von Zanamivir bei Patienten mit Grippe, insbesondere bei Kindern und Jugendlichen, berichtet. Daher sollten die Patienten im Hinblick auf Verhaltensänderungen engmaschig überwacht und der Nutzen und die Risiken einer Weiterführung der Behandlung für jeden Patienten sorgfältig abgewogen werden (siehe Abschnitt 4.8).

Tabelle 2: Initial- und Erhaltungsdosierung für Erwachsene, Kinder und Jugendliche (ab einem Alter von 6 Jahren mit einem Körpergewicht von 50 kg oder darüber) mit Nierenfunktionseinschränkung

CL _{Cr} oder CL _{CRRT} (ml/min oder ml/min/1,73 m ²)*	Initialdosis	Erhaltungsdosis	Zeitplan für die Erhaltungsdosis
50 bis < 80	600 mg	400 mg 2-mal täglich	Beginn der Erhaltungsdosierung 12 Stunden nach der Initialdosis
30 bis < 50	600 mg	250 mg 2-mal täglich	
15 bis < 30	600 mg	150 mg 2-mal täglich	Beginn der Erhaltungsdosierung 24 Stunden nach der Initialdosis
< 15	600 mg	60 mg 2-mal täglich	Beginn der Erhaltungsdosierung 48 Stunden nach der Initialdosis

* CL_{Cr}- oder CL_{CRRT}-Einheiten in ml/min für Jugendliche im Alter von 13 Jahren bis unter 18 Jahren, oder in ml/min/1,73 m² für Kinder im Alter von 6 Jahren bis unter 13 Jahren.

Dectova 10 mg/ml Infusionslösung



Tabelle 3: Initial- und Erhaltungsdosierung für Kinder und Jugendliche (im Alter von 6 Jahren bis unter 18 Jahren, mit einem Körpergewicht von weniger als 50 kg) mit Nierenfunktionseinschränkung

CLcr oder CL _{CRRT} (ml/min oder ml/min/1,73 m ²)*	Initialdosis	Erhaltungsdosis	Zeitplan für die Erhaltungsdosis
50 bis < 80	12 mg/kg	8 mg/kg 2-mal täglich	Beginn der 2-mal täglichen Erhaltungsdosierung 12 Stunden nach der Initialdosis
30 bis < 50	12 mg/kg	5 mg/kg 2-mal täglich	
15 bis < 30	12 mg/kg	3 mg/kg 2-mal täglich	Beginn der 2-mal täglichen Erhaltungsdosierung 24 Stunden nach der Initialdosis
< 15	12 mg/kg	1,2 mg/kg 2-mal täglich	Beginn der 2-mal täglichen Erhaltungsdosierung 48 Stunden nach der Initialdosis

* CL_{cr}- oder CL_{CRRT}-Einheiten in ml/min für Jugendliche im Alter von 13 Jahren bis unter 18 Jahren, oder in ml/min/1,73 m² für Kinder im Alter von 6 Jahren bis unter 13 Jahren.

Tabelle 4: Initial- und Erhaltungsdosierung für Säuglinge und Kinder (im Alter von 6 Monaten bis unter 6 Jahren, mit einem Körpergewicht von 42,8 kg oder darüber) mit Nierenfunktionseinschränkung

CLcr oder CL _{CRRT} (ml/min/1,73 m ²)	Initialdosis	Erhaltungsdosis	Zeitplan für die Erhaltungsdosis
50 bis < 80	600 mg	400 mg 2-mal täglich	Beginn der 2-mal täglichen Erhaltungsdosierung 12 Stunden nach der Initialdosis
30 bis < 50	600 mg	250 mg 2-mal täglich	
15 bis < 30	600 mg	150 mg 2-mal täglich	Beginn der 2-mal täglichen Erhaltungsdosierung 24 Stunden nach der Initialdosis
< 15	600 mg	60 mg 2-mal täglich	Beginn der 2-mal täglichen Erhaltungsdosierung 48 Stunden nach der Initialdosis

Tabelle 5: Initial- und Erhaltungsdosierung für Säuglinge und Kinder (im Alter von 6 Monaten bis unter 6 Jahren, mit einem Körpergewicht von weniger als 42,8 kg) mit Nierenfunktionseinschränkung

CLcr oder CL _{CRRT} (ml/min/1,73 m ²)	Initialdosis	Erhaltungsdosis	Zeitplan für die Erhaltungsdosis
50 bis < 80	14 mg/kg	9,3 mg/kg 2-mal täglich	Beginn der 2-mal täglichen Erhaltungsdosierung 12 Stunden nach der Initialdosis
30 bis < 50	14 mg/kg	5,8 mg/kg 2-mal täglich	
15 bis < 30	14 mg/kg	3,5 mg/kg 2-mal täglich	Beginn der 2-mal täglichen Erhaltungsdosierung 24 Stunden nach der Initialdosis
< 15	14 mg/kg	1,4 mg/kg 2-mal täglich	Beginn der 2-mal täglichen Erhaltungsdosierung 48 Stunden nach der Initialdosis

Resistenzen bei immundefizienten Patienten

Unter der Behandlung auftretende Resistenzen sind bei Zanamivir selten (siehe Abschnitt 5.1). Bei immundefizienten Patienten ist die Selektion von resistenten Influenza-Viren nach einer Behandlung mit antiviralen Arzneimitteln, einschließlich der Behandlung mit Dectova, wahrscheinlicher. Daher ist es wichtig, das Auftreten von Resistenzen zu überwachen und gegebenenfalls den Wechsel auf alternative Therapien in Erwägung zu ziehen.

Beschränkungen der klinischen Daten

Die Wirksamkeit von Dectova zur Behandlung der komplizierten Influenza A- oder B-

Virusinfektion bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 6 Monaten wurde von Folgendem abgeleitet:

- der *In vitro*-Aktivität von Zanamivir,
- der klinischen und virologischen Aktivität von Zanamivir im Vergleich zu Placebo in einer humanen Expositionsstudie mit Influenza,
- den Zanamivir-Spiegeln in der Flüssigkeit der broncho-epithelialen Schleimhaut sowie den Serumspiegeln von Zanamivir aus einer Studie mit bronchoalveolärer Lavage,
- den Zanamivir-Spiegeln im Serum von Patienten mit kompliziertem Influenzaverlauf (siehe Abschnitt 5.1).

Risiko von bakteriellen Infektionen

Es wurde nicht gezeigt, dass Dectova das Risiko von bakteriellen Komplikationen im Zusammenhang mit einer Influenza-Infektion reduziert.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält 70,8 mg Natrium pro Durchstechflasche, was 3,54 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Aufnahme von 2 g Natrium entspricht.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Basierend auf dem bekannten Eliminationsweg von Zanamivir ist das Potential für Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln gering.

Zanamivir ist in klinisch relevanten Konzentrationen weder ein Substrat, Inhibitor oder Induktor von Cytochrom P450-Isoenzymen noch ein Substrat oder Inhibitor von renalen und hepatischen Transportern (siehe Abschnitt 5.2).

In einer klinischen Studie ergab sich kein Hinweis auf eine Wechselwirkung mit oral angewendetem Oseltamivir.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Zanamivir bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Reproduktionsstudien an Ratten und Kaninchen zeigten, dass ein Plazentatransfer stattfindet; ein Hinweis auf Teratogenität ergab sich nicht. Ergebnisse aus einer peri- und postnatalen Studie an Ratten zeigten keine klinisch bedeutsamen Beeinträchtigungen bei der Entwicklung der Nachkommen. Zu einem Plazentatransfer beim Menschen liegen jedoch keine Informationen vor.

Aufgrund der begrenzten Erfahrungen sollte eine Anwendung von Dectova während der Schwangerschaft nur erwogen werden, wenn der potentielle Nutzen für die Patientin die möglichen Risiken für den Fötus überwiegt.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Zanamivir in die menschliche Muttermilch übergeht. Bei Ratten wurde gezeigt, dass Zanamivir in geringen Mengen in die Milch übergeht.

Aufgrund der begrenzten Erfahrungen sollte eine Anwendung von Zanamivir bei stillenden Müttern nur erwogen werden, wenn der potentielle Nutzen für die Mutter die möglichen Risiken für das Kind überwiegt.

Fertilität

Tierexperimentelle Studien ergaben keine klinisch bedeutsamen Wirkungen von Zanamivir auf die männliche oder weibliche Fertilität.



Dectova 10 mg/ml Infusionslösung

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

Dectova hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Nebenwirkungsprofils

Das Nebenwirkungsprofil von Dectova basiert hauptsächlich auf Daten aus einer einzelnen Phase-II- und einer einzelnen Phase-III-Studie, unterstützt von Phase-I-Studien, einem Arzneimittel-Härtefall (Compassionate-Use)-Programm und Nebenwirkungen, die für Zanamivir zur Inhalation berichtet wurden. Die Häufigkeit der Nebenwirkungen basiert auf der Anzahl der Berichte in der erwachsenen Population, die in den Phase-II- und Phase-III-Studien 2-mal täglich 600 mg Zanamivir intravenös erhielt. Die Nebenwirkungen sind nach MedDRA-Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen, die möglicherweise oder wahrscheinlich im Zusammenhang mit Dectova stehen, sind erhöhte Alaninaminotransferase (2%), erhöhte Aspartataminotransferase (1%), hepatozelluläre Schädigung (1%), Diarrhoe (1%) und Hautausschlag (1%). Die wichtigste schwerwiegende Nebenwirkung war die hepatozelluläre Schädigung, die bei zwei Patienten beobachtet wurde (< 1%).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Häufigkeit der Nebenwirkungen wird entsprechend der folgenden Konvention definiert: sehr häufig (≥ 1/100 bis < 1/10); häufig (≥ 1/100 bis < 1/1.000); gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100); selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000); sehr selten (< 1/10.000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle

Kinder und Jugendliche

Das Nebenwirkungsprofil bei Kindern und Jugendlichen basiert auf Daten aus einer Phase-II-Studie mit 71 Patienten im Alter von 6 Monaten bis unter 18 Jahren. Insgesamt war das Sicherheitsprofil bei Kindern und Jugendlichen vergleichbar mit dem, das in den klinischen Studien bei Erwachsenen beobachtet wurde.

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 nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>

Systemorganklasse	Nebenwirkungen	Häufigkeit
Erkrankungen des Immunsystems	oropharyngeales Ödem faziales Ödem anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen	nicht bekannt
Psychiatrische Erkrankungen	abnormales Verhalten Halluzinationen Delirium	nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems	Krampfanfälle Bewusstseinseintrübung	nicht bekannt
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhoe	häufig
Leber- und Gallenerkrankungen	erhöhte Alaninaminotransferase- (ALT) und/oder Aspartataminotransferase- (AST) Werte hepatozelluläre Schädigung	häufig
	erhöhte alkalische Phosphatase	gelegentlich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hautausschlag	häufig
	Urtikaria	gelegentlich
	Erythema multiforme Stevens-Johnson-Syndrom toxisch epidermale Nekrolyse	nicht bekannt

4.9 Überdosierung

Es gibt nur begrenzte Erfahrungen mit Überdosierung nach Anwendung von Dectova. Es gibt kein spezifisches Antidot zur Behandlung einer Überdosierung mit diesem Arzneimittel. Die Behandlung einer Überdosierung sollte aus allgemeinen unterstützenden Maßnahmen bestehen, einschließlich Überwachung der Vitalzeichen und Beobachtung des klinischen Zustands des Patienten. Zanamivir wird durch renale Exkretion ausgeschieden; daher kann eine Entfernung durch Hämodialyse erwartet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung, Neuraminidasehemmer
ATC-Code: J05AH01

Wirkmechanismus

Zanamivir ist ein Inhibitor der Neuraminidase des Influenza-Virus, einem Enzym, das Viruspartikel aus der Plasmamembran von infizierten Zellen freisetzt und die Virusausbreitung im Respirationstrakt fördert.

In vitro-Aktivität

Neuraminidase-Hemmung erfolgte bei sehr niedrigen Zanamivir-Konzentrationen *in vitro*, mit medianen (IC₅₀) Hemmwerten von 0,33 nM bis 5,77 nM gegen Influenza A- bzw. -B-Stämme.

Resistenzen

Resistenzselektion während der Behandlung mit Zanamivir ist selten. Eine verminderte Empfindlichkeit gegenüber Zanamivir ist mit Mutationen assoziiert, die zu Aminosäureveränderungen in der viralen Neuraminidase, dem viralen Hämagglutinin oder beiden führen. Folgende Neuraminidase-Substitutionen, die zu einer verminderten Empfindlichkeit gegenüber Zanamivir führen, sind während der Behandlung mit Zanamivir bei humanen Viren und solchen mit zoonotischem Potential aufgetreten: E119D, E119G, I223R, R368G, G370D, N434S (A/H1N1); N294S, T325I (A/H3N2); R150K (B); R292K (A/H7N9). Die Neuraminidase-Substitution Q136K (A/H1N1 und A/H3N2) führt zu einer hochgradigen Resistenz gegenüber Zanamivir, wird jedoch während der Anpassung an die Zellkultur selektiert und nicht während der Behandlung.

Die klinische Bedeutung einer verminderten Empfindlichkeit dieser Viren ist unbekannt und die Auswirkungen spezifischer Substitutionen auf die Empfindlichkeit des Virus gegenüber Zanamivir können vom Virusstamm abhängig sein.

Die klinische Bedeutung einer verminderten Empfindlichkeit dieser Viren ist unbekannt und die Auswirkungen spezifischer Substitutionen auf die Empfindlichkeit des Virus gegenüber Zanamivir können vom Virusstamm abhängig sein.

Kreuzresistenzen

Eine Kreuzresistenz zwischen Zanamivir und Oseltamivir oder Peramivir wurde in Neuraminidasehemmtests beobachtet. Einige Neuraminidase-Aminosäuresubstitutionen, die während einer Behandlung mit Oseltamivir oder Peramivir auftreten, führen zu einer verminderten Empfindlichkeit gegenüber Zanamivir. Die klinische Bedeutung der Substitutionen, die mit einer verminderten Empfindlichkeit gegenüber Zanamivir und anderen Neuraminidasehemmern einhergehen, ist variabel und kann vom Virusstamm abhängig sein.

Die H275Y-Substitution ist die häufigste Neuraminidase-Resistenzsubstitution und ist mit einer verminderten Empfindlichkeit gegenüber Peramivir und Oseltamivir assoziiert. Diese Substitution hat keinen Einfluss auf Zanamivir; daher behalten Viren mit der H275Y-Substitution die volle Empfindlichkeit gegenüber Zanamivir.

Klinische Wirksamkeit

Expositionsstudie am Menschen

Eine doppelblinde, randomisierte Studie wurde bei gesunden männlichen Freiwilligen durchgeführt, um die prophylaktische antivirale Aktivität und Wirksamkeit einer wiederholten intravenös angewendeten Dosis von Zanamivir 600 mg alle 12 Stunden

den im Vergleich zu Placebo im Hinblick auf eine Infektion durch Inokulation mit dem Influenza A/Texas/91 (H1N1)-Virus zu untersuchen. Zanamivir hatte einen signifikanten prophylaktischen Effekt gegen die experimentelle Exposition mit dem Influenza A-Virus. Dies zeigte sich sowohl durch die niedrige Infektionsrate (14 % vs. 100 % positive Serologie in der Placebogruppe, $p < 0,005$) und die Isolierung des Virus mit Hilfe einer Virenkultur (0 % vs. 100 % in der Placebogruppe, $p < 0,005$) als auch durch die Reduktion von Fieber (14 % vs. 88 % in der Placebogruppe, $p < 0,05$), von Erkrankungen des oberen Respirationstrakts (0 % vs. 100 % in der Placebogruppe, $p < 0,005$) und beim Gesamtsymptom-Score (1 vs. 44 medianer Score in der Placebogruppe, $p < 0,001$).

Studie zur bronchoalveolären Lavage

Eine offene Phase-I-Studie wurde durchgeführt, um die Pharmakokinetik im Serum und im unteren Respirationstrakt anhand der bronchoalveolären Lavage-Flüssigkeit nach intravenöser und inhalativer Anwendung von Zanamivir bei gesunden erwachsenen Probanden zu untersuchen. Die intravenös angewendete 600 mg-Dosis reichte am besten an die Konzentrationen in der epithelialen Schleimhautflüssigkeit heran, die mit der zugelassenen 10 mg-Dosis Zanamivir Pulver zur Inhalation erreicht wurden, deren Wirksamkeit in großen klinischen Studien bei unkompliziert verlaufender Influenza nachgewiesen wurde.

Phase-III-Studie bei Patienten mit kompliziert verlaufender Influenza

Eine doppelblinde Phase-III-Studie wurde durchgeführt, um die Wirksamkeit, antivirale Aktivität und Sicherheit von 600 mg Zanamivir 2-mal täglich intravenös angewendet im Vergleich zu 75 mg Oseltamivir 2-mal täglich eingenommen bzw. 300 mg Zanamivir 2-mal täglich intravenös angewendet bei hospitalisierten Patienten (im Alter von über 16 Jahren) mit Influenza zu untersuchen. Das mittlere Patientenalter betrug 57 Jahre. 35 % (218/615) der Patienten waren 65 Jahre und älter. Von denen waren 17 % ($n = 103$) 65 bis unter 75 Jahre alt, 14 % ($n = 84$) waren 75 bis unter 85 Jahre alt und 5 % ($n = 31$) waren 85 Jahre und älter. Die Patienten wurden bei der Randomisierung basierend auf der Zeit vom Einsetzen der Symptome bis zur Behandlungseinleitung stratifiziert (bis 4 Tage und 5 bis 6 Tage). Geeignete Patienten durften nicht länger als 3 Tage zuvor eine antivirale Behandlung erhalten haben. Der initiale Behandlungszyklus von 5 Tagen konnte um bis zu 5 zusätzliche Tage verlängert werden, wenn die klinischen Symptome oder Patientencharakteristika eine weitere Behandlung rechtfertigten. Der primäre Endpunkt war die Zeit bis zum klinischen Ansprechen (time to clinical response, TTCR); das klinische Ansprechen war definiert als eine Kombination aus Vitalzeichenstabilisierung (Temperatur, Sauerstoffsättigung, respiratorischer Status, Herzfrequenz und systolischer Blutdruck) oder die Entlassung aus dem Krankenhaus. Die Primäranalyse wurde anhand der Influenza-positiven Population (IPP) durchgeführt, welche aus 488 Patienten bestand. Die Studie erreichte ihr vorab vorgegebenes primäres Ziel nicht, die Überlegenheit von 600 mg Zanamivir im Hinblick auf TTCR gegenüber eingenom-

menem Oseltamivir oder 300 mg Zanamivir nachzuweisen. Es gab keine signifikanten Unterschiede in der TTCR zwischen den Behandlungsvergleichen in der Gesamt-IPP oder in zwei zuvor spezifizierten Subgruppen (siehe Tabelle 6).

Dieses Arzneimittel wurde unter „Außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen.

Das bedeutet, dass es aus wissenschaftlichen Gründen nicht möglich war, vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel zu erhalten.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird alle neuen Informationen, die verfügbar werden, jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Dectova eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung und Prävention von Influenza gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Zanamivir im Serum nach intravenöser Anwendung wurde bei gesunden Freiwilligen untersucht, die einzelne ansteigende Dosen von 1 bis 1200 mg und wiederholte Dosen von 2-mal täglich 600 mg über einen Zeitraum von 5 Tagen erhielten. Außerdem erhielten hospitalisierte Patienten mit Influenza 2-mal täglich 300 mg oder 600 mg über einen Zeitraum von 5 bis 10 Tagen.

Bezüglich C_{max} und AUC von Zanamivir wurde Dosisproportionalität beobachtet, und nach wiederholten intravenösen Dosen von bis zu 600 mg ließ sich keine Akkumulation von Zanamivir im Serum erkennen.

Verteilung

Die Bindung von Zanamivir an Plasmaproteine ist sehr gering (weniger als 10 %). Das Verteilungsvolumen von Zanamivir beträgt bei Erwachsenen etwa 16 Liter, was in etwa dem Volumen des extrazellulären Wassers entspricht.

Nach 2-mal täglicher Anwendung von Zanamivir Infusionslösung betragen die Konzentrationen in der pulmonalen epithelialen Schleimhautflüssigkeit zum entsprechenden Zeitpunkt der Probenahme von 12 Stunden nach der Dosis 60–65 % der Serumkonzentrationen. Nach 2-mal täglicher Anwendung von 600 mg Zanamivir Infusionslösung lagen die medianen Zanamivir-Talspiegel in der epithelialen Schleimhautflüssigkeit zwischen 419 ng/ml und 584 ng/ml und betragen 47–66 % derjenigen in der initialen bronchoalveolären Probe nach Anwendung von Zanamivir Pulver zur Inhalation 10 mg 2-mal täglich.

Biotransformation

Es gibt keine Hinweise auf eine Metabolisierung von Zanamivir.

Elimination

Zanamivir wird unverändert im Urin durch glomeruläre Filtration ausgeschieden. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt bei Erwachsenen mit normaler Nierenfunktion ungefähr 2 bis 3 Stunden.

Tabelle 6: Statistische Vergleiche der TTCR zwischen der 600 mg Zanamivir-Gruppe und den beiden anderen Gruppen (IPP)

	Zanamivir Infusionslösung 300 mg	Zanamivir Infusionslösung 600 mg	Oseltamivir 75 mg
Influenza-positive Population, n	163	162	163
Mediane TTCR, Tage	5,87	5,14	5,63
Medianer Unterschied zwischen Behandlungen, Tage (95 % KI)	-0,73 (-1,79; 0,75)		-0,48 (-2,11; 0,97)
p-Wert basierend auf dem zweiseitigen Wilcoxon-Rangsummentest	0,25		0,39
Subgruppe Intensivpflege/ Mechanische Beatmung, n	68	54	68
Mediane TTCR, Tage	11,26	12,79	14,58
Medianer Unterschied zwischen Behandlungen, Tage (95 % KI)	1,53 (-4,29; 8,34)		-1,79 (-11,1; 6,92)
p-Wert basierend auf dem zweiseitigen Wilcoxon-Rangsummentest	0,87		0,51
Einsetzen der Symptome ≤ 4 Tage Subgruppe, n	127	131	121
Mediane TTCR, Tage	5,63	4,80	4,80
Medianer Unterschied zwischen Behandlungen, Tage (95 % KI)	-0,83 (-1,98; 0,56)		0,00 (-1,05; 0,97)
p-Wert basierend auf dem zweiseitigen Wilcoxon-Rangsummentest	0,09		0,82



Dectova 10 mg/ml Infusionslösung

Ältere Menschen

Die Pharmakokinetik bei älteren Menschen war mit der bei jungen erwachsenen Probanden vergleichbar. In der pharmakokinetischen Populationsanalyse wurde festgestellt, dass das Alter keinen signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Zanamivir hatte.

Kinder und Jugendliche

Nach 2-mal täglicher intravenöser Anwendung von 14 mg/kg bei Kindern im Alter von 6 Monaten bis unter 6 Jahren und von 12 mg/kg bei Kindern im Alter von 6 Jahren bis unter 18 Jahren war die Pharmakokinetik von Zanamivir vergleichbar mit der von Erwachsenen nach 2-mal täglicher intravenöser Gabe von 600 mg. Die Pharmakokinetik von Zanamivir bei Probanden im Alter von 6 Monaten bis unter 18 Jahren (angewendet als Standarddosis von 12 mg/kg, 14 mg/kg oder 600 mg entsprechend Alter und Körpergewicht) und bei erwachsenen Probanden (angewendete Standarddosis von 600 mg) war ähnlich (siehe Tabelle 7).

Nierenfunktionseinschränkung

Die Serumhalbwertszeit von Zanamivir steigt auf etwa 12–20 Stunden bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionseinschränkung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) an. Dectova wurde nicht bei Patienten mit terminaler Nierenerkrankung untersucht.

Es liegen begrenzte Daten zu einer Zanamivir-Exposition während gleichzeitiger kontinuierlicher Nierenersatztherapie vor und sehr begrenzte Daten zu Dialyse.

Leberfunktionseinschränkung

Da Zanamivir nicht metabolisiert wird, ist keine Auswirkung bei Einschränkung der Leberfunktion zu erwarten.

Ethnische Zugehörigkeit

Pharmakokinetische Studien bei gesunden Probanden in Thailand, China und Japan ergaben keine klinisch relevanten Unterschiede in der Pharmakokinetik von Zanamivir in diesen Populationen im Vergleich zu europäischstämmigen weißen Probanden.

Arzneimittelwechselwirkungen

In-vitro-Studien weisen darauf hin, dass Zanamivir kein Inhibitor oder Substrat des

Breast Cancer Resistant Protein (BCRP), P-Glycoprotein, Multidrug And Toxin Extrusion Protein 1 (MATE1), MATE2-K, Organic Anion Transporter 1 (OAT1), OAT3, Organic Anion Transporting Polypeptide 1B1 (OATP1B1), OATP1B3 und Organic Cation Transporter 2 (OCT2) ist. Zanamivir ist außerdem kein Inhibitor der Cytochrom P450 (CYP)-Enzyme CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 und 3A4.

Zanamivir ist kein Induktor für CYP1A2 und 2B6, und obwohl *in vitro* eine 50-fach höhere Induktion von CYP3A4 als die klinisch relevanten Konzentrationen beobachtet wurde, ist aufgrund physiologisch basierter pharmakokinetischer Modellierung keine Interaktion mit CYP3A4-Substraten zu erwarten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten, mit Ausnahme einer embryofetalen Entwicklungsstudie an Ratten (subkutane Verabreichung), keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. In der embryofetalen Studie an Ratten erhöhten sich die Inzidenzen verschiedener geringfügiger skelettaler und viszeraler Veränderungen, von denen sich die meisten aber innerhalb der historischen Kontrollrate des untersuchten Stammes bewegten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Dectova darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Dectova sollte nicht gleichzeitig mit anderen intravenösen Arzneimitteln angewendet werden oder in Lösungen zubereitet werden, die Glucose oder andere Elektrolyte enthalten (siehe Abschnitt 6.6).

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflaschen

5 Jahre.

Nach Verdünnung

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden. Falls es nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung bis zur Anwendung verantwortlich, die 24 Stunden bei 2°C bis 8°C nicht überschreiten sollte, es sei denn, die Verdünnung hat unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Bei diesem Arzneimittel sind keine besonderen Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung erforderlich.

Aufbewahrungsbedingungen des Arzneimittels nach Verdünnung, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

26 ml klare Durchstechflasche (Typ-I-Glas) mit Stopfen (beschichtetes Chlorobutylgummi), mit Versiegelung (Aluminium) und einem Schnappdeckel aus Plastik.

Packungsgröße: 1 Durchstechflasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

Zubereitung von Dectova

- Das Volumen von Dectova und das Gesamtvolumen der Infusion sind abhängig von Alter, Gewicht und Nierenfunktion des Patienten (siehe Abschnitt 4.2).
- Die Dosis kann wie geliefert infundiert werden oder in 9 mg/ml (0,9%iger) Natriumchlorid-Injektionslösung bis zu einer beliebigen Konzentration größer oder gleich 0,2 mg/ml verdünnt werden.
- Jede Durchstechflasche ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt; nach Bruch des Siegels muss der verbliebene Inhalt verworfen werden.

Tabelle 7: Pharmakokinetische Parameter bei pädiatrischen und erwachsenen Probanden

Altersgruppe	Dosis	n	C _{max} (µg/ml)		AUC _(0-∞) (µg*h/ml)		C _{min} (µg/ml)		t _{1/2} (h)	
			GM	% CV	GM	% CV	GM	Bereich	GM	% CV
6 Monate bis unter 1 Jahr	14 mg/kg	7	36,2	21	75,3	23	NA	NA	1,84	19
1 bis unter 2 Jahre	14 mg/kg	6	37,8	24	72,4	14	0,305	NA	2,49	118
2 bis unter 6 Jahre	14 mg/kg	12	41,5	23	80,3	38	0,277	0,133–0,984	1,60	34
6 bis unter 13 Jahre	12 mg/kg	16	44,2	47	107	41	0,564	0,111–2,31	2,57	55
13 bis unter 18 Jahre	600 mg	13	34,5	27	91,1	27	0,211	0,104–0,428	2,06	47
ab 18 Jahren	600 mg	67	32,8	34	82,9	36	0,82	0,1–11,4	2,39	31

% CV = Prozent Variationskoeffizient, GM = Geometrischer Mittelwert, NA = nicht verfügbar

Dectova 10 mg/ml Infusionslösung



Zubereitung der Infusion zur intravenösen Anwendung:

- Verwenden Sie aseptische Techniken während der gesamten Zubereitung der Dosis.
- Berechnen Sie die erforderliche Dosis und das Volumen von Dectova.
- Legen Sie das Volumen an 9 mg/ml (0,9%iger) Natriumchlorid-Injektionslösung fest, das für die Infusion verwendet werden soll.
- Entnehmen Sie mit Hilfe einer sterilen Nadel und Spritze das Volumen an 9 mg/ml (0,9%iger) Natriumchlorid-Injektionslösung, das dem berechneten Dectova-Volumen entspricht, aus dem Infusionsbeutel und werfen Sie dieses.
- Infusionsbeutel können einen weiteren Überschuss an 9 mg/ml (0,9%iger) Natriumchlorid-Injektionslösung enthalten – dieser kann, falls erforderlich, ebenfalls entfernt werden.
- Entnehmen Sie mit Hilfe einer sterilen Nadel und Spritze das Volumen an Dectova aus der (den) Durchstechflasche(n) und geben Sie dieses in den Infusionsbeutel.
- Verwerfen Sie den nicht verwendeten Inhalt der Durchstechflasche.
- Schwenken Sie den Infusionsbeutel sanft von Hand, um sicherzustellen, dass er gründlich durchmischt ist.
- Falls er gekühlt wurde, sollte der Infusionsbeutel vor der Anwendung aus dem Kühlschrank genommen und auf Raumtemperatur gebracht werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/18/1349/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
26. April 2019

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2019

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

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
80700 München
Service Tel.: 0800 1 22 33 55
Service Fax: 0800 1 22 33 66
E-Mail: produkt.info@gsk.com
<http://www.glaxosmithkline.de>

22593 + 22735 + 22792

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt