

1. NÁZOV LIEKU

Dectova 10 mg/ml infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý ml roztoku obsahuje 10 mg zanamiviru (vo forme hydrátu).

Každá injekčná liekovka obsahuje 200 mg zanamiviru (vo forme hydrátu) v 20 ml.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá injekčná liekovka obsahuje 3,08 mmol (70,8 mg) sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny roztok

Číry, bezfarebný infúzny roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Dectova je indikovaná dospelým a pediatrickým pacientom (vo veku ≥ 6 mesiacov) na liečbu komplikovanej a potenciálne život ohrozujúcej infekcie spôsobenej vírusom chrípky typu A alebo B, keď:

- je známe alebo existuje podozrenie, že pacientov vírus chrípky je rezistentný na iné lieky proti chrípke než je zanamivir a/alebo
- iné antivírusové lieky na liečbu chrípky vrátane inhalačne podávaného zanamiviru nie sú vhodné pre individuálneho pacienta.

Dectova sa má používať v súlade s oficiálnymi odporúčaniami.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Liečba Dectovou sa má začať čo najskôr a spravidla do 6 dní od vzniku príznakov chrípky (pozri časť 5.1).

Dospelí

Odporúčaná dávka je 600 mg dvakrát denne počas 5 až 10 dní, podávaná intravenóznou infúziou.

Pediatrická populácia

Dospievajúci, deti a dojčatá majú dostávať režim na základe dávkovacej schémy založenej na telesnej hmotnosti počas 5 až 10 dní (tabuľka 1).

Tabuľka 1: Dávkovacia schéma založená na telesnej hmotnosti pre dojčatá, deti a dospievajúcich s normálnou funkciou obličiek

| Vekové rozmedzie | Dávkovacia schéma založená na telesnej hmotnosti |
|-------------------------|---|
| 6 mesiacov až < 6 rokov | 14 mg/kg dvakrát denne |
| ≥ 6 rokov až < 18 rokov | 12 mg/kg dvakrát denne do maximálnej dávky 600 mg dvakrát denne |

Bezpečnosť a účinnosť Dectovy u detí mladších ako 6 mesiacov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Staršie osoby

Nie je potrebná žiadna úprava dávky na základe veku.

Porucha funkcie obličiek

Dospelí a deti (vo veku od 6 rokov s telesnou hmotnosťou 50 kg alebo vyššou) s klírensom kreatinínu (CL_{Cr}) alebo s klírensom pri kontinuálnej liečbe nahrádzajúcej funkciu obličky (continual renal replacement therapy, CL_{CRRT}) < 80 ml/min majú dostať úvodnú 600 mg dávku, po ktorej nasleduje podávanie udržiavacej dávky dvakrát denne podľa ich funkcie obličiek (tabuľka 2).

Tabuľka 2: Úvodná dávka a schéma podávania udržiavacej dávky pre dospelých a deti (vo veku od 6 rokov s telesnou hmotnosťou 50 kg alebo vyššou) s poruchou funkcie obličiek

| CL _{Cr} alebo CL _{CRRT} (ml/min alebo ml/min/1,73 m ²)* | Úvodná dávka | Udržiavacia dávka | Schéma podávania udržiavacej dávky |
|---|--------------|----------------------|---|
| 50 až < 80 | 600 mg | 400 mg dvakrát denne | Začnite podávať udržiavaciu dávku po 12 hodinách od úvodnej dávky |
| 30 až < 50 | 600 mg | 250 mg dvakrát denne | |
| 15 až < 30 | 600 mg | 150 mg dvakrát denne | Začnite podávať udržiavaciu dávku po 24 hodinách od úvodnej dávky |
| < 15 | 600 mg | 60 mg dvakrát denne | Začnite podávať udržiavaciu dávku po 48 hodinách od úvodnej dávky |

*Jednotky CL_{Cr} alebo CL_{CRRT} v ml/min pre dospievajúcich vo veku 13 rokov až menej ako 18 rokov, alebo v ml/min/1,73 m² pre deti vo veku 6 rokov až menej ako 13 rokov.

Deti a dospievajúci (vo veku 6 rokov až menej ako 18 rokov s telesnou hmotnosťou nižšou ako 50 kg) a dojčatá a deti (vo veku 6 mesiacov až menej ako 6 rokov) s klírensom kreatinínu (CL_{Cr}) alebo s klírensom pri kontinuálnej liečbe nahrádzajúcej funkciu obličky (CL_{CRRT}) < 80 ml/min majú dostať úvodnú dávku, po ktorej nasleduje podávanie vhodnej udržiavacej dávky dvakrát denne, ako je uvedené v tabuľkách 3, 4 a 5.

Tabuľka 3: Úvodná dávka a schéma podávania udržiavacej dávky pre deti a dospelých (vo veku 6 rokov až menej ako 18 rokov, s telesnou hmotnosťou nižšou ako 50 kg) s poruchou funkcie obličiek

| CL_{Cr} alebo CL_{CRRT} (ml/min alebo ml/min/1,73 m²)* | Úvodná dávka | Udržiavacia dávka | Schéma podávania udržiavacej dávky |
|--|-------------------------|----------------------------|--|
| 50 až < 80 | 12 mg/kg | 8 mg/kg dvakrát denne | Začnite podávať udržiavaciu dávku dvakrát denne po 12 hodinách od úvodnej dávky |
| 30 až < 50 | 12 mg/kg | 5 mg/kg dvakrát denne | |
| 15 až < 30 | 12 mg/kg | 3 mg/kg dvakrát denne | Začnite podávať udržiavaciu dávku dvakrát denne po 24 hodinách od úvodnej dávky |
| < 15 | 12 mg/kg | 1,2 mg/kg dvakrát denne | Začnite podávať udržiavaciu dávku dvakrát denne po 48 hodinách od úvodnej dávky |

*Jednotky CL_{Cr} alebo CL_{CRRT} v ml/min pre dospelých vo veku 13 rokov až menej ako 18 rokov, alebo v ml/min/1,73 m² pre deti vo veku 6 rokov až menej ako 13 rokov.

Tabuľka 4: Úvodná dávka a schéma podávania udržiavacej dávky pre dojčatá a deti (vo veku 6 mesiacov až menej ako 6 rokov, s telesnou hmotnosťou 42,8 kg alebo vyššou) s poruchou funkcie obličiek

| CL_{Cr} alebo CL_{CRRT} (ml/min/1,73 m²) | Úvodná dávka | Udržiavacia dávka | Schéma podávania udržiavacej dávky |
|--|-------------------------|--------------------------|--|
| 50 až < 80 | 600 mg | 400 mg dvakrát denne | Začnite podávať udržiavaciu dávku dvakrát denne po 12 hodinách od úvodnej dávky |
| 30 až < 50 | 600 mg | 250 mg dvakrát denne | |
| 15 až < 30 | 600 mg | 150 mg dvakrát denne | Začnite podávať udržiavaciu dávku dvakrát denne po 24 hodinách od úvodnej dávky |
| < 15 | 600 mg | 60 mg dvakrát denne | Začnite podávať udržiavaciu dávku dvakrát denne po 48 hodinách od úvodnej dávky |

Tabuľka 5: Úvodná dávka a schéma podávania udržiavacej dávky pre dojčatá a deti (vo veku 6 mesiacov až menej ako 6 rokov, s telesnou hmotnosťou nižšou ako 42,8 kg) s poruchou funkcie obličiek

| CL _{Cr} alebo CL _{CRRT} (ml/min/1,73 m ²) | Úvodná dávka | Udržiavacia dávka | Schéma podávania udržiavacej dávky |
|--|--------------|-------------------------|---|
| 50 až < 80 | 14 mg/kg | 9,3 mg/kg dvakrát denne | Začnite podávať udržiavaciu dávku dvakrát denne po 12 hodinách od úvodnej dávky |
| 30 až < 50 | 14 mg/kg | 5,8 mg/kg dvakrát denne | Začnite podávať udržiavaciu dávku dvakrát denne po 24 hodinách od úvodnej dávky |
| 15 až < 30 | 14 mg/kg | 3,5 mg/kg dvakrát denne | Začnite podávať udržiavaciu dávku dvakrát denne po 48 hodinách od úvodnej dávky |
| < 15 | 14 mg/kg | 1,4 mg/kg dvakrát denne | |

Pacientom, ktorí dostávajú intermitentnú hemodialýzu alebo intermitentnú peritoneálnu dialýzu, sa má dávka podať po skončení dialýzy.

U pacientov, ktorí dostávajú kontinuálnu liečbu nahrádzajúcu funkciu obličky, sa má dávka zvoliť pomocou vhodného CRRT klírensu (CL_{CRRT} v ml/min).

Porucha funkcie pečene

Nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

Spôsob podávania

Intravenózne použitie

Dectova sa podáva intravenóznou infúziou trvajúcou 30 minút.

Pokyny na riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Porucha funkcie obličiek

Zanamivir sa eliminuje vylučovaním obličkami, preto sa dávka Dectovy podávaná intravenózne musí znížiť u pacientov s poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.2). Funkcia obličiek sa u všetkých pacientov musí zhodnotiť pred začiatkom liečby a v pravidelných intervaloch počas liečby.

Závažné reakcie z precitlivosti

Počas liečby zanamivirom boli hlásené anafylaktické reakcie a závažné kožné reakcie (zahŕňajúce multiformný erytém, toxickú epidermálnu nekrolýzu a Stevensov-Johnsonov syndróm) (pozri časť 4.8). Ak sa počas podávania infúzie Dectovy vyskytne akákoľvek reakcia z precitlivosti, podávanie infúzie sa musí ihneď zastaviť a má sa začať vhodná liečba.

Neuropsychické nežiaduce udalosti

Chrípka môže súvisieť s rôznymi neurologickými a behaviorálnymi príznakmi. Počas podávania zanamiviru pacientom s chrípkou boli hlásené neuropsychické nežiaduce udalosti zahŕňajúce záchvaty kŕčov, delírium, halucinácie a nezvyčajné správanie, najmä u detí a dospievajúcich. Preto sa u pacientov majú prísne sledovať zmeny v správaní a u každého pacienta sa majú starostlivo zhodnotiť prínosy a riziká pokračujúcej liečby (pozri časť 4.8).

Rezistencia u pacientov s oslabeným imunitným systémom

Rezistencia vznikajúca počas liečby je pri zanamivire zriedkavá (pozri časť 5.3). U pacientov s oslabeným imunitným systémom je vyššia pravdepodobnosť selekcie rezistentných vírusov chrípkou po liečbe antivírusovými liekmi vrátane liečby Dectovou; preto je u nich dôležité sledovať rezistenciu a zvážiť prechod na alternatívnu liečbu, ak je to vhodné.

Obmedzenia klinických údajov

Účinnosť Dectovy v liečbe komplikovanej infekcie spôsobenej vírusom chrípkou typu A alebo B u dospelých a detí vo veku od 6 mesiacov bola vyvodená z:

- aktivity zanamiviru v pomienkach *in vitro*;
- klinickej a virologickej aktivity zanamiviru v porovnaní s placebom v štúdiu využívajúcej infikovanie dobrovoľníkov („challenge study“) vírusom chrípkou;
- hladín zanamiviru v tekutine pokrývajúcej epitel (epithelial lining fluid, ELF) priedušiek a z hladín zanamiviru v sére zistených v štúdiu využívajúcej bronchoalveolárnu laváž;
- hladín zanamiviru v sére zistených u pacientov s komplikovanou chrípkou (pozri časť 5.1).

Riziko vzniku bakteriálnych infekcií

Nepreukázalo sa, že Dectova znižuje riziko vzniku bakteriálnych komplikácií súvisiacich s chrípkovou infekciou.

Pomocné látky

Tento liek obsahuje 70,8 mg sodíka na injekčnú liekovku, čo zodpovedá 3,54 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Potenciál vzniku interakcií s inými liekmi je nízky, vychádzajúc zo známej cesty eliminácie zanamiviru.

Zanamivir v klinicky významných koncentráciách nie je substrátom, inhibítorom ani induktorom izoenzymov cytochrómu P450, ani nie je substrátom alebo inhibítorom renálnych a hepatálnych transportérov (pozri časť 5.2).

V klinickej štúdiu sa nepreukázala interakcia s perorálne podávaným oseltamivirom.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

K dispozícii sú obmedzené údaje o použití zanamiviru u gravidných žien. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3).

Reprodukčné štúdie vykonané na potkanoch a králikoch preukázali, že dochádza k prechodu zanamiviru placentou a nezistili žiadne známky teratogenity. Výsledky štúdie perinatálneho a postnatálneho vývinu vykonanej na potkanoch neukázali klinicky významné poruchy vývinu potomkov. K dispozícii však nie sú žiadne údaje o prechode placentou u ľudí.

Vzhľadom na obmedzené skúsenosti sa má použitie Dectovy v období gravidity zvážiť, iba ak možný prínos pre pacientku prevyšuje akékoľvek možné riziko pre plod.

Dojčenie

Nie je známe, či sa zanamivir vylučuje do ľudského mlieka. U potkanov sa preukázalo, že zanamivir sa v malom množstve vylučuje do mlieka.

Vzhľadom na obmedzené skúsenosti sa má použitie zanamiviru u dojčiacich matiek zvážiť, iba ak možný prínos pre matku prevyšuje akékoľvek možné riziko pre dieťa.

Fertilita

Štúdie na zvieratách nepreukázali žiadne klinicky významné účinky zanamiviru na samčiu alebo samičiu fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Dectova nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Bezpečnostný profil Dectovy je založený hlavne na údajoch z jednej štúdie fázy II a z jednej štúdie fázy III, s podporou údajov zo štúdií fázy I, z programu „compassionate use“ (program na použitie neregistrovaného lieku v nevyhnutých prípadoch) a údajov o nežiaducich reakciách na liek hlásených pri inhalačne podávanom zanamivire. Frekvencia nežiaducich reakcií je založená na počte hlásení v populácii dospelých, ktorým bol zanamivir podávaný intravenózne v dávke 600 mg dvakrát denne v štúdiu fázy II a v štúdiu fázy III. Nežiaduce reakcie sú uvedené podľa triedy orgánových systémov MedDRA.

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami, o ktorých sa usúdilo, že možno alebo pravdepodobne súvisia s liečbou Dectovou, sú zvýšená hladina alanínaminotransferázy (2 %), zvýšená hladina aspartátaminotransferázy (1 %), hepatocelulárne poškodenie (1 %), hnačka (1 %) a vyrážka (1 %). Najzávažnejšou nežiaducou reakciou bolo hepatocelulárne poškodenie, ktoré bolo pozorované u dvoch pacientov (1 %).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Frekvencia nežiaducich reakcií je definovaná pomocou nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$) a neznáme (z dostupných údajov).

| Trieda orgánových systémov | Nežiaduce reakcie | Frekvencia |
|-------------------------------------|---|-------------------|
| Poruchy imunitného systému | orofaryngálny edém opuch tváre anafylaktické/anafylaktoidné reakcie | neznáme |
| Psychické poruchy | nezvyčajné správanie halucinácie delírium | neznáme |
| Poruchy nervového systému | kŕče znížená úroveň vedomia | neznáme |
| Poruchy gastrointestinálneho traktu | hnačka | časté |
| Poruchy pečene a žlčových ciest | zvýšená hladina alanínaminotransferázy (ALT) a/alebo zvýšená hladina aspartátaminotransferázy (AST) hepatocelulárne poškodenie | časté |
| | zvýšená hladina alkalickej fosfatázy | menej časté |
| Poruchy kože a podkožného tkaniva | vyrážka | časté |
| | urtikária | menej časté |
| | multiformný erytém Stevensov-Johnsonov syndróm toxická epidermálna nekrolýza | neznáme |

Pediatrická populácia

Profil nežiaducich reakcií v pediatrickej populácii je založený na 71 pacientoch vo veku ≥ 6 mesiacov až < 18 rokov zo štúdie fázy II. Bezpečnostný profil u pediatrických pacientov bol celkovo podobný bezpečnostnému profilu pozorovanému u dospelých v klinických štúdiách.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná ul. 11, SK-825 08 Bratislava 26, Tel: + 421 2 507 01 206, Fax: + 421 2 507 01 237, e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk. Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Lieky/Bezpečnosť liečiv. Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>.

4.9 Predávkovanie

Existujú obmedzené skúsenosti s predávkovaním počas podávania Dectovy. K dispozícii nie je špecifické antidotum na liečbu predávkovania týmto liekom. Liečba predávkovania má pozostávať zo všeobecných podporných opatrení vrátane monitorovania vitálnych funkcií a sledovania klinického stavu pacienta. Zanamivir sa vylučuje renálnou exkréciou a predpokladá sa, že sa dá odstrániť hemodialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antivirotiká na systémové použitie, inhibítory neuraminidázy
ATC kód: J05AH01

Mechanizmus účinku

Zanamivir je inhibítor neuraminidázy vírusu chrípky, enzýmu, ktorý uvoľňuje vírusové častice z plazmatickej membrány infikovaných buniek a podporuje šírenie vírusu v dýchacích cestách.

Aktivita v podmienkach *in vitro*

V podmienkach *in vitro* došlo k inhibícii neuraminidázy pri veľmi nízkych koncentráciách zanamiviru, pričom medián inhibičných (IC_{50}) hodnôt bol 0,33 nmol/l až 5,77 nmol/l proti kmeňom vírusu chrípky typu A a B v uvedenom poradí.

Rezistencia

Selekcia rezistencie počas liečby zanamivirom je zriedkavá. Znížená citlivosť na zanamivir je spájaná s mutáciami, ktoré spôsobujú zmeny aminokyselín vo vírusovej neuraminidáze alebo vo vírusovom hemaglutiníne alebo v oboch. V ľudských vírusoch a vo vírusoch so zoonotickým potenciálom sa počas liečby zanamivirom objavili substitúcie v neuraminidáze, ktoré spôsobili zníženú citlivosť na zanamivir: E119D, E119G, I223R, R368G, G370D, N434S (A/H1N1); N294S, T325I (A/H3N2); R150K (B); R292K (A/H7N9). Substitúcia v neuraminidáze Q136K (A/H1N1 a A/H3N2) spôsobuje vysoko-úrovňovú rezistenciu na zanamivir, ale bola vyselektovaná počas adaptácie na bunkovú kultúru a nie počas liečby.

Klinický dosah zníženej citlivosti týchto vírusov nie je známy a vplyv špecifických substitúcií na citlivosť vírusu na zanamivir môže závisieť od kmeňov vírusu.

Skrížená rezistencia

V neuraminidázovom inhibičnom teste bola pozorovaná skrížená rezistencia medzi zanamivirom a oseltamivirom alebo peramivirom. Niekoľko substitúcií aminokyselín v neuraminidáze, ktoré vznikajú počas liečby oseltamivirom alebo peramivirom, má za následok zníženú citlivosť na zanamivir. Klinický dosah substitúcií súvisiacich so zníženou citlivosťou na zanamivir a na iné inhibítory neuraminidázy je rôzny a môže závisieť od kmeňov vírusov.

Substitúcia H275Y je najčastejšou substitúciou v neuraminidáze súvisiacou s rezistenciou a spája sa so zníženou citlivosťou na peramivir a oseltamivir. Táto substitúcia nemá žiadny vplyv na zanamivir; preto si vírusy so substitúciou H275Y zachovávajú úplnú citlivosť na zanamivir.

Klinická účinnosť

Štúdia využívajúca infekciu dobrovoľníkov („challenge study“)

Uskutočnila sa dvojito zaslepená, randomizovaná štúdia skúmajúca profylaktickú protivírusovú aktivitu a účinnosť zanamiviru, podávaného intravenózne v opakovanej 600 mg dávke každých 12 hodín, v porovnaní s placebom proti infekcii u zdravých dobrovoľníkov mužského pohlavia, ktorí boli naočkovaní vírusom chrípky A/Texas/91 (H1N1). Zanamivir mal významný profylaktický účinok po experimentálnom infikovaní vírusom chrípky A, čo sa preukázalo na základe nízkeho výskytu infekcie (14 % oproti 100 % v skupine s placebom v zmysle pozitívnych výsledkov sérologického testovania, $p < 0,005$), izolácie vírusu na vírusových kultúrach (0 % oproti 100 % v skupine s placebom, $p < 0,005$), ako aj na základe nižšieho výskytu horúčky (14 % oproti 88 % v skupine s placebom, $p < 0,05$), ochorenia horných dýchacích ciest (0 % oproti 100 % v skupine s placebom, $p < 0,005$) a celkového skóre príznakov (medián skóre 1 bod oproti 44 bodom v skupine s placebom, $p < 0,001$).

Štúdia využívajúca bronchoalveolárnu laváž

Uskutočnila sa otvorená štúdia fázy I hodnotiaca farmakokinetiku zanamiviru v sére a v dolných dýchacích cestách po jeho intravenóznom a inhalačnom podávaní zdravým dospelým osobám, a to s využitím tekutiny získanej bronchoalveolárnou lavážou. Po 600 mg dávke podávanej intravenózne sa koncentrácie zanamiviru v tekutine pokrývajúcej epitel najviac približovali koncentráciám dosiahnutým po podávaní schválenej 10 mg dávky zanamiviru vo forme inhalačného prášku, pri ktorej sa preukázala účinnosť vo veľkých klinických štúdiách zameraných na liečbu nekomplikovanej chrípky.

Štúdia fázy III u pacientov s komplikovanou chrípkou

Uskutočnila sa dvojito zaslepená štúdia fázy III hodnotiaca účinnosť, protivírusovú aktivitu a bezpečnosť zanamiviru podávaného intravenózne v dávke 600 mg dvakrát denne v porovnaní s oseltamivirom podávaným perorálne v dávke 75 mg dvakrát denne a so zanamivirom podávaným intravenózne v dávke 300 mg dvakrát denne u hospitalizovaných pacientov (vo veku > 16 rokov) s chrípkou. Medián veku pacientov bol 57 rokov a 35 % (218/615) pacientov malo ≥ 65 rokov, z ktorých 17 % ($n = 103$) malo 65 až < 75 rokov; 14 % ($n = 84$) malo 75 až < 85 rokov a 5 % ($n = 31$) malo ≥ 85 rokov. Pacienti boli pri randomizácii stratifikovaní podľa času, ktorý uplynul od vzniku príznakov do začiatku liečby (≤ 4 dni a 5 až 6 dní). Vhodní pacienti nesmeli podstúpiť predchádzajúcu protivírusovú liečbu trvajúcu > 3 dni. Úvodný 5-dňový cyklus liečby mohol byť predĺžený až o 5 dodatočných dní, ak si klinické príznaky alebo charakteristiky pacienta vyžadovali ďalšiu liečbu. Primárnym cieľovým ukazovateľom bol čas do dosiahnutia klinickej odpovede (time to clinical response, TTCR); klinická odpoveď bola definovaná buď ako kombinácia stabilizácie vitálnych funkcií (teplota, saturácia krvi kyslíkom, stav dýchania, srdcová frekvencia a systolický krvný tlak), alebo ako prepustenie pacienta z nemocnice. Primárna analýza bola vykonaná u populácie s pozitívnym nálezom chrípky (Influenza Positive Population, IPP) tvorenej 488 pacientmi. Štúdia nespĺnila svoj vopred špecifikovaný primárny cieľ spočívajúci v preukázaní superiority 600 mg dávky zanamiviru v porovnaní s perorálne podávaným oseltamivirom alebo s 300 mg dávkou zanamiviru v zmysle TTCR. Nezistili sa žiadne významné rozdiely v TTCR pri porovnaní liečby v celkovej IPP alebo v dvoch vopred špecifikovaných podskupinách (tabuľka 6).

Tabuľka 6: Štatistické porovnania TTCR medzi skupinou so 600 mg dávkou zanamiviru a každou inou skupinou (IPP)

| | Infúzny roztok zanamiviru 300 mg | Infúzny roztok zanamiviru 600 mg | Oseltamivir 75 mg |
|---|---|---|--------------------------|
| Populácia s pozitívnym nálezom chrípky, N | 163 | 162 | 163 |
| Medián TTCR, dni | 5,87 | 5,14 | 5,63 |
| Medián rozdielu medzi liečbami, dni (95 % IS) | -0,73 (-1,79; 0,75) | | -0,48 (-2,11; 0,97) |
| p-hodnota z 2-stranného Wilcoxonovho testu (Wilcoxon rank-sum 2-sided test) | 0,25 | | 0,39 |
| Podskupina pacientov na jednotke intenzívnej starostlivosti/vyžadujúcich mechanickú ventiláciu, N | 68 | 54 | 68 |
| Medián TTCR, dni | 11,26 | 12,79 | 14,58 |
| Medián rozdielu medzi liečbami, dni (95 % IS) | 1,53 (-4,29; 8,34) | | -1,79 (-11,1; 6,92) |
| p-hodnota z 2-stranného Wilcoxonovho testu | 0,87 | | 0,51 |
| Podskupina pacientov, u ktorých od vzniku príznakov do začiatku liečby uplynuli ≤ 4 dni, N | 127 | 131 | 121 |
| Medián TTCR, dni | 5,63 | 4,80 | 4,80 |
| Medián rozdielu medzi liečbami, dni (95 % IS) | -0,83 (-1,98; 0,56) | | 0,00 (-1,05; 0,97) |
| p-hodnota z 2-stranného Wilcoxonovho testu | 0,09 | | 0,82 |

Tento liek bol registrovaný za tzv. mimoriadnych okolností. To znamená, že z vedeckých dôvodov nebolo možné získať všetky informácie o tomto lieku.

Európska agentúra pre lieky každý rok posúdi nové dostupné informácie o tomto lieku a tento súhrn charakteristických vlastností lieku bude podľa potreby aktualizovať.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Dectovou v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie pri liečbe a prevencii chrípky (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Sérové farmakokinetické parametre zanamiviru podávaného intravenózne sa skúmali u zdravých dobrovoľníkov, ktorí dostávali jednorazové zvyšujúce sa dávky od 1 do 1 200 mg a opakované dávky 600 mg dvakrát denne počas 5 dní. Hospitalizovaní pacienti s chrípkou tiež dostávali 300 mg alebo 600 mg dvakrát denne počas 5 až 10 dní.

Zistilo sa, že hodnoty C_{max} a AUC zanamiviru sú úmerné veľkosti dávky a že po opakovaných intravenózných dávkach až do 600 mg nie je zjavná žiadna kumulácia zanamiviru v sére.

Distribúcia

Väzba zanamiviru na plazmatické bielkoviny je veľmi nízka (menej ako 10 %). Distribučný objem zanamiviru u dospelých je približne 16 l a je približne rovnaký ako objem extracelulárnej tekutiny.

Po podávaní zanamiviru vo forme infúzneho roztoku dvakrát denne predstavovali jeho koncentrácie v tekutine pokrývajúcej epitel pľúc 60 - 65 % hodnoty koncentrácií v sére po odbere vzoriek v príslušnom čase, a to po 12 hodinách od podania dávky. Po podávaní zanamiviru vo forme infúzneho roztoku v dávke 600 mg dvakrát denne sa priemerné minimálne („trough“, t. j. namerané na konci dávkovacieho intervalu tesne pred podaním ďalšej dávky) koncentrácie zanamiviru v tekutine pokrývajúcej epitel pohybovali v rozmedzí od 419 ng/ml do 584 ng/ml a predstavovali 47 - 66 % hodnoty koncentrácií v úvodnej bronchoalveolárnej vzorke po perorálnom podávaní zanamiviru vo forme inhalačného prášku v dávke 10 mg dvakrát denne.

Biotransformácia

K dispozícii nie sú dôkazy o tom, že zanamivir sa metabolizuje.

Eliminácia

Zanamivir sa eliminuje v nezmenenej forme močom prostredníctvom glomerulárnej filtrácie. U dospelých s normálnou funkciou obličiek je počas eliminácie približne 2 - 3 hodiny.

Staršie osoby

Farmakokinetika u starších osôb bola podobná farmakokinetike u mladých dospelých osôb. V populačnej farmakokinetickej analýze nemal vek žiadny významný vplyv na farmakokinetiku zanamiviru.

Pediatrická populácia

Farmakokinetika zanamiviru po intravenóznom podávaní dávky 14 mg/kg dvakrát denne pediatrickým pacientom vo veku 6 mesiacov až < 6 rokov a 12 mg/kg dvakrát denne pediatrickým pacientom vo veku 6 rokov až < 18 rokov bola podobná farmakokinetike pozorovanej u dospelých, ktorým bola intravenózne podávaná dávka 600 mg dvakrát denne. Farmakokinetika zanamiviru u osôb vo veku 6 mesiacov až < 18 rokov (ktorým bola podávaná štandardná dávka 12 mg/kg, 14 mg/kg alebo 600 mg v závislosti od veku a telesnej hmotnosti) a u dospelých osôb (ktorým bola podávaná štandardná dávka 600 mg) bola podobná (tabuľka 7).

Tabuľka 7: Farmakokinetické parametre u pediatrických a dospelých osôb

| Veková skupina | Dávka | N | C _{max} (µg/ml) | | AUC _(0-∞) (µg.h/ml) | | C _{min} (µg/ml) | | T _{1/2} (h) | |
|-------------------------|-------------|----|-----------------------------|-----|-----------------------------------|-----|-----------------------------|---------------|-------------------------|-----|
| | | | GM | %CV | GM | %CV | GM | Rozmedzie | GM | %CV |
| 6 mesiacov - < 1 rok | 14 mg/kg | 7 | 36,2 | 21 | 75,3 | 23 | NA | NA | 1,84 | 19 |
| 1 - < 2 roky | 14 mg/kg | 6 | 37,8 | 24 | 72,4 | 14 | 0,305 | NA | 2,49 | 118 |
| 2 - < 6 rokov | 14 mg/kg | 12 | 41,5 | 23 | 80,3 | 38 | 0,277 | 0,133 - 0,984 | 1,60 | 34 |
| 6 - < 13 rokov | 12 mg/kg | 16 | 44,2 | 47 | 107 | 41 | 0,564 | 0,111 - 2,31 | 2,57 | 55 |
| 13 - < 18 rokov | 600 mg | 13 | 34,5 | 27 | 91,1 | 27 | 0,211 | 0,104 - 0,428 | 2,06 | 47 |
| > 18 rokov | 600 mg | 67 | 32,8 | 34 | 82,9 | 36 | 0,82 | 0,1 - 11,4 | 2,39 | 31 |

%CV = variačný koeficient vyjadrený v percentách, GM = geometrický priemer; NA = nie je k dispozícii (Not available)

Porucha funkcie obličiek

Počas zanamiviru v sére sa zvyšuje približne na 12 - 20 hodín u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min). Dectova nebola skúmaná u pacientov s ochorením obličiek v konečnom štádiu.

K dispozícii sú obmedzené údaje o expozícii zanamiviru počas súbežnej kontinuálnej liečby nahrádzajúcej funkciu obličiek a veľmi obmedzené údaje o jeho expozícii počas dialýzy.

Porucha funkcie pečene

Zanamivir sa nemetabolizuje, preto sa neočakáva žiadny vplyv poruchy funkcie pečene.

Rasa

Farmakokinetické štúdie u zdravých osôb thajského, čínskeho a japonského pôvodu nezistili žiadne klinicky významné rozdiely vo farmakokinetike zanamiviru v týchto populáciách v porovnaní s osobami beloškého (kaukazského) pôvodu.

Liekové interakcie

In vitro štúdie preukazujú, že zanamivir nie je inhibítorom ani substrátom proteínu zodpovedného za rezistenciu pri rakovine prsníka (breast cancer resistance protein, BCRP), P-glykoproteínu, proteínu extrúzie viacerých liekov a toxínov MATE1 (multidrug and toxin extrusion protein 1), MATE2-K, transportéra organických aniónov (Organic Anion Transporter, OAT)1, OAT3, transportného polypeptidu organických aniónov (Organic Anion Transporting Polypeptide, OATP)1B1, OATP1B3 a transportéra organických katiónov (Organic Cation Transporter, OCT)2, ani nie je inhibítorom enzýmov cytochrómu P450 (CYP)1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 a 3A4.

Zanamivir nie je induktorom CYP1A2 a 2B6 a i keď sa v *in vitro* podmienkach pozorovala indukcia CYP3A4 pri koncentrácii 50-násobne vyššej ako sú klinicky významné koncentrácie, na základe fyziologicky založeného farmakokinetického modelovania (physiologically based pharmacokinetic modelling, PBPK) sa nepredpokladá žiadna interakcia so substrátmi CYP3A4.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu, reprodukčnej toxicity a vývinu okrem štúdie embryo-fetálneho vývinu na potkanoch (subkutánne podávanie) neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. V štúdiu embryo-fetálneho vývinu na potkanoch sa zistilo zvýšenie výskytu rôznych drobných zmien skeletu a vnútorných orgánov, pričom väčšina z nich sa vyskytovala v rozmedzí prirodzenej incidencie historicky sa vyskytujúcej u skúmaného kmeňa.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Chlorid sodný
Voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Dectova sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

Dectova sa nemá podávať súčasne s inými intravenózne podávanými liekmi ani pripravovať v roztokoch obsahujúcich glukózu alebo iné elektrolyty (pozri časť 6.6).

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorené injekčné liekovky

5 rokov.

Po riedení

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť ihneď. Ak sa nepoužije ihneď, za čas a podmienky uchovávania zriedeného lieku pred použitím je zodpovedný používateľ a nemá sa uchovávať dlhšie ako 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C, pokiaľ sa riedenie uskutočnilo v kontrolovaných a overených aseptických podmienkach.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie. Podmienky na uchovávanie po riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Injekčná liekovka z číreho skla (typu I) s objemom 26 ml, so zátkou (potiahnutý chlórbutylkaučuk), obrubou (hliník) a plastovým vyklápacím („flip-off“) viečkom.

Veľkosť balenia: 1 injekčná liekovka.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Príprava Dectovy

- Objem Dectovy a celkový objem podávaný infúziou budú závisieť od veku, telesnej hmotnosti a funkcie obličiek pacienta (pozri časť 4.2).
- Dávka sa môže podávať infúziou vo forme dodaného roztoku alebo roztoku zriedeného injekčným roztokom chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) na akúkoľvek koncentráciu vyššiu alebo rovnú 0,2 mg/ml.
- Každá injekčná liekovka je určená len na jednorazové použitie; po narušení uzáveru sa zvyšný objem musí zlikvidovať.

Ako pripraviť infúziu na intravenózne podanie:

- Počas celej prípravy dávky používajte aseptické postupy.
- Vypočítajte požadovanú dávku a objem Dectovy.
- Rozhodnite, aký objem injekčného roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) sa má použiť na infúziu.
- Pomocou sterilnej ihly a injekčnej striekačky odoberte a zlikvidujte objem injekčného roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) (rovnajúci sa objemu Dectovy) z infúzneho vaku.
- Infúzne vaky môžu obsahovať ďalší prebytok injekčného roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) - tento prebytok sa tiež môže odstrániť, ak sa to považuje za potrebné.
- Pomocou sterilnej ihly a injekčnej striekačky odoberte objem Dectovy z injekčnej (injekčných) liekovky (liekoviek) a pridajte do infúzneho vaku.
- Zlikvidujte všetok nepoužitý roztok, ktorý zostal v injekčnej liekovke.

- Infúznym vakom sa má ručne jemne pohýbať, aby sa zaistilo dôkladné premiešanie jeho obsahu.
- Ak sa infúzny vak uchovával v chladničke, má sa z nej vybrať a pred použitím má dosiahnuť izbovú teplotu.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Currabinny
Carrigaline
County Cork
Írsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/18/1349/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 26. apríla 2019

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.