

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Dectova 10 mg/ml infuzní roztok

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml roztoku obsahuje zanamivirum 10 mg (jako zanamivirum hydricum).

Jedna injekční lahvička obsahuje zanamivirum 200 mg (jako zanamivirum hydricum) ve 20 ml.

### Pomocné látky se známým účinkem

Jedna injekční lahvička obsahuje 3,08 mmol (70,8 mg) sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Infuzní roztok

Čirý bezbarvý infuzní roztok

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Dectova je indikován k léčbě komplikované a potenciálně život ohrožující infekce virem chřipky typu A a B u dospělých a pediatrických pacientů (ve věku  $\geq 6$  měsíců), pokud:

- je známo nebo je podezření, že virus, kterým je pacient infikován, je rezistentní k jiným protichřipkovým léčivým přípravkům, než je zanamivir a/nebo
- jiná antivirotika k léčbě chřipky, včetně inhalační formy zanamiviru, nejsou pro konkrétního pacienta vhodná.

Dectova se má používat podle oficiálních doporučení.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Dávkování

Léčba přípravkem Dectova se má zahájit co nejdříve a obvykle během 6 dnů od nástupu příznaků chřipky (viz bod 5.1).

#### *Dospělí*

Doporučená dávka je 600 mg dvakrát denně po dobu 5 až 10 dní podávaná intravenózní infuzí.

#### *Pediatrická populace*

Dospívající, děti a kojenci mají dostávat dávku na základě tělesné hmotnosti po 5 až 10 dní (viz tabulka 1).

**Tabulka 1: Dávkování podle tělesné hmotnosti u kojenců, dětí a dospívajících s normální funkcí ledvin**

Věkové rozmezí	Dávka podle tělesné hmotnosti
6 měsíců až < 6 let	14 mg/kg dvakrát denně
≥ 6 let až < 18 let	12 mg/kg dvakrát denně až do maximální dávky 600 mg dvakrát denně

Bezpečnost a účinnost přípravku Dectova u dětí ve věku pod 6 měsíců nebyly stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

#### *Starší pacienti*

Na základě věku není nutná žádná úprava dávky.

#### *Porucha funkce ledvin*

Dospělí a děti (ve věku 6 let a výše a s tělesnou hmotností 50 kg nebo více) s clearance kreatininu (CL<sub>Cr</sub>) nebo clearance při kontinuální renální substituční léčbě (CL<sub>CRRT</sub>) < 80 ml/min mají dostat počáteční dávku 600 mg následovanou udržovací dávkou dvakrát denně podle funkce jejich ledvin (tabulka 2).

**Tabulka 2: Počáteční dávka a podávání udržovacích dávek u dospělých, dospívajících a dětí (ve věku od 6 let a s tělesnou hmotností 50 kg nebo více) s poruchou funkce ledvin**

CL <sub>Cr</sub> nebo CL <sub>CRRT</sub> (ml/min nebo ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )*	Počáteční dávka	Udržovací dávka	Schéma podávání udržovacích dávek
<b>50 až &lt; 80</b>	600 mg	400 mg dvakrát denně	Zahájení podávání udržovacích dávek 12 hodin po počáteční dávce
<b>30 až &lt; 50</b>	600 mg	250 mg dvakrát denně	
<b>15 až &lt; 30</b>	600 mg	150 mg dvakrát denně	Zahájení podávání udržovacích dávek 24 hodin po počáteční dávce
<b>&lt; 15</b>	600 mg	60 mg dvakrát denně	Zahájení podávání udržovacích dávek 48 hodin po počáteční dávce

\*CL<sub>Cr</sub> nebo CL<sub>CRRT</sub> uváděné v ml/min pro dospívající ve věku 13 let až 18 let, nebo v ml/min/1,73 m<sup>2</sup> pro děti ve věku 6 let až méně než 13 let

Děti a dospívající (6 let až méně než 18 let s tělesnou hmotností nižší než 50 kg) a kojenci a děti (6 měsíců až méně než 6 let) s clearance kreatininu (CL<sub>Cr</sub>) nebo clearance při kontinuální renální substituční léčbě (CL<sub>CRRT</sub>) < 80 ml/min mají dostat počáteční dávku následovanou příslušnou denní udržovací dávkou podle tabulek 3, 4 a 5.

**Tabulka 3: Počáteční dávka a podávání udržovacích dávek u dětí a dospívajících (6 let až méně než 18 let s tělesnou hmotností méně než 50 kg) s poruchou funkce ledvin**

<b>CL<sub>Cr</sub> nebo CL<sub>CRRT</sub> (ml/min nebo ml/min/1,73m<sup>2</sup>)*</b>	<b>Počáteční dávka</b>	<b>Udržovací dávka</b>	<b>Schéma podávání udržovacích dávek</b>
<b>50 až &lt; 80</b>	12 mg/kg	8 mg/kg dvakrát denně	Zahájení podávání udržovacích dávek 2x denně 12 hodin po počáteční dávce
<b>30 až &lt; 50</b>	12 mg/kg	5 mg/kg dvakrát denně	
<b>15 až &lt; 30</b>	12 mg/kg	3 mg/kg dvakrát denně	Zahájení podávání udržovacích dávek 2x denně 24 hodin po počáteční dávce
<b>&lt; 15</b>	12 mg/kg	1,2 mg/kg dvakrát denně	Zahájení podávání udržovacích dávek 2x denně 48 hodin po počáteční dávce

\* CL<sub>Cr</sub> nebo CL<sub>CRRT</sub> uváděné v ml/min pro dospívající ve věku 13 let až méně než 18 let nebo v ml/min/1,73m<sup>2</sup> pro děti ve věku 6 let až méně než 13 let.

**Tabulka 4: Počáteční dávka a podávání udržovacích dávek u kojenců a dětí (6 měsíců až méně než 6 let s tělesnou hmotností 42,8 kg nebo více) s poruchou funkce ledvin**

<b>CL<sub>Cr</sub> nebo CL<sub>CRRT</sub> (ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)</b>	<b>Počáteční dávka</b>	<b>Udržovací dávka</b>	<b>Schéma podávání udržovacích dávek</b>
<b>50 až &lt; 80</b>	600 mg	400 mg dvakrát denně	Zahájení podávání udržovacích dávek 2x denně 12 hodin po počáteční dávce
<b>30 až &lt; 50</b>	600 mg	250 mg dvakrát denně	
<b>15 až &lt; 30</b>	600 mg	150 mg dvakrát denně	Zahájení podávání udržovacích dávek 2x denně 24 hodin po počáteční dávce
<b>&lt; 15</b>	600 mg	60 mg dvakrát denně	Zahájení podávání udržovacích dávek 2x denně 48 hodin po počáteční dávce

**Tabulka 5: Počáteční dávka a podávání udržovacích dávek u kojenců a dětí (6 měsíců až méně než 6 let s tělesnou hmotností nižší než 42,8 kg) s poruchou funkce ledvin**

<b>CL<sub>Cr</sub> nebo CL<sub>CRRT</sub> (ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)</b>	<b>Počáteční dávka</b>	<b>Udržovací dávka</b>	<b>Schéma podávání udržovacích dávek</b>
<b>50 až &lt; 80</b>	14 mg/kg	9,3 mg/kg dvakrát denně	Zahájení podávání udržovacích dávek 2x denně 12 hodin po počáteční dávce
<b>30 až &lt; 50</b>	14 mg/kg	5,8 mg/kg dvakrát denně	
<b>15 až &lt; 30</b>	14 mg/kg	3,5 mg/kg dvakrát denně	Zahájení podávání udržovacích dávek 2x denně 24 hodin po počáteční dávce
<b>&lt; 15</b>	14 mg/kg	1,4 mg/kg dvakrát denně	Zahájení podávání udržovacích dávek 2x denně 48 hodin po počáteční dávce

U pacientů na intermitentní hemodialýze nebo intermitentní peritoneální dialýze je třeba dávku podávat po ukončení dialyzační procedury.

U pacientů na současné kontinuální renální substituční léčbě musí být dávka zvolena s použitím příslušné CRRT clearance ( $CL_{CRRT}$  v ml/min).

#### Porucha funkce jater

Není nutná úprava dávky (viz bod 5.2).

#### Způsob podání

Intravenózní podání

Dectova se podává pouze intravenózní infuzí po dobu 30 minut.

Návod k nařazení léčivého přípravku před podáním viz bod 6.6.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### Porucha funkce ledvin

Zanamivir se vylučuje renální clearance, proto je nutno dávku přípravku Dectova podávanou intravenózně snížit u pacientů s poruchou funkce ledvin (viz bod 4.2). U všech pacientů je nutno vyšetřit funkci ledvin na začátku léčby a pravidelně v jejím průběhu.

#### Závažné hypersenzitivní reakce

Při podání zanamiviru byly hlášeny anafylaktické reakce a závažné kožní reakce (včetně erythema multiforme, toxické epidermální nekrolýzy a Stevens-Johnsonova syndromu) (viz bod 4.8). Pokud se během infuze přípravku Dectova objeví jakákoli hypersenzitivní reakce, je nutno infuzi okamžitě ukončit a přistoupit k adekvátnímu ošetření.

#### Neuropsychiatrické příhody

Chřipka může být spojena s množstvím neurologických a behaviorálních příznaků. U pacientů s chřipkou, zejména u dětí a dospívajících, byly hlášeny neuropsychiatrické příhody včetně křečí, deliria, halucinací a abnormálního chování. Proto je třeba pacienty důkladně monitorovat s ohledem na behaviorální změny a u každého pacienta zvážit přínos a riziko pokračování léčby (viz bod 4.8).

#### Rezistence u imunokompromitovaných pacientů

Rezistence vyskytující se při léčbě zanamivirem je vzácná (viz bod 5.3). Selektce rezistentních chřipkových virů je pravděpodobnější po léčbě antivirotiky, včetně léčby přípravkem Dectova, u imunokompromitovaných pacientů; je tedy důležité monitorovat rezistenci a případně zvážit přechod na alternativní léčbu.

#### Omezené klinické údaje

Účinnost přípravku Dectova při léčbě komplikované infekce viry chřipky A nebo B u dospělých a dětí ve věku od 6 měsíců byla odvozena z:

- účinnosti zanamiviru *in vitro*;
- klinické a virologické aktivity zanamiviru ve srovnání s placebem v provokační studii chřipky u člověka;
- hladiny zanamiviru v tekutině bronchiálního epitelu a zanamiviru v séru ze studie bronchoalveolární laváže;
- hladin zanamiviru v séru pacientů s komplikovanou chřipkou (viz bod 5.1).

## Riziko bakteriální infekce

Neukázalo se, že by přípravek Dectova snižoval riziko bakteriálních komplikací spojených s infekcí virem chřipky.

## Pomocné látky

Tento přípravek obsahuje 70,8 mg sodíku v jedné injekční lahvičce, což odpovídá 3,54 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Na základě známých cest vylučování zanamiviru je potenciál k interakcím s jinými léčivými přípravky nízký.

Zanamivir není substrátem, inhibitorem nebo induktorem izoenzymů cytochromu P450, ani substrátem nebo inhibitorem renálních a hepatálních transportérů v klinicky relevantních koncentracích (viz bod 5.2).

V klinické studii se neobjevil průkaz interakce s perorálně podávaným oseltamivirem.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Těhotenství

Údaje o podávání zanamiviru těhotným ženám jsou omezené. Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky (viz bod 5.3).

Reprodukční studie provedené na potkanech a králících naznačují, že dochází k placentárnímu přenosu; neexistuje však žádný průkaz teratogenity. Výsledky z peri- a postnatální studie u potkanů neukázaly na klinicky významnou poruchu vývoje potomstva. O placentárním přenosu u člověka však nejsou dostupné žádné informace.

Vzhledem k omezené zkušenosti je možno o používání přípravku Dectova během těhotenství uvažovat pouze, pokud možný přínos pro matku převáží možné riziko pro plod.

### Kojení

Není známo, zda se zanamivir vylučuje do lidského mateřského mléka. U potkanů se prokázalo, že se zanamivir vylučuje do mléka v malém množství.

Vzhledem k omezené zkušenosti je možno o používání přípravku Dectova u kojících matek uvažovat pouze, pokud možný přínos pro matku převáží možné riziko pro dítě.

### Fertilita

Studie na zvířatech nenaznačují klinicky významný účinek zanamiviru na mužskou nebo ženskou fertilitu.

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Dectova má malý nebo zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

## **4.8 Nežádoucí účinky**

## Souhrn bezpečnostního profilu

Bezpečnostní profil přípravku Dectova je založen především na údajích z jedné studie fáze II a jedné studie fáze III, s podporou studií fáze I, programu podávání z humanitních důvodů (compassionate use) a nežádoucích účinků hlášených u inhalačního podávání zanamiviru. Frekvence nežádoucích účinků je založena na hlášeních u dospělé populace dostávající 600 mg zanamiviru dvakrát denně intravenózně ve studiích fáze II a fáze III. Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů MedDRA.

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky, které byly považovány za pravděpodobně spojené s přípravkem Dectova, jsou zvýšení hladiny alaninaminotransferázy (2 %), zvýšení hladiny aspartátaminotransferázy (1 %), hepatocelulární poškození (1 %), průjem (1 %) a vyrážka (1 %). Nejdůležitějším závažným nežádoucím účinkem bylo hepatocelulární poškození pozorované u dvou pacientů (< 1 %).

### Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Frekvence jsou definovány podle následující konvence: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\,000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

<b>Třída orgánového systému</b>	<b>Nežádoucí účinek</b>	<b>Frekvence</b>
Poruchy imunitního systému	orofaryngeální edém otok obličeje anafylaktická/anfylaktoidní reakce	není známo
Psychiatrické poruchy	abnormální chování halucinace delirium	není známo
Poruchy nervového systému	konvulze snížená hladina vědomí	není známo
Gastrointestinální poruchy	průjem	časté
Poruchy jater a žlučových cest	zvýšení hladin alaninaminotransferázy (ALT) a/nebo aspartátaminotransferázy (AST) hepatocelulární poškození	časté
	zvýšení hladiny alkalické fosfatázy	méně časté
Poruchy kůže a podkožní tkáň	vyrážka	časté
	kopřivka	méně časté
	erythema multiforme Stevens-Johnsonův syndrom toxická epidermální nekrolýza	není známo

### Pediatrická populace

Profil nežádoucích účinků v pediatrické populaci je založen na 71 pacientech ve věku  $\geq 6$  měsíců do  $< 18$  let ze studie fáze II. Celkově byl bezpečnostní profil u pediatrických pacientů podobný profilu pozorovanému v klinických studiích u dospělých.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**.

### **4.9 Předávkování**

S předávkováním po podání přípravku Dectova je omezená zkušenost. K léčbě předávkování tímto léčivým přípravkem neexistuje specifické antidotum. Léčba předávkování se má skládat ze všeobecných podpůrných opatření, včetně monitorování vitálních funkcí a sledování klinického stavu pacienta. Zanamivir se vylučuje renální exkrecí a očekává se, že bude odstraněn dialýzou.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Antivirotika pro systémovou aplikaci, inhibitory neuraminidázy  
ATC kód: J05AH01

#### Mechanismus účinku

Zanamivir je inhibitorem neuraminidázy viru chřipky, enzymu, který uvolňuje částice viru z plazmatické membrány infikovaných buněk a podporuje rozšíření viru v respiračním traktu.

#### Účinnost *in vitro*

Inhibice neuraminidázy se *in vitro* vyskytovala při velmi nízkých koncentracích zanamiviru, s mediánem inhibičních hodnot ( $IC_{50}$ ) 0,33 nmol až 5,77 nmol proti kmenům chřipky A, resp. kmenům chřipky typu B.

#### *Rezistence*

Vznik rezistence během léčby zanamivirem je vzácný. Snížená citlivost k zanamiviru je spojena s mutacemi, které vedou ke změnám aminokyselin virové neuraminidázy nebo virového hemaglutininu nebo obou. Substitute neuraminidázy vedoucí ke snížené citlivosti k zanamiviru se objevila během léčby zanamivirem u lidských virů a virů se zoonotickým potenciálem: E119D, E119G, I223R, R368G, G370D, N434S (A/H1N1); N294S, T325I (A/H3N2); R150K (B); R292K (A/H7N9). Substitute neuraminidázy Q136K (A/H1N1 a A/H3N2) vykazují vyšší hladinu rezistence k zanamiviru, byly však zachyceny během adaptace buněčné kultury, nikoli během léčby.

Klinický dopad snížené citlivosti těchto virů není znám; účinek specifických substitucí na citlivost viru k zanamiviru může být závislý na kmeni.

#### *Zkřížená rezistence*

Zkřížená rezistence mezi zanamivirem a oseltamivirem nebo peramivirem byla pozorována při stanovení inhibice neuraminidázy. Počet substitucí aminokyselin neuraminidázy, které vznikly během léčby oseltamivirem nebo peramivirem, vedl ke snížení citlivosti k zanamiviru. Klinický dopad substitucí spojených se sníženou citlivostí k zanamiviru a jiným inhibitorům neuraminidázy je různý a může být závislý na kmeni.

Nejčastější substitucí neuraminidázy vedoucí k rezistenci je substituce H275Y, která je spojena se sníženou citlivostí k peramiviru a oseltamiviru. Tato substituce neměla vliv na zanamivir; proto si viry se substitucí H275Y uchovávají plnou citlivost k zanamiviru.

### Klinická účinnost

#### *Experimentální provokační studie u lidí*

Byla provedena dvojitě zaslepená randomizovaná studie ke stanovení profylaktické antivirové účinnosti a účinnosti opakovaných dávek 600 mg zanamiviru každých 12 hodin intravenózně ve srovnání s placebem u mužských dobrovolníků proti infekci z inokulace virem chřipky A/Texas/91 (H1N1). Zanamivir měl významný profylaktický účinek proti experimentální zátěži virem chřipky A, jak bylo prokázáno nízkým podílem nákazy (14 % vs. 100 % s pozitivní sérologií ve skupině s placebem,  $p < 0,005$ ), izolací viru pomocí virové kultury (0 % vs. 100 % ve skupině s placebem,  $p < 0,005$ ), stejně jako redukcí horečky (14 % vs. 88 % ve skupině s placebem,  $p < 0,05$ ), onemocnění horních cest dýchacích (0 % vs. 100 % ve skupině s placebem,  $p < 0,005$ ) a celkového skóre příznaků (1 vs. 44 mediánu skóre ve skupině s placebem,  $p < 0,001$ ).

#### *Studie bronchoalveolární laváže*

Byla provedena otevřená studie fáze I, k hodnocení farmakokinetiky v séru a dolních dýchacích cestách po intravenózním a inhalačním podání zanamiviru zdravým dobrovolníkům s využitím tekutiny získané bronchoalveolární laváží. Dávka 600 mg podaná intravenózně se nejlépe blížila koncentracím v tekutině bronchiálního epitelu dosaženým schválenou 10mg dávkou zanamiviru ve formě prášku k inhalaci, která prokázala účinnost ve velkých klinických studiích u nekomplikované chřipky.

#### *Studie fáze III u pacientů s komplikovanou chřipkou*

K hodnocení účinnosti antivirové aktivity a bezpečnosti 600 mg zanamiviru dvakrát denně intravenózně byla provedena dvojitě zaslepená studie fáze III srovnávající podání s oseltamivirem v dávce 75 mg dvakrát denně a 300 mg zanamiviru dvakrát denně intravenózně u hospitalizovaných pacientů (> 16 let) s chřipkou. Medián věku pacientů byl 57 let a 35 % (218/615) pacientů bylo ve věku  $\geq 65$  let, z čehož 17 % ( $n=103$ ) bylo ve věku 65 až < 75 let; 14 % ( $n=84$ ) bylo ve věku 75 až < 85 let a 5 % ( $n=31$ ) bylo ve věku  $\geq 85$  let. Pacienti byli stratifikováni na základě randomizace v době od nástupu příznaků chřipky do zahájení léčby ( $\leq 4$  dny a 5 až 6 dnů). Vhodní pacienti nesměli podstoupit předchozí antivirovou léčbu > 3 dny. Prvních 5 dní léčby mohlo být prodlouženo až o 5 dodatečných dní, pokud klinické příznaky nebo pacientův stav vyžadovaly další léčbu. Primárním výstupem byla doba do klinické odpovědi (TTCR), klinická odpověď byla definována jako kombinace stabilizace životních funkcí (teplota, saturace kyslíkem, stav dýchání, srdeční tep a systolický krevní tlak) nebo propuštění z nemocnice. Primární analýza byla provedena u populace pozitivní na chřipku (IPP) sestávající se z 488 pacientů. Studie nesplnila předem specifikovaný primární cíl prokázat superioritu 600 mg zanamiviru k perorálně podávanému oseltamiviru nebo ke 300 mg zanamiviru pro TTCR. U celkové IPP ani u dvou předem specifikovaných podskupin nebyly během srovnávání léčby významné rozdíly v TTCR (tabulka 6).



**Tabulka 6: Statistické srovnání TTCR skupiny se 600 mg zanamiviru a dalšími skupinami (IPP)**

	<b>Zanamivir infuzní roztok 300 mg</b>	<b>Zanamivir infuzní roztok 600 mg</b>	<b>Oseltamivir 75 mg</b>
Populace pozitivní na chřipku, N	163	162	163
Medián TTCR, dny	5,87	5,14	5,63
Medián rozdílu mezi léčbami, dny (95% CI)	-0,73 (-1,79; 0,75)		-0,48 (-2,11; 0,97)
p-hodnota z Wilcoxonova párového testu	0,25		0,39
Podskupina na jednotce intenzivní péče/s mechanickou ventilací, n	68	54	68
Medián TTCR, dny	11,26	12,79	14,58
Medián rozdílu mezi léčbami, dny (95% CI)	1,53 (-4,29; 8,34)		-1,79 (-11,1; 6,92)
p-hodnota z Wilcoxonova párového testu	0,87		0,51
Podskupina s nástupem symptomů ≤ 4 dny, n	127	131	121
Medián TTCR, dny	5,63	4,80	4,80
Medián rozdílu mezi léčbami, dny (95% CI)	-0,83 (-1,98; 0,56)		0,00 (-1,05; 0,97)
p-hodnota z Wilcoxonova párového testu	0,09		0,82

Tento léčivý přípravek byl registrován za „výjimečných okolností“. Znamená to, že z vědeckých důvodů nebylo možné získat úplné informace o přínosech a rizicích tohoto léčivého přípravku. Evropská agentura pro léčivé přípravky každoročně vyhodnotí jakékoli nově dostupné informace a tento souhrn údajů o přípravku bude podle potřeby aktualizován.

#### Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Dectova u jedné nebo více podskupin pediatrické populace pro léčbu a prevenci chřipky (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

#### **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Farmakokinetika v séru zanamiviru podávaného intravenózně byla studována u zdravých dobrovolníků dostávajících jednotlivé zvyšující se dávky od 1 do 1 200 mg a opakované dávky 600 mg dvakrát denně po dobu 5 dnů. Hospitalizovaní pacienti s chřipkou dostávali také 300 mg nebo 600 mg dvakrát denně po dobu 5 až 10 dnů.

U  $C_{max}$  a AUC byla pozorována úměrnost dávce a po opakovaném podávání intravenózních dávek až do 600 mg nebyla patrná akumulace zanamiviru v séru.

#### Distribuce

Vazba zanamiviru na bílkoviny v plazmě je velmi nízká (méně než 10%). Distribuční objem zanamiviru u dospělých je přibližně 16 litrů, což je přibližně objem extracelulární tekutiny.

Po podávání zanamiviru ve formě infuzního roztoku dvakrát denně byly koncentrace v tekutině plicního epitelu 60-65 % koncentrací v séru při odpovídajícím vzorkování 12 hodin po podání dávky. Po podávání 600 mg zanamiviru v infuzním roztoku dvakrát denně se medián koncentrace zanamiviru v tekutině plicního epitelu pohyboval v rozmezí od 419 ng/ml do 584 ng/ml a byl 47-66 % od mediánu počátečního bronchoalveolárního vzorku po podávání zanamiviru v prášku k inhalaci v dávce 10 mg dvakrát denně.

#### Biotransformace

Neexistuje průkaz metabolizace zanamiviru.

### Eliminace

Veškerý zanamivir se vylučuje nezměněn do moči glomerulární filtrací. U dospělých s normální funkcí ledvin je eliminační poločas přibližně 2-3 hodiny.

### Starší pacienti

Farmakokinetika u starších pacientů byla podobná farmakokinetice u mladších jedinců. V populační farmakokinetické analýze neměl věk významný účinek na farmakokinetiku zanamiviru.

### Pediatrická populace

Farmakokinetické parametry zanamiviru po podávání intravenózní dávky 14 mg/kg dvakrát denně pediatrickým pacientům mezi 6 měsíci a < 6 lety a 12 mg/kg dětem mezi 6 lety a < 18 lety byly podobné parametrům pozorovaným u dospělých, kteří dostávali 600 mg dvakrát denně intravenózně. Farmakokinetika zanamiviru u jedinců ve věku 6 měsíců až < 18 let (podána standardní dávka 12 mg/kg, 14 mg/kg nebo 600 mg podle věku a tělesné hmotnosti) a u dospělých (podána standardní dávka 600 mg) byly podobné (tabulka 7).

**Tabulka 7: Farmakokinetické parametry u pediatrických a dospělých jedinců**

Věková skupina	Dávka	N	C <sub>max</sub> (µg/ml)		AUC(0-∞) (µg.h/ml)		C <sub>min</sub> (µg/ml)		T <sub>1/2</sub> (h)	
			GM	%CV	GM	%CV	GM	Rozpětí	GM	%CV
6 měsíců - < 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 let	14 mg/kg	12	41,5	23	80,3	38	0,277	0,133–0,984	1,60	34
6 - < 13 let	12 mg/kg	16	44,2	47	107	41	0,564	0,111–2,31	2,57	55
13 - < 18 let	600 mg	13	34,5	27	91,1	27	0,211	0,104–0,428	2,06	47
> 18 let	600 mg	67	32,8	34	82,9	36	0,82	0,1-11,4	2,39	31

%CV = koeficient změny v procentech, GM = geometrický průměr, NA = není dostupné

### Porucha funkce ledvin

Poločas zanamiviru v séru se u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) zvyšuje přibližně na 12-20 hodin. Přípravek Dectova nebyl studován u pacientů s terminálním stadiem onemocnění ledvin.

O expozici zanamiviru u pacientů na kontinuální renální substituční léčbě jsou dostupné omezené údaje a pro dialýzu jsou dostupné velmi omezené údaje.

### Porucha funkce jater

Zanamivir není metabolizován, proto se u poruchy funkce jater neočekává žádný účinek.

### Rasa

Farmakokinetické studie u thajských, čínských a japonských zdravých dobrovolníků neidentifikovaly klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice zanamiviru ve srovnání s bělochy.

### Lékové interakce

*In vitro* studie ukazují, že zanamivir není inhibítozem nebo substrátem proteinu rezistence karcinomu prsu (Breast Cancer Resistant Protein, BCRP), P-glykoproteinu, proteinu extruze léčiv a toxinů 1 (Multidrug And Toxin Extrusion protein MATE), MATE2-K, transportéru organických aniontů (OAT)1, OAT3, polypeptidu transportujícího organické anionty (OATP)1B1, OATP1B3 a transportéru organických kationtů (OCT)2, ani není inhibítozem enzymů cytochromu P450 (CYP) CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 a 3A4.

Zanamivir není induktorem CYP1A2 a 2B6, i když byla pozorována indukce CYP3A4 *in vitro* při 50násobku klinicky relevantních koncentrací; na základě farmakokinetických modelů založených na fyziologii není očekávána interakce se substráty CYP3A4.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu nebo reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka, s výjimkou embryofetální vývojové studie u potkanů (subkutánní podání). V embryofetální vývojové studii u potkanů byl pozorován vzestup podílu výskytu různých drobnějších skeletálních a viscerálních alterací, z nichž většina byla v základním rozmezí získaném z historického výskytu u studovaných druhů.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Chlorid sodný  
Voda pro injekci

### **6.2 Inkompatibility**

Přípravek Dectova nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

Dectova se nesmí podávat zároveň s jinými intravenózními léčivými přípravky nebo připravenými roztoky obsahujícími glukosu nebo jiné elektrolyty (viz bod 6.6).

### **6.3 Doba použitelnosti**

#### Neotevřené injekční lahvičky

5 let

#### Po naředění

Z mikrobiologického hlediska se má přípravek použít okamžitě. Není-li použit okamžitě, jsou doba a podmínky do použití v odpovědnosti uživatele a nesmějí být delší než 24 hodin při 2 °C-8 °C, pokud naředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Podmínky uchovávání po naředění léčivého přípravku viz bod 6.3.

## 6.5 Druh obalu a obsah balení

26ml injekční lahvička z čirého skla ( třídy I) se zátkou (potaženou chlorbutylovou pryží), hliníkovým uzávěrem a plastovým odtrhovacím víčkem.

Velikost balení: 1 injekční lahvička

## 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

### Příprava přípravku Dectova

- Objem přípravku Dectova a celkový objem infuze závisí na věku pacienta, jeho tělesné hmotnosti a funkci ledvin (viz bod 4.2).
- Dávku lze podat buď tak, jak je dodána, nebo naředěnou injekčním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) na jakoukoli koncentraci vyšší nebo rovnou 0,2 mg/ml.
- Každá injekční lahvička je pouze pro jednorázové použití; jakmile je odstraněno víčko, musí být zbylý objem znehodnocen.

### Jak připravit infuzi k intravenóznímu podání:

- Během veškeré přípravy dávky používejte aseptické techniky.
- Vypočítejte požadovanou dávku a objem přípravku Dectova.
- Určete objem injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), který se má použít k infuzi.
- S pomocí sterilní jehly a stříkačky odstraňte a znehodnoťte objem injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) (odpovídající objemu přípravku Dectova) z infuzního vaku.
- Infuzní vaky mohou obsahovat navíc objem injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) – ten lze také odstranit, je-li to považováno za nezbytné.
- S pomocí sterilní jehly a stříkačky nasajte objem přípravku Dectova z injekční lahvičky/lahviček a přidejte jej do infuzního vaku.
- Znehodnoťte jakýkoli zbytek v injekční lahvičce.
- Infuzní vak je nutno opatrně v ruce promíchat.
- Je-li uchováván v chladničce, je nutno jej před podáním z chladničky vyjmout a vytemperovat na pokojovou teplotu.

## 7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

GlaxoSmithKline Trading Services Limited  
Currabinny  
Carrigaline  
County Cork  
Irsko

## 8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/18/1349/001

## 9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 26. 4. 2019

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

04/2019

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.