

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ 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).

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.

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.

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

CL_{Cr} oder CL_{CRRT} (ml/min oder ml/min/1,73 m²)*	Initialdosis	Erhaltungsdosis	Zeitplan für die Erhaltungsdosis
50 bis < 80	12 mg/kg	8 mg/kg 2-mal täglich	Beginn der 2-mal täglichen Erhaltungsdosierung
30 bis < 50	12 mg/kg	5 mg/kg 2-mal täglich	12 Stunden nach der Initialdosis
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

CL_{Cr} oder CL_{CRRT} (ml/min/1,73 m²)	Initialdosis	Erhaltungsdosis	Zeitplan für die Erhaltungsdosis
50 bis < 80	600 mg	400 mg 2-mal täglich	Beginn der 2-mal täglichen Erhaltungsdosierung
30 bis < 50	600 mg	250 mg 2-mal täglich	12 Stunden nach der Initialdosis
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

CL_{cr} oder CL_{CRRT} (ml/min/1,73 m²)	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

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).

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.

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 ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

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

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 in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

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 (IC_{50}) 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.

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 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 eingenommenem 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).

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

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 Probennahme 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.

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).

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

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.

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.
- Werfen 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

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

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**
- E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „AUSSERGEWÖHNLICHEN UMSTÄNDEN“**

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Glaxo Operations UK Ltd (handeltreibend als Glaxo Wellcome Operations)
Harmire Road
Barnard Castle
Durham
DL12 8DT
Vereinigtes Königreich

oder

GlaxoSmithKline Manufacturing S.P.A
Strada Provinciale Asolana No. 90
43056 San Polo di Torrile, Parma
Italien

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

• Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

• Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-

Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „AUßERGEWÖHNLICHEN UMSTÄNDEN“

Da dies eine Zulassung unter „Außergewöhnlichen Umständen“ ist, und gemäß Artikel 14 Absatz 8 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens, folgende Maßnahmen abschließen:

Beschreibung	Fällig am
<p>Eine retrospektive Chart-Review-Beobachtungsstudie zur Überprüfung der klinischen Wirksamkeit der Behandlung mit Zanamivir 10 mg/ml Infusionslösung in einer Kohorte von Intensivpatienten (ICU) mit komplizierter Influenza-Infektion</p> <p>Um die klinische Wirksamkeit einer Behandlung mit Zanamivir 10 mg/ml Infusionslösung bei Intensivpatienten mit Influenza zu bewerten, sollte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Ergebnisse einer Chart-Review-Beobachtungsstudie zur Überprüfung der Wirksamkeit von intravenös angewendetem Zanamivir bei Intensivpatienten mit Influenza vorlegen.</p>	<p>Es sind jährlich Berichte vorzulegen</p> <p>Q3 2025</p>
<p>Eine prospektive Beobachtungsstudie zur Überprüfung der klinischen Wirksamkeit der Behandlung mit Zanamivir 10 mg/ml Infusionslösung bei Patienten mit komplizierter Influenza-Infektion</p> <p>Um die klinische Wirksamkeit einer Behandlung mit Zanamivir 10 mg/ml Infusionslösung bei Patienten mit komplizierter Influenza-Infektion zu bewerten, sollte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Ergebnisse einer prospektiven Beobachtungsstudie bei Patienten mit komplizierter Influenza-Infektion vorlegen.</p>	<p>Es sind jährlich Berichte vorzulegen</p>

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Dectova 10 mg/ml Infusionslösung
Zanamivir

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche enthält 200 mg Zanamivir (als Hydrat) in 20 ml (10 mg/ml).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält auch Natriumchlorid und Wasser für Injektionszwecke

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Infusionslösung
200 mg/20 ml
1 Durchstechflasche

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Intravenöse Anwendung
Packungsbeilage beachten.
Nur zur einmaligen Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis/EXP:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/18/1349/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B./Lot:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT DER DURCHSTECHFLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Dectova 10 mg/ml Infusionslösung
Zanamivir
i.v.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

Verw. bis/EXP:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B./Lot:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

200 mg/20 ml

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Dectova 10 mg/ml Infusionslösung Zanamivir

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor dieses Arzneimittel bei Ihnen angewendet wird, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Dectova und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie beachten, bevor Dectova bei Ihnen angewendet wird?
3. Wie ist Dectova anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Dectova aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Dectova und wofür wird es angewendet?

Dectova enthält Zanamivir, das zu einer Gruppe von Arzneimitteln gehört, die als antivirale Mittel bezeichnet werden.

Dectova **wird zur Behandlung der schweren Grippe angewendet** (Infektion durch Influenza-Viren). Es wird eingesetzt, wenn andere Grippebehandlungen nicht geeignet sind.

Erwachsene, Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 6 Monaten können mit Dectova behandelt werden.

2. Was sollten Sie beachten, bevor Dectova bei Ihnen angewendet wird?

Dectova darf nicht angewendet werden,

- **wenn Sie allergisch** gegen Zanamivir oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Schwerwiegende Hautreaktionen oder allergische Reaktionen

Nach der Anwendung von Dectova können schwerwiegende Hautreaktionen oder allergische Reaktionen auftreten. Symptome können u. a. die Schwellung der Haut oder des Rachens, Atembeschwerden, blasenbildender Hautausschlag oder sich abschälende Haut sein (siehe auch „*Schwerwiegende Hautreaktionen oder allergische Reaktionen*“ in Abschnitt 4).

Plötzliche Verhaltensänderungen, Halluzinationen und Krampfanfälle

Während der Behandlung mit Dectova können Verhaltensänderungen wie Verwirrtheit und Teilnahmslosigkeit auftreten. Einige Personen können außerdem Halluzinationen (Sehen, Hören oder Fühlen von Dingen, die nicht da sind) oder Krampfanfälle bekommen, die zur Bewusstlosigkeit führen können. Diese Symptome treten auch bei Personen mit Grippe auf, die nicht mit Dectova behandelt werden. Daher ist nicht bekannt, ob Dectova eine Rolle bei der Entstehung dieser Symptome spielt.

Wenn Sie irgendwelche der oben genannten Symptome bemerken:

➔ **Sprechen Sie sofort mit einem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal.**

Anwendung von Dectova zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, **fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.**

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es ist nicht davon auszugehen, dass Dectova einen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen hat.

Dectova enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält 70,8 mg Natrium (Hauptbestandteil von Koch-/Tafelsalz) in jeder Durchstechflasche. Dies entspricht 3,54 % der für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Aufnahme von Natrium.

3. Wie ist Dectova anzuwenden?

Wieviel Dectova wird angewendet?

Ihr Arzt entscheidet, welche Menge Dectova für Sie die Richtige ist. Die Ihnen gegebene Menge basiert auf Ihrem Alter, Körpergewicht und den Ergebnissen Ihrer Blutuntersuchungen (um zu prüfen, wie gut Ihre Nieren arbeiten).

Je nachdem, wie gut Sie auf die Behandlung ansprechen, kann Ihre Dosis erhöht oder vermindert werden.

Erwachsene

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

Wenn Ihre Nieren nicht so gut arbeiten wie sie sollten, wird Ihr Arzt entscheiden, welche verringerte Dosis Sie bekommen sollen.

Kinder und Jugendliche

Ihr Arzt entscheidet, welche die richtige Dosis Dectova ist.

Wann und wie wird Dectova angewendet?

Dectova sollte so früh wie möglich angewendet werden, in der Regel innerhalb von 6 Tagen nach Einsetzen der Grippe-symptome.

Ein Arzt oder das medizinische Fachpersonal wird Ihnen Dectova als Infusion (Tropf) in eine Vene geben. Üblicherweise wird es in Ihren Arm über einen Zeitraum von ca. 30 Minuten infundiert.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, das Ihnen Dectova gibt.

Wenn bei Ihnen eine größere Menge von Dectova angewendet wurde als beabsichtigt

Es ist unwahrscheinlich, dass Ihnen zu viel gegeben wird, aber falls Sie denken, dass Sie zu viel Dectova erhalten haben, **wenden Sie sich unverzüglich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.**

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch Dectova Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Schwerwiegende Hautreaktionen und allergische Reaktionen können unter Dectova auftreten, aber es liegen nicht genug Informationen vor, um abschätzen zu können, wie wahrscheinlich dies ist. Wenden Sie sich umgehend an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie eine der folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen bemerken:

- sehr schwere Hautreaktionen, wie z. B.:
 - ein Hautausschlag, bei dem sich Blasen bilden können, die wie kleine Zielscheiben aussehen (Erythema multiforme)
 - ein großflächiger Hautausschlag mit Blasen und sich schälender Haut, der hauptsächlich rund um Mund, Nase, Augen und Genitalien auftritt (Stevens-Johnson-Syndrom)
 - ausgedehntes Abschälen der Haut auf großen Teilen der Körperoberfläche (toxisch epidermale Nekrolyse).
- schwere allergische Reaktionen, einschließlich Erscheinungen wie juckender Hautausschlag, Schwellung von Gesicht, Rachen oder Zunge, Atembeschwerden, Benommenheit und Erbrechen.

Häufige Nebenwirkungen

Können **bis zu 1 von 10** Behandelten betreffen

- Durchfall
- Leberschaden (hepatozelluläre Schädigung)
- Hautausschlag.

Häufige Nebenwirkungen, die aus Ihren Blutuntersuchungen ersichtlich werden können:

- erhöhte Spiegel der Leberenzyme (erhöhte Aminotransferasen).

Gelegentliche Nebenwirkungen

Können bis zu **1 von 100** Behandelten betreffen

- juckender, unebener Ausschlag (Nesselsucht).

Gelegentliche Nebenwirkungen, die aus Ihren Blutuntersuchungen ersichtlich werden können:

- erhöhte Spiegel der Leber- oder Knochenenzyme (erhöhte alkalische Phosphatase).

Nebenwirkungen, von denen nicht bekannt ist, mit welcher Wahrscheinlichkeit sie auftreten können

Es liegen nicht genug Informationen vor, um abschätzen zu können, wie wahrscheinlich diese Nebenwirkungen sind:

- auffälliges Verhalten
- Sehen, Hören oder Fühlen von Dingen, die nicht da sind
- verwirrtes Denken
- Krampfanfälle
- Unaufmerksamkeit oder Teilnahmslosigkeit bei lauten Geräuschen oder Geschüttelt werden

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Dectova aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und der Durchstechflasche angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.

Die Dectova-Durchstechflaschen sind nur zur einmaligen Anwendung bestimmt. Nicht verwendete Lösung muss verworfen werden.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Dectova enthält

Der Wirkstoff ist Zanamivir.

Jeder ml Dectova enthält 10 mg Zanamivir (als Hydrat). Jede Durchstechflasche enthält 200 mg Zanamivir (als Hydrat).

Die sonstigen Bestandteile sind Natriumchlorid und Wasser für Injektionszwecke.

Wie Dectova aussieht und Inhalt der Packung

Dectova ist eine klare, farblose Infusionslösung mit 200 mg Zanamivir (als Hydrat) in 20 ml. Es wird in einer 26 ml-Durchstechflasche aus klarem Glas geliefert, die mit einem Gummistopfen und einer Aluminiumversiegelung sowie einem Schnapdeckel aus Plastik versehen ist.

In jeder Packung befindet sich 1 Durchstechflasche.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

Glaxo Operations UK Ltd (handeltreibend als Glaxo Wellcome Operations)
Harmire Road
Barnard Castle
County Durham
DL12 8DT
Vereinigtes Königreich

oder

GlaxoSmithKline Manufacturing S.P.A
Strada Provinciale Asolana, 90
43056 San Polo di Torrile
Parma
Italien

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 52 00

България

ГлаксoСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Česká republika

GlaxoSmithKline, s.r.o.
Tel: + 420 222 001 111
cz.info@gsk.com

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf: + 45 36 35 91 00
dk-info@gsk.com

Deutschland

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Tel.: + 49 (0)89 36044 8701
produkt.info@gsk.com

Eesti

GlaxoSmithKline Eesti OÜ
Tel: + 372 6676 900
estonia@gsk.com

Ελλάδα

GlaxoSmithKline A.E.B.E.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 902 202 700
es-ci@gsk.com

France

Laboratoire GlaxoSmithKline
Tél: + 33 (0)1 39 17 84 44
diam@gsk.com

Hrvatska

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 385 1 6051 999

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 353 (0)1 4955000

Lietuva

GlaxoSmithKline Lietuva UAB
Tel: + 370 5 264 90 00
info.lt@gsk.com

Luxembourg/Luxemburg

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 52 00

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Limited
Tel: + 356 21 238131

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)30 6938100
nlinfo@gsk.com

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 97075 0
at.info@gsk.com

Polska

GSK Services Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

Portugal

GlaxoSmithKline – Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: + 351 21 412 95 00
FI.PT@gsk.com

România

GlaxoSmithKline (GSK) S.R.L.
Tel: + 4021 3028 208

Slovenija

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 386 (0)1 280 25 00
medical.x.si@gsk.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o.
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11
repcia.sk@gsk.com

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: + 39 (0)45 9218 111

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30
Finland.tuoteinfo@gsk.com

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 397000
gskcyprus@gsk.com

Sverige

GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: + 371 67312687
lv-epasts@gsk.com

United Kingdom

GlaxoSmithKline UK Ltd
Tel: + 44 (0)800 221441
customercontactuk@gsk.com

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {Monat JJJJ}.

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 zu diesem Arzneimittel, die verfügbar werden, jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Packungsbeilage aktualisiert werden.

Weitere Informationsquellen

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

Die folgenden Informationen sind nur für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

7. INFORMATIONEN FÜR MEDIZINISCHES FACHPERSONAL**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 der Fachinformation).
- 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.

Wie die Infusion zur intravenösen Anwendung zuzubereiten ist:

- 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.
- Werfen 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.