

Dectova

M R EF

GlaxoSmithKline

Infusionsvätska, lösning 10 mg/ml
(Klar, färglös infusionsvätska, lösning.)

Virushämmande medel för systemiskt bruk,
neuraminidashämmare

Aktiv substans:

Zanamivir

ATC-kod:

J05AH01

Läkemedel från GlaxoSmithKline omfattas av
Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2024-01-05.

Indikationer

Dectova är avsett för behandling av komplicerad och potentiellt livshotande infektion med influensa A- eller B-virus hos vuxna och pediatrika patienter (≥ 6 månaders ålder) när:

- patientens influensavirus har konstaterats eller misstänks vara resistent mot andra influensaläkemedel än zanamivir och/eller
- andra antivirala läkemedel för behandling av influensa, inklusive inhalerat zanamivir, inte är lämpliga för den enskilda patienten.

Dectova ska användas i enlighet med officiella riktlinjer.

Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.

Dosering

Dosering

Behandling med Dectova ska inledas snarast möjligt och normalt inom 6 dagar från influensasymtomens debut (se avsnitt Farmakodynamik).

Vuxna

Rekommenderad dos är 600 mg två gånger dagligen given som intravenös infusion i 5 till 10 dagar.

Pediatrik population

Ungdomar, barn och spädbarn ska ges en dosregim baserad på kroppsvikten i 5 till 10 dagar (tabell 1).

Tabell 1: Viktbaserad dosregim per ålder för spädbarn, barn och ungdomar med normal njurfunktion

Åldersintervall	Viktbaserad dosregim
6 månader till <6 år	14 mg/kg två gånger dagligen
≥6 år till <18 år	12 mg/kg två gånger dagligen upp till en högsta dos på 600 mg två gånger dagligen

Äldre

Ingen dosjustering behövs på grund av ålder.

Nedsatt njurfunktion

Vuxna och barn (som är 6 år eller äldre och väger minst 50 kg) med kreatininclearance (CL_{cr}) eller kontinuerlig njurersättningssterapi (CL_{CRRT}) med clearance <80 ml/min ska ges en startdos på 600 mg och därefter en underhållsdos två gånger dagligen baserad på njurfunktionen (tabell 2).

Tabell 2: Regim för start- och underhållsdoser för vuxna och barn (som är 6 år eller äldre och väger minst 50 kg) med nedsatt njurfunktion

CL _{cr} eller CL _{CRR} T (ml/min eller ml/min/1,73m ²) *	Startdos	Underhållsdos	Underhållsdossc hema
50 till <80	600 mg		

		400 mg två gånger dagligen	Påbörja underhållsdosering 12 timmar efter startdosen
30 till <50	600 mg	250 mg två gånger dagligen	
15 till <30	600 mg	150 mg två gånger dagligen	Påbörja underhållsdosering 24 timmar efter startdosen
<15	600 mg	60 mg två gånger dagligen	Påbörja underhållsdosering 48 timmar efter startdosen
*CLcr eller CL _{CRRT} i ml/min för ungdomar från 13 år till under 18 år eller i ml/min/1,73m ² för barn från 6 år till under 13 år.			

Barn och ungdomar (från 6 år till under 18 år som väger mindre än 50 kg) samt spädbarn och barn (från 6 månader till under 6 år) med kreatininclearance (CLcr) eller kontinuerlig njurersättningsterapi (CL_{CRRT}) med clearance <80 ml/min ska ges en startdos följt av en lämplig underhållsdos två gånger dagligen i enlighet med tabell 3, 4 eller 5.

Tabell 3: Regim för start- och underhållsdoser för barn och ungdomar (från 6 år till under 18 år som väger mindre än 50 kg) med nedsatt njurfunktion

CLcr eller CL _{CRR}	Startdos	Underhållsdos	Underhållsdossc hema
T			

(ml/min eller ml/min/1,73m ²) *			
50 till <80	12 mg/kg	8 mg/kg två gångar dagligen	Påbörja underhållsdoseri ng 12 timmar efter startdosen
30 till <50	12 mg/kg	5 mg/kg två gångar dagligen	
15 till <30	12 mg/kg	3 mg/kg två gångar dagligen	Påbörja underhållsdoseri ng 24 timmar efter startdosen
<15	12 mg/kg	1,2 mg/kg två gångar dagligen	Påbörja underhållsdoseri ng 48 timmar efter startdosen
*CL _{cr} - eller CL _{CRR} i ml/min för ungdomar från 13 år till under 18 år eller i ml/min/1,73m ² för barn från 6 år till under 13 år.			

Tabell 4: Regim för start- och underhållsdoser för spädbarn och barn (från 6 månader till under 6 år som väger 42,8 kg eller mer) med nedsatt njurfunktion

CL _{cr} eller CL _{CRR} T (ml/min/1,73 m ²)	Startdos	Underhållsdos	Underhållsdoss c hema
50 till <80	600 mg	400 mg två gångar dagligen	Påbörja underhållsdoseri ng 12 timmar efter startdosen
30 till <50	600 mg	250 mg två gångar dagligen	
15 till <30	600 mg		

		150 mg två gånger dagligen	Påbörja underhållsdosering 24 timmar efter startdosen
<15	600 mg	60 mg två gånger dagligen	Påbörja underhållsdosering 48 timmar efter startdosen

Tabell 5: Regim för start- och underhållsdoser för spädbarn och barn (från 6 månader till under 6 år som väger mindre än 42,8 kg) med nedsatt njurfunktion

CLcr eller CL _{CRR} _T (ml/min/1,73 m ²)	Startdos	Underhållsdos	Underhållsdossc hema
50 till <80	14 mg/kg	9,3 mg/kg två gånger dagligen	Påbörja underhållsdosering 12 timmar efter startdosen
30 till <50	14 mg/kg	5,8 mg/kg två gånger dagligen	
15 till <30	14 mg/kg	3,5 mg/kg två gånger dagligen	Påbörja underhållsdosering 24 timmar efter startdosen
<15	14 mg/kg	1,4 mg/kg två gånger dagligen	Påbörja underhållsdosering 48 timmar efter startdosen

För patienter på intermittent hemodialys eller intermittent peritonealdialys ska dosen ges efter dialysbehandlingen.

För patienter som får kontinuerlig njurersättningssterapi ska dosen väljas på basis av CRRT-clearance (CL_{CRRT} i ml/min).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering krävs (se avsnitt Farmakokinetik).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Dectova för barn i åldern under 6 månader har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Intravenös användning.

Dectova administreras som intravenös infusion under 30 minuter.

Anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering.

Varningar och försiktighet

Nedsatt njurfunktion

Zanamivir elimineras via njurarna och vid intravenös administrering måste därför dosen av Dectova sänkas hos patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt Dosering). Njurfunktionen måste kontrolleras hos alla patienter före behandling och regelbundet under behandlingen.

Allvarliga överkänslighetsreaktioner

Anafylaktiska reaktioner och allvarliga hudreaktioner (t.ex. erythema multiforme, toxisk epidermal nekrolys och Stevens-Johnsons syndrom) har rapporterats med zanamivir (se avsnitt Biverkningar). Om en överkänslighetsreaktion uppstår under infusion med Dectova, måste infusionen stoppas omedelbart och lämpliga åtgärder vidtas.

Neuropsykiatriska händelser

Influensa kan vara förenad med en rad neurologiska och beteendemässiga symtom. Neuropsykiatriska händelser, däribland krampanfall, delirium, hallucinationer och avvikande beteende, har rapporterats under administrering av zanamivir till patienter med influensa, särskilt hos barn och ungdomar. Patienterna ska därför övervakas noga med avseende på beteendeförändringar, och nyttan och riskerna med att fortsätta behandlingen ska noga övervägas för varje patient (se avsnitt Biverkningar).

Resistens hos immunsupprimerade patienter

Resistensselektion under behandling är sällsynt med zanamivir (se avsnitt Farmakodynamik). Resistensselektion är troligare efter behandling med antivirala läkemedel hos immunsupprimerade patienter, inklusive behandling med Dectova. Det är därför viktigt att övervaka patienten för resistens och att i förekommande fall överväga att byta till alternativa behandlingar.

Begränsning av kliniska data

Dectovas effekt vid behandling av komplicerade infektioner med influensa A- eller B-virus hos vuxna och barn från 6 månaders ålder baseras på slutsatser från:

- zanamivirs aktivitet *in vitro*
- zanamivirs kliniska och virologiska aktivitet jämfört med placebo i en influensaprovokationsstudie på människa
- zanamivirnivåer i bronkepitelvätska och serum från en studie med bronkoalveolärt lavage
- zanamivirnivåer i serum från patienter med komplicerad influensa (se avsnitt Farmakodynamik).

Risk för bakterieinfektioner

Dectova har inte visats minska risken för bakteriella komplikationer associerade med influensainfektion.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller 70,8 mg natrium per injektionsflaska, motsvarande 3,54 % av WHO:s högsta rekommenderade dagliga intag (2 gram natrium för vuxna).

Interaktioner

Potentialen för interaktioner med andra läkemedel är liten med tanke på den kända eliminationsvägen för zanamivir.

Zanamivir är inte ett substrat för eller hämmare eller inducerare av cytokrom P450-isoenzymmer eller substrat för eller hämmare av njur- eller levertransportörer vid kliniskt relevanta koncentrationer (se avsnitt Farmakokinetik).

Graviditet

Det finns begränsad mängd data från användning av zanamivir hos gravida kvinnor. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

Reproduktionsstudier på råtta och kanin tyder på att zanamivir passerar placenta men inga tecken på teratogenicitet påvisades. Resultat från en peri- och postnatal studie på råtta visade ingen kliniskt betydelsefull påverkan på avkommans utveckling. Det finns dock ingen information om passage över placenta hos människan.

Eftersom erfarenheten är begränsad, ska användning av Dectova under graviditet endast övervägas om den möjliga nyttan för patienten anses överväga den möjliga risken för fostret.

Amning

Det är okänt om zanamivir utsöndras i bröstmjolk. Zanamivir har visats utsöndras i små mängder i mjölk hos råtta.

Eftersom erfarenheten är begränsad, ska användning av Dectova hos ammande kvinnor endast övervägas om den möjliga nyttan för modern anses överväga den möjliga risken för barnet.

Fertilitet

Djurstudier tyder inte på några kliniskt betydelsefulla effekter av zanamivir på fertiliteten hos hanar eller honor.

Trafik

Zanamivir har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerhetsprofilen för zanamivir baseras främst på data från en fas II- och en fas III-studie, med stöd från fas I-studier, ett compassionate use-program samt biverkningar rapporterade för inhalerat zanamivir. Biverkningsfrekvensen baseras på antalet rapporter i den vuxna populationen som gavs zanamivir 600 mg intravenöst två gånger dagligen i fas II- och fas III-studierna. Biverkningarna redovisas i enlighet med MedDRA:s system för organklassificering.

De vanligaste rapporterade biverkningarna som möjligen eller sannolikt anses relaterade till zanamivir är förhöjt alaninaminotransferas (2%), förhöjt aspartataminotransferas (1%), levercellskada (1%), diarré (1%) och hudutslag (1%). Den viktigaste allvarliga biverkningen var levercellskada vilket observerades hos två patienter (<1%).

Tabell över biverkningar

Biverkningsfrekvensen definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	Biverkningar	Frekvens
Immunsystemet	orofaryngealt ödem ansiktsödem	ingen känd frekvens

	anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner	
Psykiska störningar	avvikande beteende hallucinationer delirium	ingen känd frekvens
Centrala och perifera nervsystemet	krampanfall sänkt medvetandegrad	ingen känd frekvens
Magtarmkanalen	diarré	vanliga
Lever och gallvägar	förhöjt alaninaminotransferas (ALAT) och/eller aspartataminotransferas (ASAT) levercellskada	vanliga
	förhöjt alkaliskt fosfat	mindre vanliga
Hud och subkutan vävnad	hudutslag	vanliga
	urtikaria	mindre vanliga
	erythema multiforme Stevens-Johnsons syndrom toxisk epidermal nekrolys	ingen känd frekvens

Pediatrisk population

Biverkningsprofilen hos den pediatriiska populationen baseras på 71 patienter i åldrarna ≥ 6 månader till < 18 år i fas II-studien. Sammantaget var säkerhetsprofilen hos pediatriiska patienter liknande den som har observerats hos vuxna i kliniska studier.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.

Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Överdoser

Det finns begränsad erfarenhet av överdosering vid administrering av Dectova. Det finns ingen specifik antidot för behandling av överdosering av detta läkemedel. Vid överdosering ska behandlingen bestå av allmänna understödjande åtgärder inklusive monitorering av vitala tecken och observation av patientens kliniska status. Zanamivir elimineras via njurarna och förväntas avlägsnas vid hemodialys.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

Zanamivir är en hämmare av neuraminidas, ett enzym i influensavirus som frisätter viruspartiklar från plasmamembranet hos infekterade celler och som främjar spridning av virus i luftvägarna.

Aktivitet *in vitro*

Neuraminidashämning sker vid mycket låga koncentrationer av zanamivir *in vitro*, med medianvärden för hämmande koncentration (IC_{50}) på 0,33 nM till 5,77 nM mot influensa A- respektive B-virusstammar.

Resistens

Resistensselektion under behandling med zanamivir är sällsynt. Minskad känslighet för zanamivir är associerad med mutationer som resulterar i förändringar av aminosyror i viralt neuraminidas eller viralt hemagglutinin eller båda.

Neuraminidas-substitutioner som medför minskad känslighet mot zanamivir har uppkommit under behandling med zanamivir hos humana virus och virus med zoonotisk potential: E119D, E119G, I223R, R368G, G370D, N434S (A/H1N1); N294S, T325I (A/H3N2); R150K (B); R292K (A/H7N9). Neuraminidassubstitutionen Q136K (A/H1N1 och A/H3N2) medför hög resistens mot zanamivir men selektionen sker under cellodling och inte under behandling.

Den kliniska effekten av minskad känslighet hos dessa virus är inte känd, och specifika substitutioners effekter på virus känslighet för zanamivir kan skilja sig åt mellan olika virusstammar.

Korsresistens

Korsresistens mellan zanamivir och oseltamavir eller peramivir har observerats i analyser av neuraminidashämning. Ett antal aminosyrasubstitutioner i neuraminidas som uppstår under behandling med oseltamavir eller peramivir resulterar i minskad känslighet för zanamivir. Den kliniska effekten av substitutioner

associerade med minskad känslighet för zanamivir och andra neuraminidashämmare varierar och kan skilja sig åt mellan olika virusstammar.

Substitutionen H275Y är den vanligaste resistenssubstitutionen i neuraminidas och är förenad med minskad känslighet för peramivir och oseltamivir. Denna substitution har ingen effekt på zanamivir; virus med H275Y-substitutionen bibehåller fullständig känslighet för zanamivir.

Klinisk effekt

Provokationsstudie på människa

En dubbelblind, randomiserad studie utfördes för att undersöka den profylaktiska antivirala aktiviteten och effekten av upprepad intravenös dosering av zanamivir 600 mg var 12:e timme, jämfört med placebo, mot infektion från inokulering av influensavirus A/Texas/91 (H1N1) hos friska manliga frivilliga. Zanamivir hade en signifikant profylaktisk effekt mot experimentell provokation med influensa A-virus, vilket framgick av den låga infektionsfrekvensen (14 % mot 100 % positiv serologi i placebogruppern, $p < 0,005$), isolering av virus med virusodling (0 % mot 100 % i placebogruppern, $p < 0,005$), liksom minskning av feber (14 % mot 88 % i placebogruppern, $p < 0,05$), övre luftvägsinfektion (0 % mot 100 % i placebogruppern, $p < 0,005$) och total symtompöäng (1 mot 44 medianpöäng i placebogruppern, $p < 0,001$).

Studie med bronkoalveolärt lavage

En öppen fas I-studie utfördes för att utvärdera farmakokinetiken i serum och de nedre luftvägarna efter administrering av intravenöst och inhalerat zanamivir hos friska vuxna studiedeltagare genom att utnyttja vätska från bronkoalveolärt lavage. Den intravenösa dosen på 600 mg gav koncentrationer i bronkepitelvätska som låg närmast de koncentrationer som uppnåddes med den godkända 10 mg-dosen av zanamivir inhalationspulver och som visat effekt i stora kliniska studier på okomplicerad influensa.

Fas III-studie på patienter med komplicerad influensa

En dubbelblind fas III-studie utfördes för att utvärdera effekt, antiviral aktivitet och säkerhet hos zanamivir 600 mg intravenöst två gånger dagligen jämfört med peroralt oseltamivir 75 mg två gånger dagligen och 300 mg zanamivir intravenöst två gånger dagligen hos sjukhuspatienter (>16 års ålder) med influensa. Medianåldern på patienterna var 57 år och 35 % (218/615) var ≥65 år, varav 17 % (n=103) var 65 till <75 år; 14 % (n=84) var 75 till <85 år och 5% (n=31) var ≥85 år. Patienterna stratifierades vid randomisering på basis av tiden från symtomdebut till behandlingsstart (≤4 dagar respektive 5 till 6 dagar). För att delta i studien skulle patienterna inte ha fått tidigare antiviral behandling i >3 dagar. Den initiala 5-dagarsbehandlingen kunde förlängas med upp till 5 ytterligare dagar om kliniska symtom eller patientkaraktäristika motiverade fortsatt behandling. Primärt effektmått var tid till kliniskt svar (TTCR); kliniskt svar definierades som stabilisering av vitala tecken (temperatur, syremättnad, andningsstatus, hjärtfrekvens och systoliskt blodtryck) eller utskrivning från sjukhus. Den primära analysen utfördes på den influensapositiva populationen (IPP) som bestod av 488 patienter. Studien uppnådde inte det förspecificerade primära syftet att visa

att 600 mg zanamivir var överlägset oseltamivir eller 300 mg zanamivir avseende TCCR. Det fanns inga signifikanta skillnader i TCCR vid jämförelse av TCCR i den totala influensapositiva populationen och i två förspecificerade subgrupper (tabell 6).

Tabell 6: Statistiska jämförelser av tid till kliniskt svar (TCCR) mellan gruppen som fick zanamivir 600 mg och var och en av övriga grupper influensapositiv population (IPP)

	Zanamivir infusionsvätska, lösning 300 mg	Zanamivir infusionsvätska, lösning 600 mg	Oseltamivir 75 mg
Influensapositiv population (IPP)	163	162	163
Median-TCCR, dagar	5,87	5,14	5,63
Medianskillnad mellan behandlingar, dagar (95 % CI)	-0,73 (-1,79, 0,75)	-0,48 (-2,11, 0,97)	
p-värde från Wilcoxons tvåsidiga rangsummetest	0,25	0,39	
Subgrupp: intensivvård/	68	54	68

mekanisk ventilation, N			
Median-TTCR, dagar	11,26	12,79	14,58
Medianskillnad mellan behandlingar, dagar (95 % CI)	1,53 (-4,29, 8,34)	-1,79 (-11,1, 6,92)	
p-värde från Wilcoxonstvåsidig rangsummetest	0,87	0,51	
Subgrupp: symtomdebut ≤4 dagar, N	127	131	121
Median-TTCR, dagar	5,63	4,80	4,80
Medianskillnad mellan behandlingar, dagar (95 % CI)	-0,83 (-1,98, 0,56)	0,00 (-1,05, 0,97)	
p-värde från Wilcoxonst	0,09	0,82	

tvåsidiga rangsummet est		
--------------------------------	--	--

Detta läkemedel har godkänts enligt reglerna om "godkännande i undantagsfall". Detta innebär att det inte varit möjligt att få fullständig information om detta läkemedel av vetenskapliga skäl. Europeiska läkemedelsmyndigheten går varje år igenom all ny information som kan ha kommit fram om detta läkemedel och uppdaterar denna produktresumé när så behövs.

Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Dectova för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för behandling och förebyggande av influensa (information om pediatrik användning finns i avsnitt Dosering).

Farmakokinetik

Farmakokinetiken i serum för intravenöst administrerat zanamivir har studerats hos friska frivilliga som fått ökande singeldoser från 1 till 1 200 mg och upprepade doser på 600 mg två gånger dagligen i 5 dagar. Sjukhuspatienter med influensa har också fått 300 mg eller 600 mg två gånger dagligen i 5 till 10 dagar.

Dosproportionalitet observerades för zanamivirs C_{max} och AUC och ingen ackumulering av zanamivir i serum påvisades efter upprepade intravenösa doser på upp till 600 mg.

Distribution

Zanamivir binds i mycket låg grad till plasmaproteiner (mindre än 10%). Distributionsvolymen för zanamivir hos vuxna är cirka 16 liter, vilket i det närmaste motsvarar volymen av extracellulärt vatten.

Efter administrering två gånger dagligen av zanamivir infusionsvätska, lösning, var koncentrationerna i lungepitelvätska 60-65% av serumkoncentrationerna vid motsvarande provtagningstid 12 timmar efter dosering. Efter administrering två gånger dagligen av 600 mg zanamivir infusionsvätska, lösning, låg medianvärdet för dalkoncentrationen av zanamivir i epitelvätska mellan 419 ng/ml till 584 ng/ml och var 47-66% av koncentrationen i det initiala bronkoalveolärprovet efter peroralt zanamivir inhalationspulver 10 mg två gånger dagligen.

In vitro-studier indikerar att zanamivir inte är en hämmare eller ett substrat av bröstcancerresistentprotein (BCRP), P-glykoprotein, multidrug and toxin extrusion transporter (MATE) 1, MATE2-K, organiska anjontransportörer (OAT) 1, OAT3, organiska anjontransporterande polypeptider (OATP)1B1, OATP1B3 och organiska katjontransporter (OCT)2-transportörer.

Metabolism

Det finns inga tecken på att zanamivir metaboliseras.

Zanamivir är inte en hämmare av cytokrom P450 (CYP) enzymer CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 och 3A4. Zanamivir är inte en inducerare av CYP1A2 och 2B6, och även om induktion av CYP3A4 *in vitro* observerades vid 50 gånger högre koncentration än de

kliniskt relevanta koncentrationerna, förväntas ingen interaktion med CYP3A4-substrat baserat på fysiologiskt baserad farmakokinetisk modellering.

Eliminering

Zanamivir elimineras oförändrat i urinen via glomerulär filtration. Hos vuxna med normal njurfunktion är halveringstiden i eliminationsfasen cirka 2-3 timmar.

Äldre

Farmakokinetiken hos äldre studiedeltagare var likartad den hos unga vuxna studiedeltagare. I den populationsfarmakokinetiska analysen hade ålder ingen signifikant effekt på farmakokinetiken av zanamivir.

Pediatrik population

Zanamivirs farmakokinetik efter en intravenös dos på 14 mg/kg två gånger dagligen till pediatrika patienter mellan 6 månaders och <6 års ålder och 12 mg/kg till dem mellan 6 år och <18 år var likartad den som sågs hos vuxna som fick 600 mg intravenöst två gånger dagligen. Zanamivir hade likartad farmakokinetik hos studiedeltagare i åldern från 6 månader till <18 år (som fått standarddoser på 12 mg/kg, 14 mg/kg eller 600 mg beroende på ålder och kroppsvikt) och hos vuxna studiedeltagare (som fått standarddosen 600 mg) (tabell 7).

Tabell 7: Farmakokinetiska parametrar hos pediatrika och vuxna studiedeltagare

Ålder sgrup p	Dos	N	C _{max} (µg/ml)		AUC(0-∞) (µg.h/ml)		C _{min} (µg/ml)		T _{1/2} (h)	
			GM	%CV	GM	%CV	GM	Inter vall	GM	%CV
6 måna der - <1 år	14 mg/k g	7	36,2	21	75,3	23	NA	NA	1,84	19
1- <2 år	14 mg/k g	6	37,8	24	72,4	14	0,305	NA	2,49	118
2 - < 6 år	14 mg/k g	12	41,5	23	80,3	38	0,277	0,133 - 0,984	1,60	34
6 - < 13 år	12 mg/k g	16	44,2	47	107	41	0,564	0,111 - 2,31	2,57	55
13 - <18 år	600 mg	13	34,5	27	91,1	27	0,211	0,104 - 0,428	2,06	47
>18 år	600 mg	67	32,8	34	82,9	36	0,82	0,1 - 11,4	2,39	31
%CV= procentuell variationskoefficient, GM = Geometriskt medelvärde, NA= Ej tillgängligt										

Nedsatt njurfunktion

Zanamivirs halveringstid i serum ökar till cirka 12-20 timmar hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/min). Dectova har inte studerats hos patienter med terminal njurfunktion.

Det finns begränsade data om exponering av zanamivir under samtidig kontinuerlig njurersättningsterapi, och mycket begränsade data för dialys.

Nedsatt leverfunktion

Zanamivir metaboliseras inte, därför förväntas nedsatt leverfunktion inte ha någon påverkan.

Etnisk tillhörighet

Farmakokinetiska studier på thailändska, kinesiska och japanska friska studiedeltagare identifierade inte några kliniskt betydelsefulla skillnader i zanamivirs farmakokinetik i dessa populationer jämfört med kaukasier.

Prekliniska uppgifter

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa, med undantag av en embryofetal utvecklingsstudie på råtta (subkutan administrering). I den embryofetala studien på råtta sågs en ökad incidens av frekvensen av en rad mindre skeletala och visceral förändringar, varav de flesta låg inom bakgrundsfrekvensen för den historiska förekomsten i den studerade stammen.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

En ml lösning innehåller 10 mg zanamivir (som hydrat).

En injektionsflaska med 20 ml innehåller 200 mg zanamivir (som hydrat).

Hjälpämnen med känd effekt:

En injektionsflaska innehåller 3,08 mmol (70,8 mg) natrium.

Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid

Vatten för injektionsvätskor

Blandbarhet

Dectova får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering.

Dectova ska inte administreras samtidigt med andra intravenösa läkemedel eller beredas i lösningar som innehåller glukos eller andra elektrolyter (se avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering).

Miljöpåverkan

Zanamivir

Miljörisk: Risk för miljöpåverkan av zanamivir kan inte uteslutas då det inte finns tillräckliga ekotoxikologiska data.

Nedbrytning: Zanamivir är potentiellt persistent.

Bioackumulering: Zanamivir har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100)) = 1.37 \cdot 10^{-6} \cdot A(100 - R)$$

$$\text{PEC} = 1.16 \times 10^{-5} \mu\text{g/L}$$

Where:

A = 0.085 kg (total sold amount API in Sweden year 2022, data from IQVIA). Reduction of A may be justified based on metabolism data.

R = 0% removal rate (conservatively, it has been assumed there is no loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation)

P = number of inhabitants in Sweden = $10 \cdot 10^6$

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default) (Reference 1)

D = factor for dilution of waste water by surface water flow = 10 (ECHA default) (Reference 1)

According to the European Medicines Agency guideline on environmental risk assessment of medicinal products (EMA/CHMP/SWP/4447/00), use of zanamivir is unlikely to represent a risk for the environment, because the predicted environmental concentration (PEC) at the time of registration was below the action limit 0.01 $\mu\text{g/L}$.

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Ecotoxicological studies

Green Algae:

No data

Water flea (Daphnia magna):

Acute toxicity

EC50 48 h (immobility) > 1,000,000 µg/L (OECD 202) (Reference 6)

NOEC > 1,000,000 µg/L

Water flea (Daphnia magna):

Chronic toxicity

EC50 21 days (reproduction) > 100,000 µg/L (OECD 211)

(Reference 8)

NOEC = 100,000 µg/L

Fish:

Acute toxicity

No data

Other ecotoxicity data:

EC50 3 hours (Inhibition) = 1,000,000 µg/L (OECD 209)

(Reference 5)

PNEC cannot be calculated because data is not available for all three (algae, crustacean and fish) of the short-term toxicity endpoints.

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

Risk of environmental impact of zanamivir cannot be excluded, since there is not sufficient ecotoxicity data available.

Degradation

Biotic degradation

Ready degradability:

0.1% degradation in 28 days (OECD 301B) (Reference 7)

Inherent degradability:

No Data

50% primary (loss of parent) degradation in 3 days

Abiotic degradation

Hydrolysis:

Half-life, pH 7 > 1 year (OECD 111) (Reference 4)

Photolysis:

No data

Justification of chosen degradation phrase:

Zanamivir is not readily biodegradable nor inherently biodegradable. The phrase "Zanamivir is potentially persistent" is thus chosen.

Bioaccumulation

Partitioning coefficient:

Log Dow < 1 at pH 7 (OECD 107) (Reference 3)

Log Dow at pH 5 < 1

Log Dow at pH 7 < 1

Log Dow at pH 9 < 1

Justification of chosen bioaccumulation phrase:

Since log Dow < 4, the substance has low potential for bioaccumulation.

Excretion (metabolism)

Zanamivir has been shown to be renally excreted as unchanged drug, and does not undergo metabolism. In vitro studies demonstrated that zanamivir did not affect the activity of a range of probe substrates for cytochrome P450 isoenzymes (CYP1A/2, A6, 2C9, 2C18, 2D6, 2E1, 3A4) in human hepatic microsomes, nor did it induce cytochrome P450 expression in rats, suggesting that metabolic interactions between zanamivir and other drugs are unlikely in vivo.

The serum half-life of zanamivir following administration by oral inhalation ranges from 2.6 to 5.05 hours. It is entirely excreted unchanged in the urine. Total clearance ranges from 2.5 to 10.9 L/h as approximated by urinary clearance. Renal elimination is completed within 24 hours (Reference 2).

References

1. ECHA, European Chemicals Agency. 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment.
2. Pharmacokinetic properties: Metabolism and Elimination. Summary of Product Characteristics Relenza (Zanamivir) 5 mg dose Inhalation Powder. GlaxoSmithKline, May 2011.
3. Croudace CP, Stanley RD and Cornish SK. GG167: Determination of Octanol-Water Partition Coefficient. Report

No. BL5269/B. Brixham Environmental Laboratory, January 1996.

4. Croudace CP, Stanley RD and Cornish SK. GG167: Hydrolysis as a Function of pH. Report No. BL5270/B. Brixham Environmental Laboratory, January 1996.
5. Croudace CP and Latham M. GG167: Determination of Activated Sludge respiration Inhibition. Report No. BL5272/B. Brixham Environmental Laboratory, January 1996.
6. Croudace CP, Banner AJ and Magor SE. GG167: Acute Toxicity to *Daphnia magna*. Report No. BL5271/B. Brixham Environmental Laboratory, January 1996.
7. Long KWJ and Demsey M. GG167: Aerobic Biodegradation in Water. Report No. BL5375/B. Brixham Environmental Laboratory, January 1996.
8. Goodband TJ. Zanamivir: Daphnid, *Ceriodaphnia dubia* Survival and Reproduction Test. Report No. 1127/1209. Safepharm Laboratories Limited, July 2006.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

Oöppnade injektionsflaskor

5 år.

Efter spädning

Ur mikrobiologisk synvinkel ska produkten användas omedelbart. Om så inte sker, är förvaringstiderna och förvaringsvillkoren före användning användarens ansvar och ska normalt inte överstiga 24

timmar vid 2-8 °C, om inte spädningen utförts under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering.

Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Beredning av Dectova

- Volymen av Dectova och den totala infusionsvolymen beror på patientens ålder, vikt och njurfunktion (se avsnitt Dosering).
- Dosen kan infunderas outspädd eller spädd i 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning för injektion ned till en koncentration på minst 0,2 mg/ml.
- Varje injektionsflaska är endast avsedd för engångsbruk; när förseglingen har brutits måste överbliven volym kasseras.

Beredning av infusion för intravenös administrering

- Använd aseptisk teknik under beredning av dosen.
- Beräkna den dos och volym av Dectova som behövs.
- Fastställ volymen 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning för injektion som ska användas till infusionen.
- Använd en steril kanyl och spruta och dra upp och kassera en volym av 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning för injektion (motsvarande volymen Dectova) från infusionspåsen.

- Infusionspåsar kan innehålla ett överskott av 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning för injektion – detta kan också avlägsnas om så anses nödvändigt.
- Använd en steril kanyl och spruta och dra upp volymen Dectova från injektionsflaskan/injektionsflaskorna och tillsätt till infusionspåsen.
- Kassera eventuellt överbliven lösning i injektionsflaskan.
- Infusionspåsen ska varsamt hanteras för hand för att säkerställa att innehållet blandas ordentligt.
- Vid förvaring i kylskåp ska infusionspåsen tas ut ur kylskåpet och tillåtas anta rumstemperatur före användning.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Infusionsvätska, lösning

Klar, färglös.

Förpackningsinformation

Infusionsvätska, lösning 10 mg/ml Klar, färglös infusionsvätska, lösning.

20 milliliter injektionsflaska (endast för sjukhusbruk) (fri prissättning), EF