

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ZINPLAVA 25 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки ml от концентрата съдържа 25 mg безлотоксумаб (bezlotoxumab).

Един флакон от 40 ml съдържа 1 000 mg безлотоксумаб.

Един флакон от 25 ml съдържа 625 mg безлотоксумаб.

Безлотоксумаб е човешко моноклонално антитяло, произведено в клетки от яйчник на китайски хамстер чрез рекомбинантна ДНК технология. То се свързва към токсин В на *C. difficile*.

Помощно вещество с известно действие

Всеки ml от концентрата съдържа 0,2 mmol натрий, което е 4,57 mg натрий.

Това съответства на 182,8 mg натрий на флакон (за флакона 40 ml) или 114,3 mg натрий на флакон (за флакона 25 ml).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор

Бистра до леко опалесцираща, безцветна до бледожълта течност.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

ZINPLAVA е показан за профилактика на рецидиви на инфекция с *Clostridioides difficile* (*Clostridioides difficile* infection, CDI) при възрастни и педиатрични пациенти на възраст 1 година и по-големи с висок риск от рецидив на CDI (вж. точки 4.2, 4.4 и 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

ZINPLAVA трябва да се прилага по време на курса на антибактериалната терапия за CDI (вж. точки 4.4 и 5.1).

Възрастни и педиатрични пациенти на възраст 1 година и по-големи

ZINPLAVA трябва да се прилага като еднократна интравенозна инфузия от 10 mg/kg (вж. по-долу и точка 6.6).

Опитът със ZINPLAVA е ограничен до единичен епизод на CDI и еднократно приложение при пациенти (вж. точка 4.4).

Специални популации

Пациенти в старческа възраст

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти на възраст ≥ 65 години (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Безлтоксумаб няма съответна употреба при деца под 1 годишна възраст за показанието профилактика на CDI.

Начин на приложение

- Разреденият инфузионен разтвор се прилага интравенозно в продължение на 60 минути, като се използва стерилен, апиногенен, вграден или допълнителен филтър с ниско протеинно свързване 0,2 до 5 микрона. ZINPLAVA не трябва да се прилага като струйна или болус интравенозна инжекция.
- Разреденият разтвор може да се прилага чрез централен или периферен катетър.
- ZINPLAVA не трябва да се прилага съвместно с други лекарствени продукти, едновременно през същата инфузионна линия.

За указания относно разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

ZINPLAVA не е лечение за CDI и не оказва влияние върху настоящия CDI епизод. ZINPLAVA трябва да се прилага по време на курса на антибактериалната терапия за CDI. Няма данни относно ефикасността на ZINPLAVA, ако е приложен след първите 10-14 дни на антибактериалната терапия за CDI.

ZINPLAVA не трябва да се прилага като струйна или болус интравенозна инжекция.

Няма опит с многократното приложение на ZINPLAVA при пациенти с CDI. В клинични изпитвания на пациентите с CDI е приложена само единична доза ZINPLAVA (вж. точка 5.1).

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа до 182,8 mg натрий на флакон, които са еквивалентни на 9,1 % от препоръчителния максимален дневен прием 2 g натрий за възрастен на СЗО.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани официални проучвания за лекарствени взаимодействия с други лекарствени продукти. Моноклоналните антитела за терапевтични цели обикновено нямат значим потенциал за лекарствени взаимодействия, тъй като те не засягат пряко цитохром Р450 ензимите и не са субстрати на транспортери в черния дроб или бъбреците.

Безлтоксумаб-медиирани лекарствени реакции са малко вероятни, тъй като таргета на безлтоксумаб е екзогенен токсин.

Съпътстващо със ZINPLAVA е приложено перорално стандартно лечение (standard of care, SoC) с антибактериална терапия за CDI.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Има ограничени данни от употребата на безлтоксумаб при бременни жени. Проучванията при животни не показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). ZINPLAVA не трябва да се прилага по време на бременност, освен ако клиничното състояние на жената не изисква лечение с безлтоксумаб.

Кърмене

Не е известно дали безлтоксумаб се секретира в кърмата. Тъй като е възможно моноклоналните антитела да се екскретират в кърмата, трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да не се прилага ZINPLAVA, като се вземе предвид важността на ZINPLAVA за майката.

Фертилитет

Липсват клинични данни за възможните ефекти на безлтоксумаб върху фертилитета. Не са провеждани изпитвания, свързани с фертилитета, върху животни. В проучвания за тъканна кръстосана реактивност безлтоксумаб не се свързва с репродуктивна тъкан и няма съществено въздействие върху мъжките и женските репродуктивни органи в проучвания за токсичност при многократно приложение при мишки (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Безлтоксумаб не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Профилът на безопасност на ZINPLAVA е оценен в две фаза 3 клинични проучвания при възрастни.

Най-честите нежелани реакции след лечение със ZINPLAVA (съобщени при ≥ 4 % от пациентите в рамките на първите 4 седмици на инфузия) са гадене, диария, пирексия и главоболие. Тези нежелани реакции са съобщени при пациентите на плацебо с честота, сходна при пациентите, лекувани със ZINPLAVA.

Табличен списък на нежеланите реакции

В Таблица 1 са представени нежеланите реакции, съобщени в рамките на 4 седмици от инфузията при пациенти, лекувани със ZINPLAVA и изброени по системо-органна класификация. Честотата на нежеланите реакции се определя както следва: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). В рамките на всяка група по честота, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната честота.

Таблица 1: Нежелани реакции със ZINPLAVA

Системо-органна класификация по MedDRA	Честота	Нежелана(и) реакция(и)
Нарушения на нервната система	Чести	Главоболие
Стомашно-чревни нарушения	Чести	Гадене, диария
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Пирексия
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Чести	Реакции, свързани с инфузията†

† Вижте „Описание на избрани нежелани реакции“ по-долу.

Описание на избрани нежелани реакции

Сериозни нежелани реакции

В клинични проучвания, сериозни нежелани реакции, настъпващи в рамките на 12 седмици след инфузията, са съобщени при 29 % от пациентите, лекувани със ZINPLAVA и при 33 % от пациентите, приемащи плацебо.

Реакции, свързани с инфузията

Като цяло, 10 % от участниците в групата на ZINPLAVA са имали една или повече нежелани реакции, специфични за инфузията в деня на инфузията или на следващия ден, в сравнение с 8 % в групата на плацебо. Нежелани реакции, специфични за инфузията, съобщени при $\geq 0,5$ % от участниците, получаващи ZINPLAVA и с честота по-голяма от тази в групата на плацебо, са гадене (3 %), умора (1 %), пирексия (1 %), замаяност (1 %), главоболие (2 %), диспнея (1 %) и хипертония (1 %). По-голямата част от пациентите, които са имали нежелана реакция, специфична за инфузията, са съобщили за реакция с лека (78 %) или умерена (20 %) максимална интензивност, и по-голямата част от реакциите отшумяват в рамките на 24 часа след началото.

Нежелани реакции, свързани с имунната система

В клинично изпитване фаза 1, здрави лица са получили две последователни дози от 10 mg/kg безлтоксумаб, през интервал от 12 седмици. Нежеланите реакции след втората доза не се различават съществено от тези, наблюдавани след първата доза, и съответстват на нежеланите реакции, наблюдавани в двете фаза 3 изпитвания (MODIFY I и MODIFY II; вж. точка 5.1), по време на които всички пациенти са получили единична доза.

Педиатрична популация

Безопасността на ZINPLAVA е оценена в едно клинично изпитване Фаза 3 (MODIFY III), при което 107 педиатрични пациенти от 1 до < 18 годишна възраст (4 пациенти от 1 до < 2 години,

33 пациенти от 2 до < 6 години, 26 пациенти от 6 до < 12 години и 44 пациенти от 12 до < 18 години) получават единична доза 10 mg/kg ZINPLAVA. Профилът на безопасност при педиатрични пациенти е сходен на този при възрастни.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Няма клиничен опит с предозиране на ZINPLAVA. В клинични изпитвания, здрави лица са получавали до 20 mg/kg, което се понася добре. В случай на предозиране, пациентите трябва да бъдат стриктно наблюдавани за признаци или симптоми на нежелани реакции и трябва да се назначи подходящо симптоматично лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антиинфекциозни средства за системно приложение, антибактериални моноклонални антитела. АТС код: J06BC03

Механизъм на действие

Безлотоксумаб е човешко моноклонално антитяло антитоксин, което се свързва с висок афинитет към токсин В на *C. Difficile* и неутрализира неговото действие. Безлотоксумаб предотвратява рецидив на CDI като осигурява пасивен имунитет срещу токсина, произвеждан при прорастването на персистиращи или новопридобити спори на *C. difficile*.

Фармакодинамични ефекти

Микробиология

Активност in vitro и in vivo

Епитопът на токсин В, към който се свързва безлотоксумаб е консервативен, въпреки че не е еднакъв сред всички известни последователности на токсина.

Клинични проучвания

Ефикасността на ZINPLAVA (безлотоксумаб) е изследвана в две рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани, многоцентрови, фаза 3 проучвания (MODIFY I и MODIFY II), където 810 пациенти са рандомизирани да получават безлотоксумаб, а 803 да получават плацебо. Броят на пациентите, завършили проучванията и включени в пълния набор от анализи (full analysis set, FAS) е 781 в групата на ZINPLAVA спрямо 773 в групата на плацебо. Всички пациенти получават съпътстващо стандартно лечение (SoC) с антибактериална терапия за CDI. Рандомизацията е стратифицирана по антибактериално средство и статуса на хоспитализация (стационарно спрямо амбулаторно) към момента на включване в проучването. Възрастните пациенти са с потвърдена диагноза за CDI, която е определена като диария (3 или повече изхождания, с рядка консистенция, както е определено в диаграмата на Bristol за изпражненията като типове 5 до 7 за 24 или по-малко часа) и положителен тест за токсикогеини *C. difficile* от фекална проба, взета не по-рано от 7 дни преди влизане в проучването.

Пациентите получават 10- до 14-дневен курс на лечение с перорална антибактериална терапия за CDI (метронидазол, ванкомицин или фидаксомицин, избран от изследователя). Пациентите на перорален ванкомицин или фидаксомицин биха могли да получат също метронидазол интравенозно.

Еднократна инфузия на ZINPLAVA или плацебо е приложена преди приключване на антибактериалната терапия и пациентите са проследени за 12 седмици след инфузията. Денят на инфузията на ZINPLAVA или плацебо варира от преди началото на антибактериалната терапия до Ден 14 от лечението, с медиана на Ден 3.

Характеристиките на изходно ниво на 781 пациенти, получаващи ZINPLAVA и 773 получаващи плацебо са като цяло сходни сред лекуваните групи. Медианата на възрастта е 65 години, 85 % са бели, 57 % са жени, а 68 % са хоспитализирани. Сходен процент пациенти са получавали перорално метронидазол (48 %) или перорално ванкомицин (48 %) и само 4 % са получавали фидаксомицин като антибактериално лечение за CDI.

Процентите на CDI рецидив са показани в Таблица 2.

Таблица 2: Процент на CDI рецидив през 12-те седмици след инфузията (MODIFY I и MODIFY II, Пълен набор от анализи*)

ZINPLAVA със SoC[†]	Плацебо със SoC[†]		
Процент (n/N)	Процент (n/N)	Коригирана разлика (95 % CI)[‡]	р-стойност
16,5 (129/781)	26,6 (206/773)	-10,0 (-14,0; -6,0)	<0,0001
n = Брой на пациентите в анализираната популация, които отговарят на критериите за крайна точка N = Брой на пациентите, включени в анализираната популация * Пълен набор от анализи = подгрупа на всички рандомизирани пациенти с изключение на: (i) неполучили инфузия на изпитваното лекарство, (ii) нямат положителен местен тест за токсикогенни <i>C. difficile</i> от фекална проба; (iii) неполучили определено по протокол стандартно лечение в рамките на 1 ден от инфузията; (iv) неспазили принципите на ДКП [†] SoC = Стандартно лечение с антибактериално средство (метронидазол или ванкомицин, или фидаксомицин) [‡] Едностранна р-стойност въз основа на метода на Miettinen и Nurminen, стратифициран по протокол (MODIFY I и MODIFY II), SoC антибактериално средство (метронидазол спрямо ванкомицин спрямо фидаксомицин) и статус на хоспитализация (стационарно спрямо амбулаторно)			

В Таблица 3 са представени резултатите от планиран проспективно, комбиниран анализ на процента на CDI рецидив в предварително определени подгрупи пациенти с висок риск за CDI рецидив в двете фаза 3 изпитвания. Като цяло 51 % са на възраст ≥ 65 години, 29 % са ≥ 75 години, а 39 % са получили едно или повече антибактериални средства за системно приложение по време на 12 седмичния период на проследяване. 28 % от общия брой имат един или повече епизоди на CDI в рамките на шест месеца преди лекувания епизод (18 % от пациентите са имали един епизод, 7 % са имали два епизода и малко пациенти са имали 3 или повече предходни епизоди). Двадесет и един (21) процента от пациентите са имунокомпрометирани и 16 % са с клинично тежка CDI. При 976 от 1 554 пациенти (62 %), които имат положителен резултат от култура на фекална проба на изходно ниво за *C. difficile* е изолиран хипервирулентен щам (риботипове 027, 078 или 244) при 22 % (217 от 976 пациенти), от които по-голямата част (87 %, 189 от 217 щам) са риботип 027.

Тези пациенти са предимно с рискови фактори, но не са свързани единствено с висок риск от CDI рецидив. Резултатите за ефикасност не показват полза от ZINPLAVA при пациенти без известни рискови фактори за CDI.

Таблица 3: Процент на CDI рецидив по подгрупи с рисков фактор (MODIFY I и MODIFY II, Пълен набор от анализи*)

Характеристика при включване в проучването	ZINPLAVA със SoC [†] Процент (n/m)	Плацебо със SoC [†] Процент (n/m)	Разлика (95 % CI) [‡]
Възраст ≥ 65 години	15,4 (60/390)	31,4 (127/405)	-16,0 (-21,7; -10,2)
Анамнеза за един или повече епизоди на CDI през последните 6 месеца	25,0 (54/216)	41,1 (90/219)	-16,1 (-24,7; -7,3)
Имунокомпрометиран [§]	14,6 (26/178)	27,5 (42/153)	-12,8 (-21,7; -4,1)
Тежка CDI [¶]	10,7 (13/122)	22,4 (28/125)	-11,7 (-21,1; -2,5)
Заразени с хипервирулентен щам [#]	21,6 (22/102)	32,2 (37/115)	-10,6 (-22,1; 1,3)
Заразени с риботип 027	23,6 (21/89)	34,0 (34/100)	-10,4 (-23,0; 2,6)

n = Брой на пациентите в рамките на подгрупата, които отговарят на критериите за крайна точка
m = Брой на пациентите в рамките на подгрупата
* Пълен набор от анализи= подгрупа на всички рандомизирани пациенти с изключение на: (i) неполучили инфузия на изпитваното лекарство; (ii) нямат положителен местен тест за токсикогенни *C. difficile* от фекална проба; (iii) неполучили определено по протокол стандартно лечение в рамките на 1 ден от инфузията
[†] SoC = Стандартно лечение с антибактериално средство (метронидазол или ванкомицин, или фидаксомицин)
[‡] Въз основа на метода на Miettinen и Nurminen без стратификация
[§] Въз основа на медицински състояния или на получени лекарства, които може да доведат до имуносупресия
[¶] Zar скор ≥ 2
[#] Хипервирулентен щам включва: риботип 027, 078 или 244

В проучванията, процентът на клинично излекуван настоящ CDI епизод е сравним в терапевтичните рамена.

Педиатрична популация

ZINPLAVA е оценена в рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано, многоцентрово изпитване (MODIFY III) при педиатрични пациенти на възраст от 1 до < 18 години.

Включените пациенти са с диагноза CDI и получават SoC (ванкомицин, метронидазол или фидаксомицин) за първичния CDI епизод. В изпитването 143 пациенти са рандомизирани и лекувани, от които 107 получават еднократна инфузия на ZINPLAVA (10 mg/kg) и 36 получават плацебо инфузия. От тези рандомизирани пациенти, 58 % са от 1 до < 12 годишна възраст, 52 % са от мъжки пол, 80 % са бели и 7 % са от смесена раса. По-голямата част (94 %) от пациентите са имали един или повече рискови фактори за рецидив на CDI. Най-често срещаните рискови фактори са имунокомпроментирани пациенти (72,7%) и такива, получили лечение с 1 или повече системни антибактериални средства по време на първичния епизод на лечението за CDI (62,6%).

Основните цели на това проучване са да се оцени безопасността и фармакокинетиката на безлтоксумаб; ефикасността е вторична описателна крайна точка. За резултати, засягащи фармакокинетиката, моля вижте точка 5.2. След приложение на еднократна инфузия от безлтоксумаб или плацебо, процентът на пациенти в mITT популация с първичен клиничен отговор, които са имали рецидив на CDI в рамките на 12 седмици и са с висок риск за рецидив на CDI, са съответно 12,1 % (11/91), спрямо 15,2% (5/33).

Имуногенност

Имуногенността на ZINPLAVA е оценена с помощта на електрохемилюминисцентни (ECL) анализи в MODIFY I, MODIFY II и MODIFY III.

След лечение със ZINPLAVA в MODIFY I и MODIFY II, нито един от 710-те оценени пациенти не е имал положителен тест за анти-безлтоксумаб антитела, като следствие от лечението. Въпреки че ZINPLAVA е предназначен за приложение като единична доза, имуногенността на безлтоксумаб след второто приложение на 10 mg/kg, 12 седмици след първата доза, е оценена при 29 здрави лица. Не са открити анти-безлтоксумаб антитела след втората доза.

След лечение със ZINPLAVA в MODIFY III, 2 от 100-те оценени педиатрични пациенти са с положителен тест за анти-безлтоксумаб антитела; като нито един от тях няма неутрализиращи антитела.

Липсват данни за повторно приложение на безлтоксумаб при пациенти с CDI.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Безлтоксумаб се прилага по i.v. път и затова има незабавна и пълна бионаличност. След единична i.v. доза от 10 mg/kg безлтоксумаб, средните геометрични (%CV) $AUC_{(0-\infty)}$, C_{max} и $C_{12 \text{ седмици}}$ са съответно 53 000 mcg.h/ml (40,2 %), 185 mcg/ml (20,7 %) и 3,23 mcg/ml (120,7 %), при пациенти с CDI. Експозициите на безлтоксумаб при здрави лица се повишават по приблизително пропорционален на дозата начин, в дозовия диапазон от 0,3 до 20 mg/kg.

Разпределение

Безлтоксумаб има ограничено екстраваскуларно разпределение. Средният обем на разпределение на безлтоксумаб е 7,33 l (CV: 16 %).

Биотрансформация

Безлтоксумаб се катаболизира чрез процесите на разграждане на протеини; метаболизмът не допринася за неговия клирънс.

Елиминиране

Безлтоксумаб се елиминира от организма основно чрез процесите на разграждане на протеини. Средният клирънс на безлтоксумаб е 0,317 l/ден (CV: 41 %), а терминалният полуживот ($t_{1/2}$) е приблизително 19 дни (28 %).

Специални популации

Ефектите на различните ковариати върху фармакокинетиката на безлтоксумаб са оценени в популационен фармакокинетичен анализ. Клирънсът на безлтоксумаб се увеличава с увеличаване на телесното тегло; получените разлики в експозицията се овладяват по подходящ начин чрез приложението на доза, базирана на теглото.

Следните фактори нямат клинично значим ефект върху експозицията на безлтоксумаб и не се налага коригиране на дозата: възраст (диапазон от 18 до 100 години), пол, раса, етническа принадлежност, бъбречно увреждане, чернодробно увреждане, както и наличие на придружаващи заболявания.

Бъбречно увреждане

Ефектът на бъбречно увреждане върху фармакокинетиката на безлтоксумаб е оценен при пациенти с лека (eGFR 60 до <90 ml/min/1,73 m²), умерена (eGFR 30 до < 60 ml/min/1,73 m²) или тежка степен (eGFR 15 до < 30 ml/min/1,73 m²) на бъбречно увреждане, или с краен стадий на бъбречно заболяване (eGFR < 15 ml/min/1,73 m²) в сравнение с пациентите, показващи нормална (eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m²) бъбречна функция. Не са установени клинично значими разлики в експозицията на безлтоксумаб между пациенти с бъбречно увреждане и пациенти с нормална бъбречна функция.

Чернодробно увреждане

Ефектът на чернодробното увреждане върху фармакокинетиката на безлтоксумаб е оценен при пациенти с чернодробно увреждане (дефинирано като наличие на два или повече от следните показатели: [1] албумин ≤ 3,1 g/dl; [2] ALT ≥ 2 x ГГН; [3] общ билирубин ≥ 1,3 x ГГН; или [4] лека, умерена или тежка степен на чернодробно заболяване, както е представено от индекса за коморбидност на Чарлсън), в сравнение с пациенти с нормална чернодробна функция. Не са установени клинично значими разлики в експозицията на безлтоксумаб между пациенти с чернодробно увреждане и пациенти с нормална чернодробна функция.

Пациенти в старческа възраст

Ефектът на възрастта върху фармакокинетиката на безлтоксумаб е оценен при пациенти на възраст от 18 до 100 години. Не са установени клинично значими разлики в експозицията на безлтоксумаб между пациенти в старческа възраст на 65 и повече години и пациенти на възраст под 65 години.

Педиатрична популация

Фармакокинетиката на безлтоксумаб при педиатрични пациенти на възраст 1 година и по-големи (N=91), на които е приложена еднократна интравенозна инфузия безлтоксумаб (10 mg/kg) е показана в таблица 4. Експозицията на безлтоксумаб (AUC_{0-∞}) при педиатрични пациенти е подобна на тази при възрастни.

Таблица 4: Обобщение на фармакокинетиката на безлтоксумаб след приложение на еднократна инфузия на безлтоксумаб 10 mg/kg по възрастова група при педиатрични пациенти

	Възрастова група			
	1 до < 4 години (N=20)	4 до < 7 години (N=13)	7 до < 12 години (N=21)	12 до < 18 години (N=37)
РК параметър	Средно геометрично (%CV)			
C _{max} (mcg/ml)	112 (37,4%)	136 (32,2%)	143 (24,0%)	155 (28,2%)
AUC _{inf} (mcg*h/ml)	44 500 (33,4%)	40 400 (33,7%)	43 600 (38,5%)	56 100 (30,7%) [†]
C _{12 седмици} (mcg/ml)	2,70 (83,2%) [‡]	1,46 (196,6%)	2,45 (88,7%) [‡]	3,85 (73,0%) [†]
Терминален полуживот (дни)	18,4 (32,0%)	17,6 (36,6%)	18,2 (35,3%)	21,7 (22,1%) [†]
Клирънс (l/ден)	0,070 (33,2%)	0,116 (44,2%)	0,171 (45,0%)	0,240 (33,7%) [†]
Обем на разпределение (l)	1,85 (39,1%)	2,95 (36,8%)	4,51 (27,7%)	7,50 (33,3%) [†]

[†]- N=36; РК параметри с изключение на C_{max} не могат да се определят при един участник поради непълен профил концентрация/време

[‡]- N=19; C_{12 седмици} не е определена за 1 или 2 участници

Таблица 5: Обобщение на фармакокинетиката на безлотоксумаб след приложение на еднократна инфузия на безлотоксумаб 10 mg/kg според телесното тегло при педиатрични пациенти

	Група телесно тегло				
	<15 kg (N=14)	15 до <20 kg (N=13)	20 до <30 kg (N=17)	30 до <40 kg (N=13)	≥40 kg (N=34)
РК параметър	Средно геометрично (%CV)				
C _{max} (mcg/ml)	123 (31,5%)	116 (49,4%)	130 (20,4%)	144 (25,8%)	160 (26,4%)
AUC _{inf} (mcg*h/ml)	43 400 (35,3%)	44 400 (32,5%)	39 000 (41,1%)	44 800 (25,4%)	58 900 (28,0%) [†]
C _{12 седмици} (mcg/ml)	2,32 (67,8%) [*]	2,81 (92,9%)	1,84 (199,5%) [§]	2,49 (80,0%)	3,79 (82,6%) [†]
Терминален полуживот (дни)	17,3 (29,7%)	20,3 (26,2%)	17,7 (46,5%)	20,2 (23,4%)	20,9 (24,4%) [†]
Клирънс (l/ден)	0,063 (29,5%)	0,093 (32,0%)	0,146 (47,0%)	0,191 (23,8%)	0,250 (35,0%) [†]
Обем на разпределение (l)	1,57 (31,4%)	2,72 (33,3%)	3,72 (31,2%)	5,56 (21,8%)	7,51 (35,2%) [†]

[†] N=33; РК параметри с изключение на C_{max} не могат да се определят при един участник поради непълен профил концентрация/време

^{*} N=13; C_{12 седмици} не е определена за 1 участник

[§] N=15; C_{12 седмици} не е определена за 2 участници

Няма установена връзка между експозицията на безлотоксумаб и телесното тегло след прилагане на доза безлотоксумаб на базата на теглото при педиатрични пациенти. Въз основа на популационния фармакокинетичен анализ на безлотоксумаб, следните фактори: възраст, пол, бъбречно увреждане и раса нямат клинично значим ефект върху експозицията на безлотоксумаб.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните проучвания за токсичност при многократно приложение. Генотоксичност и канцерогенен потенциал не са оценявани.

Не са провеждани проучвания за репродуктивна токсичност или токсичност за развитието при животни с безлотоксумаб. Не са наблюдавани значими ефекти върху мъжките и женските репродуктивни органи на мишки на базата на изследвания за токсичност при многократно приложение и не е наблюдавано свързване с репродуктивни тъкани в проучвания за тъканна кръстосана реактивност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Лимонена киселина монохидрат (E330)
Диетилентриаминпентаоцетна киселина
Полисорбат 80 (E433)
Натриев хлорид
Натриев цитрат дихидрат (E331)
Вода за инжекции
Натриев хидроксид (E524) (за корекция на pH).

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон: 3 години.

Инфузионен разтвор: Доказана е химична и физична стабилност в периода на използване за 24 часа при температура 2 °C – 8 °C или 16 часа на стайна температура (до 25 °C). Тези срокове включват и периода за съхранение на инфузионния разтвор в i.v. сака за времето на инфузията. От микробиологична гледна точка, продуктът трябва незабавно да се използва. Ако не се използва незабавно, времето на съхранение в периода на използване и условията преди употреба са отговорност на потребителя и не трябва да надвишават общо 24 часа при температура 2 °C – 8 °C или 16 часа на стайна температура (до 25 °C).

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C). Да не се замразява. Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Флакон от стъкло тип I, съдържащ 40 ml или 25 ml разтвор, с хлоробутилова запушалка и обкатка с отчупващо се капаче.

Всяка опаковка съдържа един флакон.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Приготвяне на разреден разтвор

- Пригответе разредения разтвор веднага след изваждането на флакона(ите) от хладилника или флаконът(ите) може да се съхранява(т) на стайна температура, защитен(и) от светлина до 24 часа преди приготвяне на разредения разтвор.
- Проверете съдържанието на флакона за обезцветяване и наличие на частици преди разреждане. ZINPLAVA е бистра до леко опалесцираща, безцветна до бледожълта течност. Не използвайте флакона, ако разтворът е с променен цвят или съдържа видими частици.
- Не разклащайте флакона.
- Изтеглете необходимия обем от флакона(ите), определен на база теглото на пациента (в kg) и прехвърлете в i.v. сак, съдържащ 0,9 % натриев хлорид инфузионен разтвор, или

5 % декстроза инжекционен разтвор, за да получите разреден разтвор с крайна концентрация от 1 до 10 mg/ml. Смесете разредения разтвор чрез внимателно обръщане.

- Изхвърлете флакона(ите) и цялото неизползвано съдържание.
- Ако разреденият разтвор е съхраняван в хладилник, оставете i.v. сака да достигне стайна температура преди употреба.
- Разреденият разтвор да не се замразява.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1156/001
EU/1/16/1156/002

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 18 януари 2017 г.
Дата на последно подновяване: 01 септември 2021 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

**А. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И
ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя на биологично активното вещество

Lonza Biologics Inc.
101 International Drive
Portsmouth
New Hampshire
03801
САЩ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

Organon Heist bv
Industriepark 30
2220 Heist-op-den-Berg
Белгия

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Нидерландия

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

**Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА
НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;

- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ZINPLAVA 25 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор
безлтоксумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон от 40 ml съдържа 1 000 mg безлтоксумаб.
Всеки ml съдържа 25 mg безлтоксумаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: Лимонена киселина монохидрат, диетилентриаминпентаоцетна киселина, полисорбат 80, натриев хлорид, натриев цитрат дихидрат, вода за инжекции, натриев хидроксид.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Концентрат за инфузионен разтвор
1 флакон
1 000 mg/40 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Интравенозно приложение след разреждане
Еднодозов флакон

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява. Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1156/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ZINPLAVA 25 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор
безлотоксумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон съдържа 1 000 mg безлотоксумаб.
Всеки ml съдържа 25 mg безлотоксумаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: Лимонена киселина монохидрат, диетилентриаминпентаоцетна киселина, полисорбат 80, натриев хлорид, натриев цитрат дихидрат, вода за инжекции, натриев хидроксид.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Концентрат за инфузионен разтвор
1 флакон
1 000 mg/40 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Интравенозно приложение след разреждане
Еднодозов флакон

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява. Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

MSD

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1156/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ZINPLAVA 25 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор
безлтоксумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон от 25 ml съдържа 625 mg безлтоксумаб.
Всеки ml съдържа 25 mg безлтоксумаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: Лимонена киселина монохидрат, диетилентриаминпентаоцетна киселина, полисорбат 80, натриев хлорид, натриев цитрат дихидрат, вода за инжекции, натриев хидроксид.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Концентрат за инфузионен разтвор
1 флакон
625 mg/25 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Интравенозно приложение след разреждане
Еднодозов флакон

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява. Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1156/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ZINPLAVA 25 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор
безлтоксумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон съдържа 625 mg безлтоксумаб.
Всеки ml съдържа 25 mg безлтоксумаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: Лимонена киселина монохидрат, диетилентриаминпентаоцетна киселина, полисорбат 80, натриев хлорид, натриев цитрат дихидрат, вода за инжекции, натриев хидроксид.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Концентрат за инфузионен разтвор
1 флакон
625 mg/25 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Интравенозно приложение след разреждане
Еднодозов флакон

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява. Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

MSD

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1156/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

ZINPLAVA 25 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор безлтоксумаб (bezlotoxumab)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да Ви бъде приложено това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява ZINPLAVA и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен ZINPLAVA
3. Как ще Ви бъде приложен ZINPLAVA
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате ZINPLAVA
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява ZINPLAVA и за какво се използва

ZINPLAVA съдържа активното вещество безлтоксумаб.

ZINPLAVA е лекарство, което се прилага заедно с антибиотик, за да се предотврати поява на повторна инфекция с *Clostridioides difficile* (ИКД) при възрастни и деца на възраст 1 година и по-големи, при които има висок риск от повторна поява на ИКД.

Как действа ZINPLAVA

- Когато хората развият ИКД обикновено им се предписва антибиотик, за да се премахне инфекцията, но ИКД често може да се появи отново в рамките на седмици или месеци.
- Бактериите, причиняващи ИКД, произвеждат токсин, който може да предизвика възпаление и увреждане на дебелото черво, което води до болки в стомаха и тежка диария. ZINPLAVA действа като се свързва с токсина и го блокира, предотвратявайки по този начин повторната поява на симптомите на ИКД.

2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен ZINPLAVA

Говорете с Вашия лекар, преди да Ви бъде приложен ZINPLAVA.

Не трябва да Ви бъде прилаган ZINPLAVA:

- ако сте алергични към безлтоксумаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

ZINPLAVA не е лечение на ИКД. ZINPLAVA не оказва влияние върху ИКД, която имате понастоящем.

ZINPLAVA се прилага с антибиотичната терапия, която приемате за лечение на ИКД.

Деца

ZINPLAVA не трябва да се използва при деца на възраст под 1 година.

Други лекарства и ZINPLAVA

Информирайте Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Бременност и кърмене

- Ако сте бременна или се опитвате да забременеете, информирайте Вашия лекар.
- Ние не знаем дали ZINPLAVA ще навреди на бебето Ви, докато сте бременна.
- Ако кърмите или планирате да кърмите, първо се консултирайте с Вашия лекар.
- Ние не знаем дали ZINPLAVA преминава в кърмата и се предава на бебето Ви.
- Вие и Вашият лекар трябва да вземете решение дали да приемате ZINPLAVA.

Шофиране и работа с машини

ZINPLAVA не повлиява или повлиява много слабо способността за шофиране и работа с машини.

ZINPLAVA съдържа натрий

Това лекарство съдържа до 182,8 mg натрий (основна съставка на готварската/трапезната сол) във всеки флакон. Това е еквивалентно на 9,1 % от препоръчителния максимален дневен хранителен прием на натрий за възрастен.

3. Как ще Ви бъде приложен ZINPLAVA

- ZINPLAVA ще Ви бъде приложен чрез инфузия (капково вливане) във вена.
- ZINPLAVA ще Ви бъде приложен като една доза и това ще отнеме около 1 час. Вашата доза ще бъде изчислена на базата на телесното Ви тегло.
- Вие трябва да продължите да приемате антибиотика за лечение на ИКД, както е указано от Вашия лекар.

Ако сте пропуснали уговорения час за приложение на ZINPLAVA

- Обадете се веднага на Вашия лекар или медицински специалист, за да планира следващото Ви посещение.
- Много е важно да не пропускате дозата от това лекарство.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Следните нежелани реакции са съобщавани в клинични изпитвания:

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)

- диария
- замаяност
- позиви за повръщане (гадене)
- треска
- главоболие
- високо кръвно налягане
- задух
- умора

Информирайте Вашия лекар или медицински специалист, ако забележите някоя от нежеланите реакции по-горе.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате ZINPLAVA

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета на флакона след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C-8°C). Да не се замразява. Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Разреденият разтвор на ZINPLAVA може да се съхранява или при стайна температура за срок до 16 часа или в хладилник при температура от 2°C до 8°C за срок до 24 часа. Ако е съхраняван в хладилник, оставете интравенозния сак да достигне стайна температура преди употреба.

Не съхранявайте неизползваната част от инфузионния разтвор за повторна употреба. Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа ZINPLAVA

- Активното вещество е безлтоксумаб. Всеки ml от концентрата съдържа 25 mg безлтоксумаб.
Един флакон от 40 ml съдържа 1 000 mg безлтоксумаб.
Един флакон от 25 ml съдържа 625 mg безлтоксумаб.
- Другите съставки са лимонена киселина монохидрат (E330), диетилентриаминпентаоцетна киселина, полисорбат 80 (E433), натриев хлорид, натриев цитрат дихидрат (E331), вода за инжекции и натриев хидроксид (E524) (за корекция на pH).

Как изглежда ZINPLAVA и какво съдържа опаковката

Концентратът за инфузионен разтвор е бистра до леко опалесцираща, безцветна до бледожълта течност.

Предлага се в картонени опаковки, съдържащи един стъклен флакон.

Притежател на разрешението за употреба

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Нидерландия

Производител

Organon Heist bv
Industriepark 30
2220 Heist-op-den-Berg
Белгия

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Нидерландия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 2780 247
dpoc_lithuania@msd.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf.: + 45 4482 4000
dkmail@msd.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500
medinfo@msd.de

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000
(+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: +372 614 4200
dpoc.estonia@msd.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
medinfo.norway@msd.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
dpoc_austria@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@msd.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

France

MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@msd.com

Ísland

Vistor ehf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
dpoc.italy@msd.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel.: + 371 67025300
dpoc.latvia@msd.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
inform_pt@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 520 4201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@msd.com

Дата на последно преразглеждане на листовката {месец ГГГГ}.

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <https://www.ema.europa.eu>.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Приготвяне на разреден разтвор

- Пригответе разредения разтвор веднага след изваждането на флакона(ите) от хладилника или флаконът(ите) може да се съхранява(т) на стайна температура, защитен(и) от светлина до 24 часа преди приготвяне на разредения разтвор.
- Проверете съдържанието на флакона за обезцветяване и наличие на частици преди разреждане. ZINPLAVA е бистра до леко опалесцираща, безцветна до бледожълта течност. Не използвайте флакона, ако разтворът е с променен цвят или съдържа видими частици.

- Не разклащайте флакона.
- Изтеглете необходимия обем от флакона(ите), определен на база теглото на пациента (в kg) и прехвърлете в i.v. сак, съдържащ 0,9 % натриев хлорид инжекционен разтвор, или 5 % декстроза инжекционен разтвор, за да получите разреден разтвор с крайна концентрация от 1 до 10 mg/ml. Смесете разредения разтвор чрез внимателно обръщане.
- Изхвърлете флакона(ите) и цялото неизползвано съдържание.
- Ако разреденият разтвор е съхраняван в хладилник, оставете i.v. сака да достигне стайна температура преди употреба.
- Разреденият разтвор да не се замразява.

Начин на приложение

- Разреденият инфузионен разтвор се прилага интравенозно в продължение на 60 минути, като се използва стерилен, апиrogenен, вграден или допълнителен филтър с ниско протеинно свързване 0,2 до 5 микрона. ZINPLAVA не трябва да се прилага като струйна или болус интравенозна инжекция.
- Разреденият разтвор може да се прилага чрез централен или периферен катетър.
- ZINPLAVA не трябва да се прилага съвместно с други лекарствени продукти, едновременно през същата инфузионна линия.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.