PŘÍLOHA I

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

ZINPLAVA 25 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml koncentrátu obsahuje 25 mg bezlotoxumabu.
Jedna 40ml injekční lahvička obsahuje 1 000 mg bezlotoxumabu.
Jedna 25ml injekční lahvička obsahuje 625 mg bezlotoxumabu.

Bezlotoxumab je lidská monoklonální protilátka, produkovaná ovariálními buňkami čínského křečka technologií rekombinantní DNA. Váže se na toxin B, který vytváří *C. difficile*.

Pomocná látka se známým účinkem

Jeden ml koncentrátu obsahuje 0,2 mmol sodíku, což je 4,57 mg sodíku.
To odpovídá 182,8 mg sodíku v injekční lahvičce (pro 40ml injekční lahvičku) nebo 114,3 mg sodíku v injekční lahvičce (pro 25ml injekční lahvičku).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok.
Čirá až mírně opalescentní, bezbarvá až světle žlutá tekutina.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek ZINPLAVA je indikován k prevenci rekurence infekce vyvolané bakterií *Clostridioides difficile* (CDI) u dospělých a pediatrických pacientů ve věku 1 rok a starších, kteří jsou rekurencí CDI vysoce ohroženi (viz body 4.2, 4.4 a 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Přípravek ZINPLAVA se musí podávat v průběhu antibakteriální léčby CDI (viz body 4.4 a 5.1).

Dospělí a pediatričtí pacienti ve věku 1 rok a starší
Přípravek ZINPLAVA se má podat jako jedna intravenózní infuze v dávce 10 mg/kg (viz níže a bod 6.6).

Zkušenosti s podáním přípravku ZINPLAVA pacientům jsou omezené na jednu epizodu CDI a jedno podání (viz bod 4.4).

Zvláštní populace

Starší pacienti
U pacientů ve věku ≥ 65 let není úprava dávkování nutná (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin
U pacientů s poruchou funkce ledvin není úprava dávkování nutná (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater
U pacientů s poruchou funkce jater není úprava dávkování nutná (viz bod 5.2).

Pediatrická populace
Neexistuje žádné relevantní použití bezlotoxumabu u dětí mladších 1 roku pro indikaci prevence CDI.

Způsob podání

- Naředěný infuzní roztok se podává intravenózně po dobu 60 minut za použití sterilního, nepyrogenního in-line nebo add-on filtru s nízkou vazbou proteinů o velikosti pórů 0,2 mikrometru až 5 mikrometrů. Přípravek ZINPLAVA se nemá podávat jako intravenózní bolus.
- Naředěný roztok lze infundovat centrální kanylou nebo periferním katetrem.
- Přípravek ZINPLAVA se nesmí podávat současně s dalšími léčivými přípravky jednou infuzní kanylou.

Návod k naředění léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost
Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Přípravek ZINPLAVA neléčí CDI a nemá žádný vliv na probíhající epizodu CDI. Přípravek ZINPLAVA se má podat během antibakteriální léčby CDI. O účinnosti přípravku ZINPLAVA, je-li podán po počátečních 10 až 14 dnech antibakteriální léčby CDI, nejsou žádné údaje.

Přípravek ZINPLAVA se nemá podávat jako intravenózní injekce nebo bolus.

S opakovaným podáním přípravku ZINPLAVA pacientům s CDI nejsou žádné zkušenosti.
V klinických studiích dostávali pacienti s CDI pouze jedinou dávku přípravku ZINPLAVA (viz bod 5.1).

Sodík
Tento léčivý přípravek obsahuje až 182,8 mg sodíku v jedné injekční lahvičce, což odpovídá 9,1 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné formální studie interakcí s jinými léčivými přípravky. Terapeutické monoklonální protilátky obvykle nemají signifikantní potenciál k lékovým interakcím, protože přímo neovlivňují enzymy cytochromu P450 a nejsou substráty hepatických nebo renálních transportérů.

Lékové interakce zprostředkované bezlotoxumabem jsou nepravděpodobné, protože cílem bezlotoxumabu je exogenní toxin.

Souběžně s přípravkem ZINPLAVA byla podávána standardní perorální antibakteriální léčba (SoC) na CDI.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání bezlotoxumabu těhotným ženám jsou omezené. Studie na zvířatech neprokazují reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Přípravek ZINPLAVA lze v těhotenství použít pouze tehdy, když klinický stav ženy vyžaduje léčbu bezlotoxumabem.

Kojení

Není známo, zda se bezlotoxumab vylučuje do lidského mateřského mléka. Jelikož se monoklonální protilátky mohou vylučovat do mateřského mléka, je nutno rozhodnout na základě prospěšnosti přípravku ZINPLAVA pro matku, zda přerušit kojení nebo nepodávat přípravek ZINPLAVA.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o možném vlivu bezlotoxumabu na fertilitu. Studie fertility na zvířatech nebyly provedeny. Ve studiích tkáňové zkřížené reaktivity nebyla zjištěna žádná vazba bezlotoxumabu na reprodukční tkáň a ve studiích toxicity opakovaných dávek na myších nebyly zjištěny žádné významné účinky na samčí ani samičí reprodukční orgány (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Bezlotoxumab nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Bezpečnostní profil přípravku ZINPLAVA byl hodnocen ve dvou klinických studiích fáze 3 u dospělých. Nejčastějšími nežádoucími účinky po léčbě přípravkem ZINPLAVA (hlášeny u ≥ 4 % pacientů v průběhu prvních 4 týdnů po infuzi) byly nauzea, průjem, pyrexie a bolest hlavy. Tyto nežádoucí účinky byly s podobnou četností hlášeny u pacientů léčených placebem v porovnání s pacienty, kteří dostávali přípravek ZINPLAVA.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Tabulka 1 uvádí nežádoucí účinky hlášené do 4 týdnů po infuzi u pacientů léčených přípravkem ZINPLAVA, které jsou zde uvedeny podle třídy orgánových systémů. Četnosti nežádoucích účinků jsou definovány následovně: velmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100), vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000), velmi vzácné (< 1/10 000), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky uvedeny podle klesající četnosti.

Tabulka 1: Nežádoucí účinky přípravku ZINPLAVA

Třída orgánových systémů dle MedDRA	**Četnost**	**Nežádoucí účinek (účinky)**
Poruchy nervového systému	Časté	Bolest hlavy
Gastrointestinální poruchy	Časté	Nauzea, průjem
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté	Pyrexie
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Časté	Reakce související s infuzí†

† Viz Popis vybraných nežádoucích účinků níže.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Závažné nežádoucí účinky
V klinických studiích byly závažné nežádoucí účinky, ke kterým došlo do 12 týdnů po infuzi, hlášeny u 29 % pacientů léčených přípravkem ZINPLAVA a u 33 % pacientů, kteří dostávali placebo.

Reakce související s infuzí
Celkem 10 % subjektů ve skupině léčené přípravkem ZINPLAVA zaznamenalo v den infuze nebo den poté jeden nebo více nežádoucích účinků souvisejících s infuzí v porovnání s 8 % ve skupině s placebem. Reakce související s infuzí hlášené u ≥ 0,5 % subjektů, které dostaly přípravek ZINPLAVA, a s četností vyšší než u placeba byly nauzea (3 %), únava (1 %), pyrexie (1 %), závrať (1 %), bolest hlavy (2 %), dyspnoe (1 %) a hypertenze (1 %). Z pacientů, kteří měli reakci související s infuzí, většina hlásila reakci s maximální intenzitou mírného (78 %) nebo středního (20 %) stupně, přičemž většina reakcí vymizela do 24 hodin po nástupu.

Nežádoucí účinky související s imunitou
V klinické studii fáze 1 dostaly zdravé subjekty dvě po sobě jdoucí dávky bezlotoxumabu v množství 10 mg/kg s odstupem 12 týdnů. Nežádoucí účinky po druhé dávce nebyly výrazně odlišné od nežádoucích účinků pozorovaných po první dávce, přičemž byly konzistentní s nežádoucími účinky pozorovanými ve dvou hodnoceních fáze 3 (MODIFY I a MODIFY II; viz bod 5.1), v nichž všichni pacienti dostali jednu dávku.

Pediatrická populace

Bezpečnost přípravku ZINPLAVA byla hodnocena v jednom klinickém hodnocení fáze 3 (MODIFY III), ve kterém 107 pediatrických pacientů ve věku 1 až < 18 let (4 pacienti ve věku 1 až < 2 roky, 33 pacientů ve věku 2 až < 6 let, 26 pacientů ve věku 6 až < 12 let a 44 pacientů ve věku 12 až < 18 let) dostalo jednu dávku 10 mg/kg přípravku ZINPLAVA. Bezpečnostní profil u pediatrických pacientů byl shodný s profilem u dospělých.

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

4.9 Předávkování

S předávkováním přípravku ZINPLAVA nejsou žádné klinické zkušenosti. V klinických studiích dostávaly zdravé subjekty dávku až 20 mg/kg, která byla obecně dobře snášena. Při předávkování je nutno pacienty pečlivě sledovat na známky a příznaky nežádoucích účinků a zavést příslušnou symptomatickou léčbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antiinfektiva pro systémovou aplikaci, antibakteriální monoklonální protilátky. ATC kód: J06BC03

Mechanismus účinku

Bezlotoxumab je lidská monoklonální protilátka proti toxinu, která se s velkou afinitou váže na toxin B vytvářený bakterií *C. difficile* a neutralizuje jeho aktivitu. Bezlotoxumab brání rekurenci CDI

tím, že poskytuje zesílenou pasivní imunitu proti toxinu produkovanému při přerůstání perzistentních nebo nově získaných spor bakterie *C. difficile*.

Farmakodynamické účinky

Mikrobiologie

Aktivita in vitro a in vivo
Epitop toxinu B, na který se váže bezlotoxumab, je u všech známých sekvencí toxinu konzervovaný, i když není identický.

Klinické studie

Účinnost přípravku ZINPLAVA (bezlotoxumab) byla hodnocena ve dvou randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných, multicentrických studiích fáze 3 (MODIFY I a MODIFY II), kde bylo 810 pacientů randomizováno do skupiny léčené bezlotoxumabem a 803 pacientů do skupiny léčené placebem. 781 pacientů ze skupiny, která dostávala přípravek ZINPLAVA, a 773 pacientů ze skupiny, která dostávala placebo, dokončilo studie a bylo zařazeno do plně analyzovaného souboru (FAS). Všichni pacienti současně dostávali standardní antibakteriální terapii CDI. Randomizace byla stratifikována podle antibakteriálního léčiva a hospitalizačního statusu (hospitalizovaný versus ambulantní pacient) v okamžiku zařazení do studie. Dospělí pacienti měli potvrzenou diagnózu CDI, která byla definována jako průjem (3 nebo více řídkých stolic, definovaných v Bristolské škále typů stolice jako typy 5 až 7 za 24 nebo méně hodin) a pozitivní test stolice na toxigenní *C. difficile* ze vzorku stolice získaného ne déle než 7 dní před zařazením do studie.

Pacienti podstoupili 10denní až 14denní léčbu CDI perorálními antibakteriálními léky (metronidazol, vankomycin nebo fidaxomicin, podle rozhodnutí lékaře). Pacienti léčení perorálním vankomycinem nebo perorálním fidaxomicinem mohli rovněž dostávat i.v. metronidazol.

Před dokončením antibakteriální léčby byla podána jedna infuze přípravku ZINPLAVA nebo placeba a pacienti byli po infuzi 12 týdnů sledováni. Den infuze přípravku ZINPLAVA nebo placeba se ve vztahu k zahájení antibakteriální léčby pohyboval od jednoho dne před zahájením antibakteriální léčby do 14. dne, přičemž medián byl 3 dny antibakteriální léčby.

Výchozí charakteristiky 781 pacientů léčených přípravkem ZINPLAVA a 773 pacientů léčených placebem byly u všech léčených skupin podobné. Medián věku byl 65 let, 85 % byli běloši, 57 % byly ženy a 68 % pacientů bylo hospitalizovaných. Podobný podíl pacientů dostával jako antibakteriální léčbu CDI perorálně podávaný metronidazol (48 %) nebo perorálně podávaný vankomycin (48 %) a jen 4 % pacientů dostávala fidaxomicin.

Míra rekurence CDI je uvedena v Tabulce 2.

Tabulka 2: Míra rekurence CDI do 12 týdnů po infuzi (MODIFY I a MODIFY II, plně analyzovaný soubor[*])

ZINPLAVA s SoC[†] Procento (n/N)	**Placebo s SoC[†] Procento (n/N)**	**Upravený rozdíl (95% interval spolehlivosti)[‡]**	**Hodnota p**
16,5 (129/781)	26,6 (206/773)	-10,0 (-14,0; -6,0)	<0,0001

n = počet pacientů v analyzované populaci, kteří splňovali cílové parametry
N = počet pacientů zařazených do analyzované populace
[*] plně analyzovaný soubor = podsoubor všech randomizovaných pacientů, kam nebyli zařazeni pacienti, kteří: (i) nedostali infuzi hodnocené medikace, (ii) neměli pozitivní lokální test stolice na toxigenní *C. difficile*; (iii) nedostávali protokolem definovanou standardní léčbu v okénku 1 dne okolo infuze; (iv) nesplňovali zásady správné klinické praxe
[†] SoC = standardní antibakteriální léčba (Standard of Care antibiotic) (metronidazol nebo vankomycin nebo fidaxomicin)
[‡] Jednostranná hodnota p založená na Miettinenově a Nurminenově metodě stratifikovaná dle protokolu (MODIFY I a MODIFY II), standardní antibakteriální léčbě (metronidazol vs. vankomycin vs. fidaxomicin) a statutu hospitalizace (hospitalizovaný versus ambulantní pacient)

V Tabulce 3 jsou výsledky z prospektivně plánované kombinované analýzy dvou hodnoceních fáze 3 uvádějící míry rekurence CDI u předem specifikovaných podskupin pacientů s vysokým rizikem rekurence CDI. Celkem 51 % subjektů bylo ve věku ≥ 65 let, 29 % bylo ve věku ≥ 75 let a 39 % dostávalo jeden nebo více systémových antibakteriálních léků v průběhu 12 týdnů sledování. Osmadvacet % ze všech pacientů mělo v průběhu šesti měsíců před léčenou epizodou jednu nebo více epizod CDI (18 % pacientů mělo před léčenou epizodou jednu epizodu, 7 % mělo dvě epizody a několik pacientů mělo 3 nebo více předchozích epizod). Jedenadvacet % pacientů mělo oslabenou imunitu a 16 % mělo klinicky závažnou CDI. Z 976/1 554 (62 %) pacientů, kteří měli pozitivní výchozí kultivaci stolice na *C. difficile*, byl u 22 % (217 z 976 pacientů) izolován hypervirulentní kmen (ribotypy 027, 078 nebo 244), většina těchto kmenů (87 %, 189 z 217 kmenů) byla ribotypu 027.

Tito pacienti měli rizikové faktory, které byly primárně, ale ne výlučně, spojeny s vyšším rizikem rekurence CDI. Data o účinnosti neukazují, že by přípravek ZINPLAVA byl prospěšný u pacientů bez známých rizikových faktorů CDI.

Tabulka 3: Míra rekurence CDI podle podskupin podle rizikových faktorů (MODIFY I a MODIFY II, plně analyzovaný soubor[*])

Charakteristika při zařazení do studie	Přípravek ZINPLAVA s SoC[†] Procento (n/N)	Placebo s SoC[†] Procento (n/N)	Rozdíl (95% interval spolehlivosti)[‡]
Věk ≥ 65 let	15,4 (60/390)	31,4 (127/405)	-16,0 (-21,7; -10,2)
Jedna nebo více epizod CDI za posledních 6 měsíců v anamnéze	25,0 (54/216)	41,1 (90/219)	-16,1 (-24,7; -7,3)
Oslabená imunita[§]	14,6 (26/178)	27,5 (42/153)	-12,8 (-21,7; -4,1)
Závažná CDI[¶]	10,7 (13/122)	22,4 (28/125)	-11,7 (-21,1; -2,5)
Infikovaní hypervirulentním kmenem[#]	21,6 (22/102)	32,2 (37/115)	-10,6 (-22,1; 1,3)
Infikovaní ribotypem 027	23,6 (21/89)	34,0 (34/100)	-10,4 (-23,0; 2,6)

n = počet pacientů v podskupině, kteří splňovali cílové parametry

N = počet pacientů v podskupině

[*] plně analyzovaný soubor = podsoubor všech randomizovaných pacientů, kam nebyli zařazeni pacienti, kteří: (i) nedostali infuzi hodnocené medikace, (ii) neměli pozitivní lokální test stolice na toxigenní *C. difficile*; (iii) nedostávali protokolem definovanou standardní léčbu v okénku 1 dne okolo infuze

[†] SoC = standardní antibakteriální léčba (Standard of Care antibiotic) (metronidazol nebo vankomycin nebo fidaxomicin)

[‡] Na základě Miettinenovy a Nurminenovy metody bez stratifikace

[§] Založeno na zdravotním stavu nebo podané medikaci, jež by mohly vést k imunosupresi

[¶] Zarovo skóre ≥ 2

[#] Hypervirulentní kmen zahrnoval následující: ribotypy 027, 078 nebo 244

V klinických studiích byl poměr klinické léčby nastalé epizody CDI v léčebných ramenech srovnatelný.

Pediatrická populace

Přípravek ZINPLAVA byl hodnocen v randomizovaném, dvojitě zaslepeném, placebem kontrolovaném, multicentrickém klinickém hodnocení (MODIFY III) u pediatrických pacientů ve věku 1 až méně než 18 let. Zařazení pacienti měli diagnózu CDI a dostávali SoC (vankomycin, metronidazol nebo fidaxomicin) pro výchozí CDI. V tomto hodnocení bylo randomizováno a léčeno 143 pacientů, z nichž 107 dostalo jednu infuzi přípravku ZINPLAVA (10 mg/kg) a 36 infuzi placeba. Z těchto randomizovaných pacientů bylo 58 % ve věku 1 až < 12 let, 52 % byli muži, 80 % byli běloši a 7 % mělo multirasový původ. Většina (94 %) pacientů měla jeden nebo více rizikových faktorů pro recidivu CDI. Nejčastějšími rizikovými faktory byla imunokompromitace (72,7 %) a léčba 1 nebo více systémovými antibakteriálními látkami během léčby CDI při vstupu do studie (62,6 %).

Primárními cíli v této studii bylo posouzení bezpečnosti a farmakokinetiky bezlotoxumabu; účinnost byla sekundárním cílovým parametrem. Výsledky týkající se farmakokinetiky viz bod 5.2. Po podání jedné infuze bezlotoxumabu nebo placeba bylo procento pacientů v mITT populaci s počáteční klinickou odpovědí, u kterých došlo během 12 týdnů k recidivě CDI a u nichž bylo vysoké riziko recidivy CDI, 12,1 % (11/91) u bezlotoxumabu a 15,2 % (5/33) u placeba.

Imunogenita

Imunogenita přípravku ZINPLAVA byla v hodnoceních MODIFY I, MODIFY II a MODIFY III hodnocena pomocí elektrochemiluminiscenčních (ECL) metod.

Po léčbě přípravkem ZINPLAVA ve studiích MODIFY I a MODIFY II nebyl žádný ze 710 vyhodnotitelných pacientů pozitivně testován na protilátky proti bezlotoxumabu vzniklé během léčby. I když je přípravek ZINPLAVA určen k jednomu podání, byla u 29 zdravých subjektů

hodnocena imunogenita bezlotoxumabu po druhém podání v dávce 10 mg/kg, a to 12 týdnů po první dávce. Žádné protilátky proti bezlotoxumabu po druhé dávce nebyly zjištěny.

Po léčbě přípravkem ZINPLAVA v hodnocení MODIFY III měli 2 ze 100 hodnotitelných pediatrických pacientů pozitivní test na protilátky proti bezlotoxumabu; ani jeden neměl neutralizační protilátky.

Ohledně opakovaného podání bezlotoxumabu pacientům s CDI nejsou k dispozici žádné údaje.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Bezlotoxumab se podává intravenózně, a proto je ihned a zcela biologicky dostupný. Po jednom i.v. podání bezlotoxumabu v dávce 10 mg/kg byla u pacientů s CDI geometrická průměrná hodnota (% CV) $AUC_{(0-\infty)}$ 53 000 µg*h/ml (40,2 %), geometrická průměrná hodnota C_{max} byla 185 µg/ml (20,7 %) a geometrická průměrná hodnota $C_{12\ týdnů}$ byla 3,23 µg/ml (120,7 %). Expozice bezlotoxumabu u zdravých subjektů se v dávkovém rozmezí 0,3 až 20 mg/kg zvyšovaly přibližně úměrně dávce.

Distribuce

Bezlotoxumab má omezenou extravaskulární distribuci. Průměrná hodnota distribučního objemu bezlotoxumabu byla 7,33 l (CV: 16 %).

Biotransformace

Bezlotoxumab se rozkládá procesem degradace proteinů; metabolizace k jeho clearance nepřispívá.

Eliminace

Bezlotoxumab se z těla eliminuje převážně degradací proteinu. Průměrná hodnota clearance bezlotoxumabu byla 0,317 l/den (CV: 41 %) a terminální poločas ($t_{½}$) byl přibližně 19 dní (28 %).

Zvláštní populace

Vliv různých proměnných na farmakokinetiku bezlotoxumabu byl hodnocen v populační farmakokinetické analýze. Clearance bezlotoxumabu se zvyšovala se zvyšující se tělesnou hmotností; výsledně rozdíly v expozici jsou odpovídajícím způsobem vyřešeny podáním dávky na základě tělesné hmotnosti.

Následující faktory neměly na expozici bezlotoxumabu klinicky významný vliv a úprava dávky tak není potřebná: věk (rozmezí 18 až 100 let), pohlaví, rasa, etnický původ, porucha funkce ledvin, porucha funkce jater a přítomnost komorbidit.

Porucha funkce ledvin

Vliv poruchy funkce ledvin na farmakokinetiku bezlotoxumabu byl hodnocen u pacientů s mírnou (eGFR 60 až < 90 ml/min/1,73 m^2), středně těžkou (eGFR 30 až < 60 ml/min/1,73 m^2) nebo těžkou (eGFR 15 až < 30 ml/min/1,73 m^2) poruchou funkce ledvin nebo s terminálním stadiem selhání ledvin (eGFR < 15 ml/min/1,73 m^2) v porovnání s pacienty vykazujícími normální (eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m^2) funkci ledvin. Mezi pacienty s poruchou funkce ledvin a s normální funkcí ledvin nebyly v expozici bezlotoxumabu zjištěny žádné klinicky významné rozdíly.

Porucha funkce jater

Vliv poruchy funkce jater na farmakokinetiku bezlotoxumabu byl hodnocen u pacientů s poruchou funkce jater (definovanou jako přítomnost dvou nebo více z následujících charakteristik: [1] albumin

≤ 3,1 g/dl; [2] ALT ≥ 2x horní hranice normálu; [3] celkový bilirubin ≥ 1,3x horní hranice normálu nebo [4] mírná, středně těžká nebo těžká choroba jater hlášená pomocí Charlsonova indexu komorbidity) v porovnání s pacienty vykazujícími normální funkci jater. Mezi pacienty s poruchou funkce jater a s normální funkcí jater nebyly v expozici bezlotoxumabu zjištěny žádné klinicky významné rozdíly.

Starší pacienti

Vliv věku na farmakokinetiku bezlotoxumabu byl hodnocen u pacientů ve věku od 18 do 100 let. Mezi staršími pacienty ve věku 65 let a více a pacienty mladšími než 65 let nebyly v expozici bezlotoxumabu zjištěny žádné klinicky významné rozdíly.

Pediatrická populace

Farmakokinetika bezlotoxumabu u pediatrických pacientů ve věku 1 rok a starších (n=91), kterým byla podána jedna intravenózní infuze bezlotoxumabu v dávce 10 mg/kg, je uvedena v tabulce 4. Expozice bezlotoxumabu ($AUC_{0\text{-}inf}$) u pediatrických pacientů byla podobná jako u dospělých.

Tabulka 4: Shrnutí farmakokinetiky bezlotoxumabu po podání jedné infuze bezlotoxumabu v dávce 10 mg/kg u pediatrických pacientů

	Věková skupina			
	1 až < 4 roky (n=20)	**4 až < 7 let (n=13)**	**7 až < 12 let (n=21)**	**12 až < 18 let (n=37)**
PK parametr	**Geometrický průměr (%CV)**			
C_{max} (µg/ml)	112 (37,4 %)	136 (32,2 %)	143 (24,0 %)	155 (28,2 %)
AUC_{inf} (µg*h/ml)	44 500 (33,4 %)	40 400 (33,7 %)	43 600 (38,5 %)	56 100 (30,7 %)†
$C_{12\ týdnů}$ (µg/ml)	2,70 (83,2 %)‡	1,46 (196,6 %)	2,45 (88,7 %)‡	3,85 (73,0 %)†
Terminální poločas (dny)	18,4 (32,0 %)	17,6 (36,6 %)	18,2 (35,3 %)	21,7 (22,1 %)†
Clearance (l/den)	0,070 (33,2 %)	0,116 (44,2 %)	0,171 (45,0 %)	0,240 (33,7 %)†
Distribuční objem (l)	1,85 (39,1 %)	2,95 (36,8 %)	4,51 (27,7 %)	7,50 (33,3 %)†

†-n=36; PK parametry kromě C_{max} nemohly být stanoveny u jednoho subjektu kvůli neúplnému profilu koncentrace-čas

‡-n=19; $C_{12\ týdnů}$ nebyla určena pro 1 nebo 2 subjekty

Tabulka 5: Shrnutí farmakokinetiky bezlotoxumabu po podání jedné infuze bezlotoxumabu v dávce 10 mg/kg podle tělesné hmotnosti u pediatrických pacientů

	Skupiny podle tělesné hmotnosti				
	<15 kg (n=14)	**15 až <20 kg (n=13)**	**20 až <30 kg (n=17)**	**30 až <40 kg (n=13)**	**≥40 kg (n=34)**
PK parametr	**Geometrický průměr (%CV)**				
C_{max} (µg/ml)	123 (31,5 %)	116 (49,4 %)	130 (20,4 %)	144 (25,8 %)	160 (26,4 %)
AUC_{inf} (µg*h/ml)	43 400 (35,3 %)	44 400 (32,5 %)	39 000 (41,1 %)	44 800 (25,4 %)	58 900 (28,0 %)†
$C_{12\ týdnů}$ (µg/ml)	2,32 (67,8 %)‡	2,81 (92,9 %)	1,84 (199,5 %)§	2,49 (80,0 %)	3,79 (82,6 %)†
Terminální poločas (dny)	17,3 (29,7 %)	20,3 (26,2 %)	17,7 (46,5 %)	20,2 (23,4 %)	20,9 (24,4 %)†
Clearance (l/den)	0,063 (29,5 %)	0,093 (32,0 %)	0,146 (47,0 %)	0,191 (23,8 %)	0,250 (35,0 %)†
Distribuční objem (l)	1,57 (31,4 %)	2,72 (33,3 %)	3,72 (31,2 %)	5,56 (21,8 %)	7,51 (35,2 %)†

† n=33; PK parametry kromě C_{max} nemohly být stanoveny u jednoho subjektu kvůli neúplnému profilu koncentrace-čas
‡ n=13; $C_{12\ týdnů}$ nebyla určena pro 1 subjekt
§ n=15; $C_{12\ týdnů}$ nebyla určena pro 2 subjekty

Neexistuje žádný zjevný vztah mezi expozicí bezlotoxumabu a tělesnou hmotností pro dávkování bezlotoxumabu na základě hmotnosti u pediatrických pacientů. Na základě populační farmakokinetické analýzy u bezlotoxumabu neměly následující faktory žádný klinicky významný vliv na expozici bezlotoxumabu: věk, pohlaví, poškození ledvin a rasa.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií toxicity po opakovaném podávání neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Genotoxický a kancerogenní potenciál nebyly hodnoceny.

Studie reprodukční a vývojové toxicity na zvířatech nebyly s bezlotoxumabem provedeny. Ve studiích toxicity opakovaných dávek na myších nebyly zjištěny žádné významné účinky na samčí ani samičí reprodukční orgány a ve studiích tkáňové zkřížené reaktivity nebyla zjištěna žádná vazba bezlotoxumabu na reprodukční tkáň.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát kyseliny citronové (E330)
Kyselina pentetová
Polysorbát 80 (E433)
Chlorid sodný

Dihydrát natrium-citrátu (E331)
Voda pro injekci
Hydroxid sodný (E524) (k úpravě pH).

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička: 3 roky.

Infuzní roztok: chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 24 hodin při teplotě 2 °C - 8 °C nebo 16 hodin při teplotě do 25 °C (pokojové teplotě). Tyto časové limity zahrnují uchovávání infuzního roztoku v infuzním vaku po dobu trvání infuze.
Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně nemá být doba delší než 24 hodin při 2 °C - 8 °C nebo 16 hodin při teplotě do 25 °C (pokojové teplotě).

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičku v papírové krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Ohledně podmínek uchovávání léčivého přípravku po naředění viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Injekční lahvička ze skla třídy I obsahující 40 ml nebo 25 ml roztoku, s chlorbutylovou zátkou a odtrhovacím víčkem.

Jedna krabička obsahuje jednu injekční lahvičku.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Příprava naředěného roztoku

- Naředěný roztok připravte ihned po vyjmutí injekční lahvičky (injekčních lahviček) z chlazeného prostředí, popřípadě lze injekční lahvičku (lahvičky) před přípravou naředěného roztoku uchovávat chráněné před světlem při pokojové teplotě po dobu až 24 hodin.
- Obsah injekční lahvičky před naředěním zkontrolujte na změnu zbarvení a přítomnost pevných částic. Přípravek ZINPLAVA je čirá až mírně opalescentní, bezbarvá až světle žlutá tekutina. Injekční lahvičku nepoužívejte, pokud roztok změnil barvu nebo obsahuje viditelné částice.
- Injekční lahvičkou netřepejte.
- Z injekční lahvičky (injekčních lahviček) odeberte na základě pacientovy tělesné hmotnosti (v kg) potřebný objem a přeneste jej do intravenózního vaku obsahujícího buď 0,9% roztok chloridu sodného na injekci nebo 5% roztok dextrózy na injekci, abyste připravil(a) naředěný roztok s konečnou koncentrací v rozmezí od 1 do 10 mg/ml. Naředěný roztok promíchejte mírným obracením.
- Injekční lahvičku (lahvičky) a všechen nepoužitý obsah zlikvidujte.
- Pokud je naředěný roztok vychlazený, nechejte intravenózní vak před použitím ohřát na pokojovou teplotu.
- Naředěný roztok chraňte před mrazem.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 18. ledna 2017
Datum posledního prodloužení registrace: 1. září 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

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

PŘÍLOHA II

A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce biologické léčivé látky

Lonza Biologics Inc.
101 International Drive
Portsmouth
New Hampshire
03801
Spojené Státy

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

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

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:
- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III

OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. **OZNAČENÍ NA OBALU**

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

ZINPLAVA 25 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok
bezlotoxumab

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna 40ml injekční lahvička obsahuje 1 000 mg bezlotoxumabu.
Jeden ml obsahuje 25 mg bezlotoxumabu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: monohydrát kyseliny citronové, kyselina pentetová, polysorbát 80, chlorid sodný, dihydrát natrium-citrátu, voda pro injekci, hydroxid sodný.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok
1 injekční lahvička
1 000 mg/40 ml

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Intravenózní podání po naředění
Injekční lahvička k podání jedné dávky

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/16/1156/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU
ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

ZINPLAVA 25 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok
bezlotoxumab

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje 1 000 mg bezlotoxumabu.
Jeden ml obsahuje 25 mg bezlotoxumabu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: monohydrát kyseliny citronové, kyselina pentetová, polysorbát 80, chlorid sodný, dihydrát natrium-citrátu, voda pro injekci, hydroxid sodný.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok
1 injekční lahvička
1 000 mg/40 ml

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Intravenózní podání po naředění
Injekční lahvička k podání jedné dávky

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

MSD

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/16/1156/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

ZINPLAVA 25 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok
bezlotoxumab

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna 25ml injekční lahvička obsahuje 625 mg bezlotoxumabu.
Jeden ml obsahuje 25 mg bezlotoxumabu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: monohydrát kyseliny citronové, kyselina pentetová, polysorbát 80, chlorid sodný, dihydrát natrium-citrátu, voda pro injekci, hydroxid sodný.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok
1 injekční lahvička
625 mg/25 ml

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Intravenózní podání po naředění
Injekční lahvička k podání jedné dávky

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/16/1156/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU
ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

ZINPLAVA 25 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok
bezlotoxumab

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje 625 mg bezlotoxumabu.
Jeden ml obsahuje 25 mg bezlotoxumabu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: monohydrát kyseliny citronové, kyselina pentetová, polysorbát 80, chlorid sodný, dihydrát natrium-citrátu, voda pro injekci, hydroxid sodný.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok
1 injekční lahvička
625 mg/25 ml

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Intravenózní podání po naředění
Injekční lahvička k podání jedné dávky

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

MSD

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/16/1156/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

ZINPLAVA 25 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok
bezlotoxumab

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než Vám bude tento přípravek podán, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.
- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek ZINPLAVA a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek ZINPLAVA podán
3. Jak se přípravek ZINPLAVA podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek ZINPLAVA uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek ZINPLAVA a k čemu se používá

Přípravek ZINPLAVA obsahuje léčivou látku bezlotoxumab.

Přípravek ZINPLAVA je lék, který se podává spolu s antibiotikem, aby se zabránilo znovuvzplanutí infekce vyvolané bakterií *Clostridioides difficile* (CDI) u dospělých a dětí od 1 roku věku nebo starších s vysokým rizikem znovuvzplanutí CDI.

Jak přípravek ZINPLAVA působí
- Pokud je člověk stižen CDI, obvykle dostává k tomu, aby se infekce zbavil, antibiotikum, nicméně CDI se často během týdnů nebo měsíců vrací.
- Bakterie odpovědné za CDI vytvářejí toxin, který může vést k zánětu a poškození tlustého střeva, což vyvolává bolesti břicha a závažné průjmy. Přípravek ZINPLAVA působí tak, že se na tento toxin naváže a blokuje jej, čímž zabrání návratu příznaků CDI.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek ZINPLAVA podán

Poraďte se se svým lékařem předtím, než Vám bude přípravek ZINPLAVA podán.

Přípravek ZINPLAVA Vám nesmí být podán:
- jestliže jste alergický(á) na bezlotoxumab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření
Přípravek ZINPLAVA není lék na CDI. Přípravek ZINPLAVA nemá žádný vliv na CDI, kterou právě máte.

Přípravek ZINPLAVA se podává k antibiotické léčbě, kterou dostáváte na CDI.

Děti
Přípravek ZINPLAVA se nemá používat u dětí ve věku do 1 roku.

Další léčivé přípravky a přípravek ZINPLAVA
Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Těhotenství a kojení
- Pokud jste těhotná nebo plánujete otěhotnět, sdělte to svému lékaři.
- Není známo, zda přípravek ZINPLAVA nepoškodí v těhotenství Vaše dítě.
- Pokud kojíte nebo kojení plánujete, poraďte se napřed se svým lékařem.
- Není známo, zda se přípravek ZINPLAVA nedostává do mateřského mléka a zda se tak nepřenáší k dítěti.
- O tom, zda Vám bude přípravek ZINPLAVA podán, rozhodnete spolu se svým lékařem.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů
Přípravek ZINPLAVA nemá na schopnost řídit a obsluhovat stroje žádný nebo má jen malý vliv.

Přípravek ZINPLAVA obsahuje sodík
Tento léčivý přípravek obsahuje až 182,8 mg sodíku (hlavní složka kuchyňské soli) v jedné injekční lahvičce. To odpovídá 9,1% doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou pro dospělého.

3. Jak se přípravek ZINPLAVA podává

- Přípravek ZINPLAVA Vám bude podán jako infuze (kapačka) do žíly.
- Přípravek ZINPLAVA Vám bude podán v jedné dávce, což zabere asi 1 hodinu. Dávka bude vypočítána podle Vaší tělesné hmotnosti.
- Antibiotikum k léčbě CDI musíte brát dál podle pokynů svého lékaře.

Pokud na sjednané podání přípravku ZINPLAVA zapomenete přijít
- Ihned zavolejte svému lékaři nebo zdravotníkovi, abyste dohodli jinou návštěvu.
- Je velmi důležité, abyste na podání tohoto léku nezapomněl(a).

Máte-li jakékoli další otázky týkající se podávání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

V klinických hodnoceních byly hlášeny následující nežádoucí účinky:

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 lidí)
- průjem
- závrať
- pocit na zvracení (nauzea)
- horečka
- bolest hlavy
- vysoký krevní tlak
- dušnost
- únava

Pokud zaznamenáte některý z výše uvedených nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotníkovi.

Hlášení nežádoucích účinků
Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek ZINPLAVA uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a injekční lahvičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Naředěný roztok přípravku ZINPLAVA má být uchováván buď při pokojové teplotě po dobu 16 hodin, nebo v chladničce při teplotě 2 °C - 8 °C po dobu až 24 hodin. Pokud je naředěný roztok vychlazený, nechejte intravenózní vak před použitím ohřát na pokojovou teplotu.

Žádnou zbylou část infuzního roztoku neuchovávejte pro další použití. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek ZINPLAVA obsahuje
- Léčivou látkou je bezlotoxumab. Jeden ml koncentrátu obsahuje 25 mg bezlotoxumabu.
  Jedna 40ml injekční lahvička obsahuje 1 000 mg bezlotoxumabu.
  Jedna 25ml injekční lahvička obsahuje 625 mg bezlotoxumabu.

- Pomocnými látkami jsou monohydrát kyseliny citronové (E330), kyselina pentetová, polysorbát 80 (E433), chlorid sodný, dihydrát natrium-citrátu (E331), voda pro injekci a hydroxid sodný (E524) (k úpravě pH).

Jak přípravek ZINPLAVA vypadá a co obsahuje toto balení
Koncentrát pro infuzní roztok je čirá až slabě zakalená, bezbarvá až světle žlutá tekutina.
Je k dispozici v krabičkách obsahujících jednu injekční lahvičku.

Držitel rozhodnutí o registraci
Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Nizozemsko

Výrobce
Organon Heist bv
Industriepark 30
2220 Heist-op-den-Berg
Belgie

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

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

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

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

Deutschland
MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)
e-mail@msd.de

Eesti
Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

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

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

Lietuva
UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. + 370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

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

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

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

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

Norge
MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

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

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

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia
MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
medicalinformation.it@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 67364224
msd_lv@merck.com

Slovenija
Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 5204 201
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@merck.com

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {měsíc RRRR}.

Další zdroje informací

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

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Příprava naředěného roztoku

- Naředěný roztok připravte ihned po vyjmutí injekční lahvičky (injekčních lahviček) z chlazeného prostředí, popřípadě lze injekční lahvičku (lahvičky) před přípravou naředěného roztoku uchovávat chráněné před světlem při pokojové teplotě po dobu až 24 hodin.
- Obsah injekční lahvičky před naředěním zkontrolujte na změnu zbarvení a přítomnost pevných částic. Přípravek ZINPLAVA je čirá až mírně opalescentní, bezbarvá až světle žlutá tekutina. Injekční lahvičku nepoužívejte, pokud roztok změnil barvu nebo obsahuje viditelné částice.
- Injekční lahvičkou netřepejte.
- Z injekční lahvičky (injekčních lahviček) odeberte na základě pacientovy tělesné hmotnosti (v kg) potřebný objem a přeneste jej do intravenózního vaku obsahujícího buď 0,9% roztok chloridu sodného na injekci nebo 5% roztok dextrózy na injekci, abyste připravil(a) naředěný roztok s konečnou koncentrací v rozmezí od 1 do 10 mg/ml. Naředěný roztok promíchejte mírným obracením.
- Injekční lahvičku (lahvičky) a všechen nepoužitý obsah zlikvidujte.
- Pokud je naředěný roztok vychlazený, nechejte intravenózní vak před použitím ohřát na pokojovou teplotu.
- Naředěný roztok chraňte před mrazem.

Způsob podání

- Naředěný infuzní roztok se podává intravenózně po dobu 60 minut za použití sterilního, nepyrogenního in-line nebo add-on filtru s nízkou vazbou proteinů o velikosti pórů 0,2 mikrometru až 5 mikrometrů. Přípravek ZINPLAVA se nemá podávat jako intravenózní bolus.
- Naředěný roztok lze infundovat centrální kanylou nebo periferním katetrem.
- Přípravek ZINPLAVA se nesmí podávat současně s dalšími léčivými přípravky jednou infuzní kanylou.

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