

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ZINPLAVA 25 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε ml πυκνού διαλύματος περιέχει 25 mg bezlotoxumab.

Ένα φιαλίδιο των 40 ml περιέχει 1.000 mg bezlotoxumab.

Ένα φιαλίδιο των 25 ml περιέχει 625 mg bezlotoxumab.

Το Bezlotoxumab είναι ένα ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα παραγόμενο σε ωοθήκη Κινεζικού κρικητού (*Chinese hamster*) με την τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA. Συνδέεται με την τοξίνη B του *C. Difficile*.

### Έκδοχο με γνωστή δράση

Κάθε ml πυκνού διαλύματος περιέχει 0,2 mmol νατρίου, το οποίο είναι 4,57 mg νατρίου.

Αυτό αντιστοιχεί σε 182,8 mg νατρίου ανά φιαλίδιο (για τη συσκευασία φιαλιδίου των 40 ml) ή 114,3 mg νατρίου ανά φιαλίδιο (για τη συσκευασία φιαλιδίου των 25 ml).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Διαυγές έως μετρίως ιριδίζον, άχρωμο έως υποκίτρινο υγρό.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το ZINPLAVA ενδείκνυται για την πρόληψη της επανεμφάνισης της λοίμωξης του *Clostridium difficile* (CDI) σε ενήλικες που βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο επανεμφάνισης της CDI (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 5.1).

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

#### Δοσολογία

Το ZINPLAVA θα πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια αντιβακτηριακής θεραπείας για CDI (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

Το ZINPLAVA θα πρέπει να χορηγείται ως εφάπαξ ενδοφλέβια έγχυση των 10 mg/kg (βλ. παρακάτω και παράγραφο 6.6).

Η εμπειρία με ZINPLAVA περιορίζεται σε ασθενείς με ένα επεισόδιο CDI και άπαξ χορήγηση (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Ειδικοί πληθυσμοί

##### *Ηλικιωμένοι*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς ηλικίας  $\geq 65$  ετών (βλ. παράγραφο 5.2).

### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 5.2)

### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του ZINPLAVA σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

### Τρόπος χορήγησης

- Χορηγήστε το αραιωμένο διάλυμα για έγχυση ενδοφλεβίως για 60 λεπτά χρησιμοποιώντας ένα στείρο, μη πυρετογόνο φίλτρο χαμηλής πρωτεϊνικής σύνδεσης με μέγεθος πόρων 0,2 έως 5 μικρόμετρα εν-σειρά (in-line) ή επιπρόσθετο (add-on). Το ZINPLAVA δε θα πρέπει να χορηγείται ως ενδοφλέβια ώθηση ή bolus.
- Το αραιωμένο διάλυμα μπορεί να εγχυθεί μέσω κεντρικής γραμμής ή περιφερικού καθετήρα.
- Το ZINPLAVA δε θα πρέπει να συγχωρηγείται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα ταυτόχρονα μέσω της ίδιας γραμμής έγχυσης.

Για οδηγίες σχετικά με την αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

#### Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

Το ZINPLAVA δεν είναι θεραπεία για τη CDI και δεν έχει καμία επίδραση στο υφιστάμενο επεισόδιο CDI. Το ZINPLAVA πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια αντιβακτηριακής θεραπείας για CDI. Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα του ZINPLAVA εάν χορηγηθεί μετά την αρχική αντιβακτηριακή θεραπεία των 10 έως 14 ημερών για τη CDI.

Το ZINPLAVA δε θα πρέπει να χορηγείται ως ενδοφλέβια ώθηση ή bolus.

Δεν υπάρχει εμπειρία σχετικά με την επαναλαμβανόμενη χορήγηση του ZINPLAVA σε ασθενείς με CDI. Σε κλινικές δοκιμές, στους ασθενείς με CDI χορηγήθηκε μόνο μία εφάπαξ δόση του ZINPLAVA (βλ. παράγραφο 5.1).

#### Νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει μέχρι και 182,8 mg νατρίου ανά φιαλίδιο, που ισοδυναμεί με το 9,1 % της συνιστώμενης μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης 2 g νατρίου του ΠΟΥ για έναν ενήλικα.

### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες μελέτες αλληλεπίδρασης με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα. Τα θεραπευτικά μονοκλωνικά αντισώματα δεν έχουν συνήθως δυναμικό σημαντικών αλληλεπιδράσεων φαρμάκου-φαρμάκου, καθώς δεν επηρεάζουν άμεσα τα ένζυμα του κυτοχρώματος P450 και δεν είναι υποστρώματα ηπατικών ή νεφρικών μεταφορέων.

Αλληλεπιδράσεις φαρμάκου-φαρμάκου λόγω μεσολάβησης του bezlotoxumab δεν είναι πιθανές καθώς ο στόχος του bezlotoxumab είναι μία εξωγενής τοξίνη.

Από του στόματος καθιερωμένη αντιβακτηριακή θεραπεία (SoC) για CDI χορηγήθηκε μαζί με το ZINPLAVA.

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

##### Κύηση

Είναι περιορισμένα τα δεδομένα από την χρήση του bezlotoxumab σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα δεν υποδεικνύουν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Το ZINPLAVA δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν η κλινική κατάσταση της γυναίκας απαιτεί θεραπεία με bezlotoxumab.

##### Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το bezlotoxumab απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Επειδή τα μονοκλωνικά αντισώματα μπορεί να απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα, πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή δε θα χορηγηθεί ZINPLAVA, λαμβάνοντας υπόψη τη σημασία του ZINPLAVA για τη μητέρα.

##### Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα σχετικά με τις πιθανές επιδράσεις του bezlotoxumab στη γονιμότητα. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες γονιμότητας σε ζώα. Δεν υπήρχε δέσμευση του bezlotoxumab στον αναπαραγωγικό ιστό σε ιστολογικές μελέτες διασταυρούμενης δραστηριότητας, και καθόλου αξιοσημείωτες επιδράσεις σε αρσενικά και θηλυκά όργανα αναπαραγωγής σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων σε μύες (βλ. παράγραφο 5.3)

#### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Το bezlotoxumab δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

#### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

##### Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Το προφίλ ασφαλείας του ZINPLAVA αξιολογήθηκε σε δύο κλινικές μελέτες Φάσης 3. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες μετά από θεραπεία με ZINPLAVA (αναφέρθηκαν σε ποσοστό των ασθενών  $\geq 4\%$  εντός των πρώτων 4 εβδομάδων της έγχυσης) ήταν ναυτία, διάρροια, πυρεξία και κεφαλαλγία. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν σε παρόμοια συχνότητα σε ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν το ZINPLAVA.

##### Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Στον πίνακα 1 παρουσιάζονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν εντός 4 εβδομάδων από την έγχυση σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ZINPLAVA και κατηγοριοποιούνται ανά Οργανικό Σύστημα. Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών ορίζεται ακολούθως ως: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός της κάθε κατηγορίας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται κατά φθίνουσα σειρά συχνότητας.

**Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες ενέργειες με ZINPLAVA**

Κατηγορία Οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη MedDRA	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη(ες) Ενέργεια(ες)
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνές	Κεφαλαλγία
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Συχνές	Ναυτία, διάρροια
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Συχνές	Πυρεξία
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	Συχνές	Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση †

†Βλ. Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών παρακάτω.

#### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

##### *Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες*

Σε κλινικές μελέτες, σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίστηκαν εντός 12 εβδομάδων μετά την έγχυση αναφέρθηκαν στο 29 % των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ZINPLAVA και στο 33% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

##### *Σχετιζόμενες με την έγχυση ανεπιθύμητες ενέργειες*

Συνολικά, το 10 % των ατόμων της ομάδας που έλαβαν ZINPLAVA, παρουσίασαν μία ή περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με την έγχυση την ημέρα της έγχυσης, ή την επόμενη, σε σύγκριση με το 8 % της ομάδας που έλαβε εικονικό φάρμακο. Οι σχετιζόμενες με την έγχυση ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες αναφέρθηκαν σε ποσοστό  $\geq 0.5$  % των ατόμων που έλαβαν ZINPLAVA και σε συχνότητα μεγαλύτερη από το εικονικό φάρμακο ήταν ναυτία (3 %), κόπωση (1 %), πυρεξία (1 %), ζάλη (1 %), κεφαλαλγία (2 %), δύσπνοια (1 %) και υπέρταση (1 %). Από τους ασθενείς που παρουσίασαν ανεπιθύμητη ενέργεια σχετιζόμενη με την έγχυση, η πλειονότητα ανέφερε ανεπιθύμητη ενέργεια με μέγιστη ένταση ήπια (78 %) ή μέτρια (20 %), και η πλειονότητα των ενεργειών υποχώρησαν εντός 24 ωρών μετά την εμφάνιση.

##### *Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες*

Σε μία κλινική δοκιμή Φάσης 1, υγιή άτομα έλαβαν δύο διαδοχικές δόσεις 10 mg/kg bezlotoxumab με διαφορά 12 εβδομάδων. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες μετά τη δεύτερη δόση δεν ήταν σημαντικά διαφορετικές από εκείνες που παρατηρήθηκαν μετά την πρώτη δόση, και είναι σύμφωνες με τις ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν στις δύο δοκιμές Φάσης 3 (MODIFY I και MODIFY II, βλ.παράγραφο 5.1) κατά τις οποίες όλοι οι ασθενείς έλαβαν μία εφάπαξ δόση.

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

#### **4.9 Υπερδοσολογία**

Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία με υπερδοσολογία ZINPLAVA. Σε κλινικές δοκιμές, υγιή άτομα έλαβαν έως 20 mg/kg, το οποίο ήταν γενικά καλώς ανεκτό. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία ή συμπτώματα ανεπιθύμητων ενεργειών, και θα πρέπει να λαμβάνεται η κατάλληλη συμπτωματική θεραπεία.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιμικροβιακά για συστηματική χρήση, αντιβακτηριακά μονοκλωνικά αντισώματα. Κωδικός ATC: J06BC03.

#### Μηχανισμός δράσης

Το bezlotoxumab είναι ένα ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα αντιτοξίνης το οποίο συνδέεται με υψηλή συνάφεια προς την τοξίνη Β του *C. Difficile* και εξουδετερώνει τη δράση της. Το bezlotoxumab προλαμβάνει την επανεμφάνιση της CDI παρέχοντας παθητική ανοσία έναντι της τοξίνης που παράγεται από την απόφυση των επίμονων ή νεοαποκτηθέντων σπορίων *C. Difficile*.

#### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

##### *Μικροβιολογία*

##### *In vitro και in vivo δράση*

Το επιτόπιο της τοξίνης Β στο οποίο συνδέεται το bezlotoxumab διατηρείται, αν και όχι ταυτόσημα, σε όλες τις γνωστές αλληλουχίες της τοξίνης.

##### Κλινικές δοκιμές

Η αποτελεσματικότητα του ZINPLAVA (bezlotoxumab) ερευνήθηκε σε δύο τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, πολυκεντρικές μελέτες Φάσης 3 (MODIFY I και MODIFY II), όπου 810 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε bezlotoxumab και 803 σε εικονικό φάρμακο. Ο αριθμός των ασθενών που ολοκλήρωσαν τις δοκιμές και συμπεριλήφθηκαν στο σύνολο πλήρους ανάλυσης (FAS- Full analysis set) ήταν 781 στην ομάδα του ZINPLAVA έναντι 773 της ομάδας του εικονικού φαρμάκου. Όλοι οι ασθενείς λάμβαναν ταυτόχρονα την καθιερωμένη από στόματος αντιβακτηριακή θεραπεία (SoC) για CDI. Η τυχαιοποίηση ήταν στρωματοποιημένη κατά τον αντιβακτηριακό παράγοντα και την κατάσταση νοσηλείας (ασθενείς που νοσηλεύονται έναντι εξωτερικών ασθενών) κατά τη στιγμή της ένταξης στην μελέτη. Οι ενήλικες ασθενείς είχαν επιβεβαιωμένη διάγνωση CDI, η οποία ορίστηκε ως διάρροια (πέρασμα των 3 ή περισσότερων χαλαρών εκκενώσεων του εντέρου όπως ορίζεται στο διάγραμμα κοπράνων Bristol ως τύποι 5 έως 7 σε 24 ή λιγότερες ώρες) και θετικό τεστ κοπράνων για τοξικογόνο *C. difficile* από δείγμα κοπράνων το οποίο συλλέχθηκε όχι αργότερα από 7 ημέρες πριν την είσοδο στη μελέτη.

Οι ασθενείς έλαβαν έναν κύκλο καθιερωμένης αντιβακτηριακής θεραπείας από στόματος 10 έως 14 ημερών για CDI (μετρονιδαζόλη, βανκομυκίνη ή φινταζομυκίνη, επιλεγμένη από τον ερευνητή). Ασθενείς που λάμβαναν από του στόματος βανκομυκίνη ή από του στόματος φινταζομυκίνη μπορεί να είχαν επίσης λάβει IV μετρονιδαζόλη.

Μία εφάπαξ έγχυση ZINPLAVA ή εικονικού φαρμάκου χορηγήθηκε πριν την ολοκλήρωση της αντιβακτηριακής θεραπείας και οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν για 12 εβδομάδες μετά την έγχυση. Η ημέρα έγχυσης του ZINPLAVA ή του εικονικού φαρμάκου σε σχέση με την έναρξη της SoC κυμαινόταν από την ημέρα πριν την έναρξη της αντιβακτηριακής θεραπείας έως 14 ημέρες μετά την έναρξής της με διάμεσο χρόνο την ημέρα 3.

Τα χαρακτηριστικά κατά την ένταξη των 781 ασθενών που έλαβαν ZINPLAVA και των 773 ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο ήταν γενικά παρόμοια μεταξύ των ομάδων θεραπείας. Η διάμεση ηλικία ήταν 65 έτη, το 85 % ήταν λευκοί, 57 % ήταν γυναίκες, και το 68 % ήταν νοσηλεύόμενοι. Ένα παρόμοιο ποσοστό των ασθενών λάμβαναν από στόματος μετρονιδαζόλη (48 %) ή από στόματος βανκομυκίνη (48%) και μόνο 4% λάμβαναν φινταζομυκίνη ως αντιβακτηριακή θεραπεία για CDI.

Τα ποσοστά επανεμφάνισης της CDI παρουσιάζονται στον Πίνακα 2.

**Πίνακας 2: Ποσοστό επανεμφάνισης CDI κατά τη διάρκεια 12 Εβδομάδων Μετά την Έγχυση (MODIFY I και MODIFY II, Πλήρης Ανάλυση\*)**

ZINPLAVA με SoC <sup>†</sup> Ποσοστό (n/N)	Εικονικό φάρμακο με SoC <sup>†</sup> Ποσοστό (n/N)	Προσαρμοσμένη Διαφορά (95% ΔΕ) <sup>‡</sup>	p-τιμή
16,5 (129/781)	26,6 (206/773)	-10,0 (-14,0, -6,0)	<0,0001
<p>n = Αριθμός ασθενών στον υπό ανάλυση πληθυσμό που πληρεί τα κριτήρια του καταληκτικού σημείου                      N = Αριθμός ασθενών που περιλαμβάνονται στον υπό ανάλυση πληθυσμό                      * Πλήρης Ανάλυση = ένα υποσύνολο όλων των τυχαιοποιημένων ασθενών με εξαίρεση αυτούς που: (i) δεν έλαβαν έγχυση της υπό μελέτη θεραπείας, (ii) δεν είχαν θετική τοπική δοκιμασία κοπράνων για τοξικογόνο <i>C. difficile</i>; (iii) δεν έλαβαν βάσει πρωτοκόλλου την καθορισμένη καθιερωμένη θεραπεία με απόκλιση 1 ημέρας από την έγχυση (iv) μη συμμόρφωση GCP                      † SoC = Καθιερωμένη Αντιβακτηριακή Θεραπεία (SoC) (μετρονιδαζόλη ή βανκομυκίνη ή φινταζομυκίνη)                      ‡ Μίας όψης p-τιμή με βάση τη μέθοδο Miettinen και Nurminen στρωματοποιημένη ανά πρωτόκολλο (MODIFY I and MODIFY II), αντιβακτηριακή SoC (μετρονιδαζόλη vs. βανκομυκίνη vs. φινταζομυκίνη) και κατάσταση νοσηλείας (ασθενείς που νοσηλεύονται vs. εξωτερικών ασθενών)</p>			

Στον Πίνακα 3 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα μιας προοπτικά προγραμματισμένης συνδυασμένης ανάλυσης των ποσοστών επανεμφάνισης της CDI σε προκαθορισμένες υποομάδες ασθενών που βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο επανεμφάνισης της CDI στις δύο Δοκιμές Φάσης 3. Συνολικά, 51 % ήταν ≥ 65 ετών, 29% ήταν ≥ 75 ετών και 39 % έλαβαν έναν ή περισσότερους συστηματικούς αντιβακτηριακούς παράγοντες κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης 12 εβδομάδων. Εκ του συνόλου 28 % είχαν ένα ή περισσότερα επεισόδια CDI εντός των έξι μηνών πριν το υπό θεραπεία επεισόδιο (18 % των ασθενών είχαν ένα, 7 % είχαν δύο και λιγότεροι ασθενείς είχαν 3 ή περισσότερα προηγούμενα επεισόδια). Ποσοστό είκοσι ένα (21) των ασθενών ήταν ανοσοκατασταλμένοι και 16 % παρουσίαζαν κλινικά σοβαρή CDI. Ανάμεσα στους 976/1.554 (62 %) ασθενείς που είχαν θετική βασική καλλιέργεια κοπράνων για *C. difficile* υπερπαθογόνο στέλεχος (ριβότυποι 027, 078 ή 244) απομονώθηκε στο 22 % (217 εκ των 976 ασθενών), εκ των οποίων η πλειονότητα (87 %, 189 εκ των 217 στελεχών) ήταν ριβότυπος 027.

Αυτοί οι ασθενείς παρουσίαζαν παράγοντες κινδύνου που συνδέονται κατά κύριο λόγο αλλά όχι αποκλειστικά με υψηλότερο κίνδυνο επανεμφάνισης της CDI. Τα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας δεν υπέδειξαν όφελος του ZINPLAVA σε ασθενείς χωρίς γνωστούς παράγοντες κινδύνου για CDI.

**Πίνακας 3: Ποσοστό επανεμφάνισης CDI ανά Υποομάδα Παράγοντα Κινδύνου (MODIFY I και MODIFY II, Πλήρης Ανάλυση\*)**

Χαρακτηριστικά κατά τη ένταξη στη μελέτη	ZINPLAVA με SoC <sup>†</sup> Ποσοστό(n/m)	Εικονικό Φάρμακο με SoC <sup>†</sup> Ποσοστό (n/m)	Διαφορά (95% ΔΕ) <sup>‡</sup>
Ηλικία ≥ 65 ετών	15,4 (60/390)	31,4 (127/405)	-16,0 (-21,7, -10,2)
Ιστορικό ενός ή περισσότερων επεισοδίων CDI τους τελευταίους 6 μήνες	25,0 (54/216)	41,1 (90/219)	-16,1 (-24,7, -7,3)
Ανοσοκατεσταλμένοι <sup>§</sup>	14,6 (26/178)	27,5 (42,153)	-12,8 (-21,7, -4,1)
Σοβαρή CDI <sup>¶</sup>	10,7 (13/122)	22,4 (28/125)	-11,7 (-21,1, -2,5)
Λοίμωξη με υπερπαθογόνο στέλεχος <sup>#</sup>	21,6 (22/102)	32,2 (37/115)	-10,6 (-22,1, 1,3)
Λοίμωξη με 027 ριβότυπο	23,6 (21/89)	34,0 (34/100)	-10,4 (-23,0, 2,6)

Χαρακτηριστικά κατά την ένταξη στη μελέτη	ZINPLAVA με SoC <sup>†</sup> Ποσοστό(n/m)	Εικονικό Φάρμακο με SoC <sup>†</sup> Ποσοστό (n/m)	Διαφορά (95% ΔΕ) <sup>‡</sup>
<p>n = Αριθμός ασθενών εντός της υποομάδας που πληρούσε τα κριτήρια για το καταληκτικό σημείο  m = Αριθμός ασθενών εντός της υποομάδας  * Πλήρης Ανάλυση = ένα υποσύνολο όλων των τυχαιοποιημένων ασθενών με εξαιρέση αυτών που: (i) δεν έλαβαν έγχυση της υπό μελέτη θεραπείας, (ii) δεν είχαν θετική τοπική δοκιμασία κοπράνων για τοξικογόνο <i>C. difficile</i>; (iii) δεν έλαβαν την καθορισμένη βάσει πρωτοκόλλου καθιερωμένη θεραπεία με απόκλιση 1 ημέρας από την έγχυση  <sup>†</sup> SoC = Καθιερωμένη Αντιβακτηριακή Θεραπεία (SoC) (μετρονιδαζόλη ή βανκομυκίνη ή φινταξομυκίνη)  <sup>‡</sup> Με βάση τη μέθοδο Miettinen και Nurminen χωρίς στρωματοποίηση  § Με βάση τις ιατρικές καταστάσεις ή τις φαρμακευτικές αγωγές που ελήφθησαν οι οποίες μπορεί να έχουν οδηγήσει σε ανοσοκαταστολή  ¶ Zar βαθμολογία ≥ 2  # Το υπερπαθογόνο στέλεχος περιλάμβανε: 027, 078, ή 244 ριβότυπους</p>			

Σε κλινικές μελέτες, τα ποσοστά κλινικής ίασης του παρόντος επεισοδίου CDI, ήταν συγκρίσιμα μεταξύ των δύο σκελών θεραπείας.

### Ανοσογονικότητα

Η ανοσογονικότητα του ZINPLAVA αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας δοκιμή ηλεκτροπαραγώμενης χημειοφωταύγειας (ECL) στις μελέτες MODIFY I και MODIFY II.

Μετά τη θεραπεία με ZINPLAVA στις μελέτες MODIFY I και MODIFY II, κανένας από τους 710 ασθενείς που αξιολογήθηκαν δεν βγήκε θετικός για άμεση θεραπεία με αντισώματα αντι-bezlotoxumab. Παρότι το ZINPLAVA προορίζεται για χορήγηση εφάπαξ δόσης, η ανοσογονικότητα του bezlotoxumab κατόπιν δεύτερης χορήγησης 10 mg/kg, 12 εβδομάδες μετά την πρώτη δόση, αξιολογήθηκε σε 29 υγιή άτομα. Δεν ανιχνεύθηκαν αντισώματα αντι-bezlotoxumab μετά τη δεύτερη δόση.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα επαναλαμβανόμενης χορήγησης bezlotoxumab σε ασθενείς με CDI.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το ZINPLAVA σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού για την πρόληψη της επανεμφάνισης της λοίμωξης του *Clostridium difficile* (CDI) (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

### Απορρόφηση

Το bezlotoxumab χορηγείται μέσω της IV οδού και ως εκ τούτου, είναι άμεσα και πλήρως βιοδιαθέσιμο. Μετά από εφάπαξ IV δόση των 10 mg/kg bezlotoxumab, η μέση AUC<sub>(0-∞)</sub> και η C<sub>max</sub> ήταν 53.000 mcg.h/ml και 185 mcg/ml, αντίστοιχα σε ασθενείς με CDI. Οι εκθέσεις σε bezlotoxumab των υγιών ατόμων αυξήθηκαν με έναν τρόπο περίπου ανάλογο της δόσης σε όλο το εύρος δόσεων από 0,3 έως 20 mg/kg.

### Κατανομή

Το bezlotoxumab έχει περιορισμένη εξωαγγειακή κατανομή. Ο μέσος όγκος κατανομής του bezlotoxumab ήταν 7,33 l (CV: 16 %).



### Βιομετασχηματισμός

Το bezlotoxumab καταβολίζεται μέσω διαδικασιών αποικοδόμησης πρωτεϊνών. Ο μεταβολισμός δε συμμετέχει στην κάθαρσή του.

### Αποβολή

Το bezlotoxumab αποβάλλεται από το σώμα πρωταρχικά μέσω αποικοδόμησης πρωτεϊνών. Η μέση κάθαρση του bezlotoxumab ήταν 0,317 l/ημέρα (CV: 41 %) και ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής ( $t_{1/2}$ ) ήταν περίπου 19 ημέρες (28 %).

### Ειδικοί πληθυσμοί

Τα αποτελέσματα των διαφόρων συμμεταβλητών της φαρμακοκινητικής του bezlotoxumab αξιολογήθηκαν σε μία φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού. Η κάθαρση του bezlotoxumab αυξήθηκε με την αύξηση του σωματικού βάρους. Οι διαφορές στην έκθεση που προέκυψαν αντιμετωπίστηκαν επαρκώς από τη χορήγηση δόσης βάσει βάρους.

Οι ακόλουθοι παράγοντες δεν είχαν καμία κλινικά σημαντική επίδραση στην έκθεση στο bezlotoxumab και δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης: ηλικία (εύρος 18 έως 100 έτη), φύλο, φυλή, εθνικότητα, νεφρική δυσλειτουργία, ηπατική δυσλειτουργία και παρουσία συνοδών παθήσεων.

### Νεφρική δυσλειτουργία

Η επίδραση της νεφρικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική του bezlotoxumab αξιολογήθηκε σε ασθενείς με ήπια (eGFR 60 έως < 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), μέτρια (eGFR 30 έως < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), ή σοβαρή (eGFR 15 έως < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) νεφρική δυσλειτουργία, ή νεφρική νόσο σε τελικού σταδίου (eGFR < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), σε σύγκριση με ασθενείς που παρουσίαζαν φυσιολογική (eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) νεφρική λειτουργία. Δεν βρέθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στην έκθεση στο bezlotoxumab ανάμεσα σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία και σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία.

### Ηπατική δυσλειτουργία

Η επίδραση της ηπατικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική του bezlotoxumab αξιολογήθηκε σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (ορίζεται ως ύπαρξη δύο ή περισσότερων από τα παρακάτω: [1] λευκοματίνη ≤ 3,1 g/dl; [2] ALT ≥ 2X ULN; [3] ολική χολερυθρίνη ≥ 1.3X ULN, ή [4] ήπια, μέτρια ή σοβαρή ηπατική νόσο ως ορίζεται από το Δείκτη Σν-νοσηρότητας Charlson), σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Δεν βρέθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στην έκθεση του bezlotoxumab ανάμεσα σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία και σε ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία.

### Ηλικιωμένοι

Η επίδραση της ηλικίας στην φαρμακοκινητική του bezlotoxumab αξιολογήθηκε σε ασθενείς με εύρος ηλικίας από 18 έως 100 έτη. Δεν βρέθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στην έκθεση στο bezlotoxumab ανάμεσα σε ηλικιωμένους ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω και σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 65 ετών.

## **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων. Η πιθανότητα γονοτοξικότητας και καρκινογένεσης δεν έχει αξιολογηθεί.

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα και ανάπτυξη σε ζώα με το bezlotoxumab. Δεν υπήρχαν αξιοσημείωτες επιδράσεις στα αρσενικά και θηλυκά αναπαραγωγικά όργανα σε μύες με βάση μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων και δεν παρατηρήθηκε δέσμευση σε αναπαραγωγικούς ιστούς σε ιστολογικές μελέτες διασταυρούμενης δραστηριότητας.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Κιτρικό οξύ μονοϋδρικό (E330)  
Διαιθυλενοτριαμινοπενταοξικό οξύ  
Πολυσορβικό 80 (E 433)  
Νάτριο χλωριούχο  
Νάτριο κιτρικό διυδρικό (E331)  
Ύδωρ για ενέσιμα  
Νατρίου υδροξείδιο (E524) (για ρύθμιση του pH).

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Ελλείπει μελετών συμβατότητας, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

Μη ανοιγμένο φιαλίδιο: 3 χρόνια.

Διάλυμα προς έγχυση: Έχει καταδειχθεί χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση για 24 ώρες, στους 2 έως 8 °C ή για 16 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου (σε 25°C ή μικρότερη). Τα χρονικά αυτά όρια περιλαμβάνουν τη φύλαξη του διαλύματος στον (IV) σάκο ενδοφλέβιας χορήγησης κατά τη διάρκεια της έγχυσης. Από μικροβιολογικής άποψης, το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι φύλαξης κατά τη χρήση και οι συνθήκες πριν από τη χρήση είναι ευθύνη του χρήστη, και δεν πρέπει να είναι περισσότερο από 24 ώρες συνολικά στους 2°C – 8°C ή 16 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου (σε θερμοκρασία 25°C ή μικρότερη).

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Φυλάσσετε σε ψυγείο 2 °C έως 8 °C. Μην καταψύχετε. Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Φιαλίδιο από γυαλί Τύπου I περιέχον 40 ml ή 25 ml διαλύματος, με πώμα εισχώρησης από χλωροβουτύλιο και σφράγιση με ένα πώμα τύπου flip-off.

Κάθε κουτί περιέχει ένα φιαλίδιο.

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

#### Προετοιμασία του αραιωμένου διαλύματος

- Προετοιμάστε το αραιωμένο διάλυμα αμέσως μετά την απομάκρυνση του/των φιαλιδίου (ων) από τη φύλαξη σε ψύξη, ή το/τα φιαλίδιο (-α) μπορεί να φυλάσσεται σε θερμοκρασία δωματίου

προστατευμένο από το φως για μέχρι και 24 ώρες πριν από την παρασκευή του αραιωμένου διαλύματος.

- Ελέγξτε το περιεχόμενο του φιαλιδίου για αποχρωματισμό και αιωρούμενα σωματίδια πριν από την αραιώση. Το ZINPLAVA είναι ένα διαυγές έως μετρίως ιριδίζον, άχρωμο έως υποκίτρινο υγρό. Μη χρησιμοποιείτε το φιαλίδιο εάν το διάλυμα είναι αποχρωματισμένο ή περιέχει ορατά σωματίδια.
- Μην ανακινείτε το φιαλίδιο.
- Αφαιρέστε τον απαιτούμενο όγκο από το/τα φιαλίδιο (-α) με βάση το βάρος του ασθενούς (σε kg) και μεταφέρετε το υγρό σε ένα IV σάκο που περιέχει είτε 0,9% Ενέσιμου Χλωριούχου Νατρίου ή 5% Ενέσιμης Δεξτρόζης, για την παρασκευή ενός αραιωμένου διαλύματος με τελική συγκέντρωση που κυμαίνεται από 1 έως 10 mg / ml. Αναμιγνύετε το αραιωμένο διάλυμα με ήπια αναστροφή.
- Απορρίψτε το/τα φιαλίδιο (-α) και όλα τα αχρησιμοποίητα περιεχόμενα.
- Αν το αραιωμένο διάλυμα είναι στην ψύξη, αφήστε το σάκο IV να έρθει σε θερμοκρασία δωματίου πριν από τη χρήση.
- Μην καταψύχετε το αραιωμένο διάλυμα.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 18 Ιανουαρίου 2017

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

**A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή της βιολογικώς δραστικής ουσίας

Lonza Biologics Inc.  
101 International Drive  
Portsmouth  
New Hampshire  
03801  
Ηνωμένες Πολιτείες

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

**B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

**Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

**• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

**Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

**• Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

ZINPLAVA 25 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση  
bezlotoxumab

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε φιαλίδιο των 40 ml περιέχει 1.000 mg bezlotoxumab.  
Κάθε ml περιέχει 25 mg bezlotoxumab.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Έκδοχα: Κιτρικό οξύ μονοϋδρικό, διαιθυλενοτριαμινοπενταοξικό οξύ, πολυσορβικό 80, νάτριο χλωριούχο, νάτριο κιτρικό διυδρικό, ύδωρ για ενέσιμα, υδροξείδιο του νατρίου.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση  
1 φιαλίδιο  
1.000 mg/40 ml

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Ενδοφλέβια χρήση μετά από αραίωση  
Φιαλίδιο εφάπαξ δόσης

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ



**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**Φυλάσσετε σε ψυγείο. Μην καταψύχετε.** Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/16/1156/001

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

ZINPLAVA 25 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση  
bezlotoxumab

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 1.000 mg bezlotoxumab.  
Κάθε ml περιέχει 25 mg bezlotoxumab.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Έκδοχα: Κιτρικό οξύ μονοϋδρικό, διαιθυλενοτριαμινοπενταοξικό οξύ, πολυσορβικό 80, νάτριο  
χλωριούχο, νάτριο κιτρικό διυδρικό, ύδωρ για ενέσιμα, υδροξείδιο του νατρίου.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση  
1 φιαλίδιο  
1.000 mg/40 ml

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Βλ. φύλλο οδηγιών.  
Ενδοφλέβια χρήση μετά από αραιώση  
Φιαλίδιο εφάπαξ δόσης

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ  
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ  
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε σε ψυγείο. Μην καταψύχετε. Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να  
προστατεύεται από το φως.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

MSD

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/16/1156/001

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

ZINPLAVA 25 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση  
bezlotoxumab

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε φιαλίδιο των 25 ml περιέχει 625 mg bezlotoxumab.  
Κάθε ml περιέχει 25 mg bezlotoxumab.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Έκδοχα: Κιτρικό οξύ μονοϋδρικό, διαιθυλενοτριαμινοπενταοξικό οξύ, πολυσορβικό 80, νάτριο χλωριούχο, νάτριο κιτρικό διυδρικό, ύδωρ για ενέσιμα, υδροξείδιο του νατρίου.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση  
1 φιαλίδιο  
625 mg/25 ml

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Ενδοφλέβια χρήση μετά από αραίωση  
Φιαλίδιο εφάπαξ δόσης

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**Φυλάσσετε σε ψυγείο. Μην καταψύχετε.** Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ****11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/16/1156/002

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ****15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

ZINPLAVA 25 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση  
bezlotoxumab

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 625 mg bezlotoxumab.  
Κάθε ml περιέχει 25 mg bezlotoxumab.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Έκδοχα: Κιτρικό οξύ μονοϋδρικό, διαιθυλενοτριαμινοπενταοξικό οξύ, πολυσορβικό 80, νάτριο  
χλωριούχο, νάτριο κιτρικό διυδρικό, ύδωρ για ενέσιμα, υδροξείδιο του νατρίου.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση  
1 φιαλίδιο  
625 mg/25 ml

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Βλ. φύλλο οδηγιών.  
Ενδοφλέβια χρήση μετά από αραίωση  
Φιαλίδιο εφάπαξ δόσης

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ  
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ  
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**Φυλάσσετε σε ψυγείο. Μην καταψύχετε.** Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

MSD

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/16/1156/002

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**



## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

### ZINPLAVA 25 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση bezlotoxumab

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν σας χορηγηθεί αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

#### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το ZINPLAVA και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το ZINPLAVA
3. Πώς θα σας χορηγηθεί το ZINPLAVA
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το ZINPLAVA
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### 1. Τι είναι το ZINPLAVA και ποια είναι η χρήση του

Το ZINPLAVA περιέχει τη δραστική ουσία bezlotoxumab.

Το ZINPLAVA είναι ένα φάρμακο το οποίο χορηγείται μαζί με ένα αντιβιοτικό για την πρόληψη της επανεμφάνισης της λοίμωξης από *Clostridium difficile* (CDI) σε ασθενείς ηλικίας 18 ετών ή μεγαλύτερων που έχουν υψηλό κίνδυνο επανεμφάνισης της (CDI).

#### Πώς δρα το ZINPLAVA

- Όταν οι άνθρωποι παθαίνουν CDI, συνήθως λαμβάνουν ένα αντιβιοτικό για να απαλλαγούν από τη λοίμωξη, αλλά η CDI μπορεί συχνά να επανεμφανιστεί εντός εβδομάδων ή μηνών.
- Τα βακτήρια που είναι υπεύθυνα για τη CDI παράγουν μία τοξίνη η οποία μπορεί να προκαλέσει φλεγμονή και βλάβη στο έντερό σας προκαλώντας πόνο στο στομάχι και σοβαρή διάρροια. Το ZINPLAVA δρα μέσω πρόσδεσης στην τοξίνη και την παρεμποδίζει προλαμβάνοντας την επανεμφάνιση των συμπτωμάτων της CDI.

#### 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το ZINPLAVA

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν σας χορηγηθεί το ZINPLAVA

#### Δε θα πρέπει να σας χορηγηθεί το ZINPLAVA εάν:

- είστε αλλεργικοί στο bezlotoxumab ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

#### Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Το ZINPLAVA δεν είναι θεραπεία για τη CDI. Το ZINPLAVA δεν έχει κανένα αποτέλεσμα στη CDI που έχετε τώρα.

Το ZINPLAVA χορηγείται μαζί με την αντιβιοτική θεραπεία που λαμβάνετε για τη CDI.

#### Παιδιά και έφηβοι

Το ZINPLAVA δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών.

## **Άλλα φάρμακα και ZINPLAVA**

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

### **Κύηση και θηλασμός**

- Εάν είστε έγκυος ή προσπαθείτε να μείνετε έγκυος, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας.
- Δεν γνωρίζουμε εάν το ZINPLAVA θα προκαλέσει βλάβη στο παιδί σας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.
- Εάν θηλάζετε ή σκοπεύετε να θηλάσετε ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πρώτα.
- Δε γνωρίζουμε εάν το ZINPLAVA εισέρχεται στο μητρικό γάλα και περνάει στο παιδί σας.
- Εσείς και ο γιατρός σας θα αποφασίσετε μαζί εάν θα πάρετε το ZINPLAVA.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Το ZINPLAVA δεν έχει καμία ή έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα να οδηγείτε και να χειρίζεστε μηχανήματα.

### **Το ZINPLAVA περιέχει νάτριο**

Αυτό το φάρμακο περιέχει μέχρι και 182,8 mg νατρίου (κύριο συστατικό μαγειρικού/επιτραπέζιου αλάτος) σε κάθε φιαλίδιο. Αυτό ισοδυναμεί με το 9,1 % της συνιστώμενης μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης νατρίου με την διατροφή για έναν ενήλικα.

## **3. Πώς χορηγείται το ZINPLAVA**

- Το ZINPLAVA θα σας χορηγηθεί ως έγχυση (στάγδην) σε μία φλέβα.
- Το ZINPLAVA θα σας χορηγηθεί σε μία δόση και θα χρειαστεί περίπου 1 ώρα. Η δόση σας θα υπολογιστεί με βάση το σωματικό σας βάρος.
- Θα πρέπει να συνεχίσετε να λαμβάνετε την αντιβιοτική σας θεραπεία για CDI, σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας.

### **Εάν χάσετε μία προγραμματισμένη συνάντηση για να πάρετε το ZINPLAVA**

- Καλέστε το γιατρό σας ή τον επαγγελματία υγείας αμέσως για να ξαναπρογραμματίσετε τη συνάντηση.
- Είναι πολύ σημαντικό να μην παραλείψετε τη δόση αυτού του φαρμάκου.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε το γιατρό σας.

## **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί σε κλινικές δοκιμές:

**Συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους)

- διάρροια
- ζάλη
- τάση για εμετό (ναυτία)
- πυρετός
- κεφαλαλγία
- υψηλή αρτηριακή πίεση
- δυσκολία στην αναπνοή
- κόπωση

Εάν παρατηρήσετε κάποια από τις παραπάνω ανεπιθύμητες ενέργειες, ενημερώστε τον γιατρό σας ή τον επαγγελματία υγείας.

### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## **5. Πώς να φυλάσσετε το ZINPLAVA**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στην ετικέτα του φιαλιδίου μετά την ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε ψυγείο 2 °C έως 8 °C. Μην καταψύχετε. Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο αρχικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Το αραιωμένο διάλυμα ZINPLAVA μπορεί να φυλαχθεί είτε σε θερμοκρασία δωματίου για έως 16 ώρες ή σε ψυγείο στους 2 °C έως 8 °C για έως 24 ώρες. Εάν είναι σε ψύξη, αφήστε τον IV σάκο να έρθει σε θερμοκρασία δωματίου πριν από τη χρήση.

Μη φυλάσσετε αχρησιμοποίητη ποσότητα του διαλύματος προς έγχυση για να το χρησιμοποιήσετε ξανά. Κάθε αχρησιμοποίητο φάρμακο ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες διατάξεις.

## **6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

### **Τι περιέχει το ZINPLAVA**

- Η δραστική ουσία είναι το bezlotoxumab. Κάθε ml πυκνού διαλύματος περιέχει 25 mg bezlotoxumab.  
Ένα φιαλίδιο των 40 ml περιέχει 1.000 mg bezlotoxumab.  
Ένα φιαλίδιο των 25 ml περιέχει 625 mg bezlotoxumab.
- Τα άλλα συστατικά είναι κιτρικό οξύ μονοϋδρικό (E330), διαιθυλενοτριαμινοπενταοξικό οξύ, πολυσορβικό 80 (E 433), νάτριο χλωριούχο, νάτριο κιτρικό διυδρικό (E331), ύδωρ για ενέσιμα, και νατρίου υδροξείδιο (E524) (για ρύθμιση του pH).

### **Εμφάνιση του ZINPLAVA και περιεχόμενα της συσκευασίας**

Το πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση είναι διαυγές έως μετρίως ιριδίζον, άχρωμο έως υποκίτρινο υγρό.

Είναι διαθέσιμο σε κουτιά τα οποία περιέχουν ένα γυάλινο φιαλίδιο.

### **Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας**

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Ολλανδία

**Παρασκευαστής**

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας:

**Belgique/België/Belgien**

MSD Belgium  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@merck.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

**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@merck.com

**Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +361 888 53 00  
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

**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)1 299 8700  
medinfo\_ireland@merck.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.

**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 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 804650  
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

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {μήνας / ΕΕΕΕ}.**

**Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

**Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:****Προετοιμασία του αραιωμένου διαλύματος**

- Προετοιμάστε το αραιωμένο διάλυμα αμέσως μετά την απομάκρυνση του/των φιαλιδίου (ων) από τη φύλαξη σε ψύξη, ή το/τα φιαλίδιο (-α) μπορεί να φυλάσσεται σε θερμοκρασία δωματίου προστατευμένο από το φως για μέχρι και 24 ώρες πριν από την παρασκευή του αραιωμένου διαλύματος.
- Ελέγξτε το περιεχόμενο του φιαλιδίου για αποχρωματισμό και αιωρούμενα σωματίδια πριν από την αραιώση. Το ZINPLAVA είναι ένα διαυγές έως μετρίως ιριδίζον, άχρωμο έως υποκίτρινο υγρό. Μη χρησιμοποιείτε το φιαλίδιο εάν το διάλυμα είναι αποχρωματισμένο ή περιέχει ορατά σωματίδια.
- Μην ανακινείτε το φιαλίδιο.
- Αφαιρέστε τον απαιτούμενο όγκο από το/τα φιαλίδιο (-α) με βάση το βάρος του ασθενούς (σε kg) και μεταφέρετε το υγρό σε ένα IV σάκο που περιέχει είτε 0,9% Ενέσιμου Χλωριούχου Νατρίου ή 5% Ενέσιμης Δεξτρώζης, για την παρασκευή ενός αραιωμένου διαλύματος με τελική

συγκέντρωση που κυμαίνεται από 1 έως 10 mg / ml. Αναμιγνύετε το αραιωμένο διάλυμα με ήπια αναστροφή.

- Απορρίψτε το/τα φιαλίδιο (-α) και όλα τα αχρησιμοποίητα περιεχόμενα.
- Αν το αραιωμένο διάλυμα είναι στην ψύξη, αφήστε το σάκο IV να έρθει σε θερμοκρασία δωματίου πριν από τη χρήση.
- Μην καταλύχετε το αραιωμένο διάλυμα.

#### Τρόπος χορήγησης

- Χορηγήστε το αραιωμένο διάλυμα για έγχυση ενδοφλεβίως για 60 λεπτά χρησιμοποιώντας ένα στείρο, μη πυρετογόνο φίλτρο χαμηλής πρωτεϊνικής σύνδεσης με μέγεθος πόρων 0,2 μικρόμετρα έως 5 μικρόμετρα εν-σειρά (in-line) ή επιπρόσθετο (add-on). Το ZINPLAVA δε θα πρέπει να χορηγείται ως ενδοφλέβια ώθηση ή bolus.
- Το αραιωμένο διάλυμα μπορεί να εγχυθεί μέσω κεντρικής γραμμής ή περιφερικού καθετήρα.
- Το ZINPLAVA δε θα πρέπει να συγχορηγείται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα ταυτόχρονα μέσω της ίδιας γραμμής έγχυσης.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.