

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

ZINPLAVA 25 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml koncentrata sadrži 25 mg bezlotoksumaba.

Jedna bočica od 40 ml sadrži 1000 mg bezlotoksumaba.

Jedna bočica od 25 ml sadrži 625 mg bezlotoksumaba.

Bezlotoksumab je humano monoklonsko protutijelo proizvedeno u stanicama jajnika kineskog hrčka tehnologijom rekombinantne DNA. Vezuje se za toksin B bakterije *C. difficile*.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedan ml koncentrata sadrži 0,2 mmol natrija, što odgovara 4,57 mg natrija.

To odgovara 182,8 mg natrija po bočici (za bočicu od 40 ml) ili 114,3 mg natrija po bočici (za bočicu od 25 ml).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju.

Bistra do umjereno opalescentna, bezbojna do blijedožuta tekućina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

ZINPLAVA je indicirana za prevenciju recidiva infekcije uzrokovane bakterijom *Clostridioides difficile* (engl. *Clostridioides difficile infection*, CDI) u odraslih i pedijatrijskih bolesnika u dobi od 1 godine i starijih s visokim rizikom za recidiv CDI-a (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Lijek ZINPLAVA treba primijeniti tijekom ciklusa antibiotske terapije za liječenje CDI-a (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Odrasli i pedijatrijski bolesnici u dobi od 1 godine i stariji

Lijek ZINPLAVA treba primijeniti kao jednokratnu intravensku infuziju u dozi od 10 mg/kg (vidjeti niže i u dijelu 6.6).

Iskustvo liječenja lijekom ZINPLAVA u bolesnika je ograničeno na jednu epizodu CDI-a i jednokratnu primjenu (vidjeti dio 4.4).

Posebne populacije

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika u dobi od ≥ 65 godina (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primjene bezlotoksumaba u djece mlađe od 1 godine za indicaciju prevencije CDI-a.

Način primjene

- Razrijeđenu otopinu za infuziju treba primijeniti intravenski tijekom 60 minuta koristeći sterilan, nepirogen, ugrađeni (*in-line*) ili pričvršni (*add-on*) filter od 0,2 do 5 µm, s malom sposobnošću vezanja proteina. ZINPLAVA se ne smije primijeniti intravenskom brzom ili bolusnom injekcijom.
- Razrijeđena otopina može se dati infuzijom putem centralne linije ili perifernog katetera.
- ZINPLAVA se ne smije primijeniti istodobno s drugim lijekovima u istoj infuzijskoj liniji.

Za upute o razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

ZINPLAVA nije terapija za liječenje CDI-a i nema učinka na trenutnu epizodu CDI-a. Lijek ZINPLAVA treba primijeniti tijekom ciklusa antibiotske terapije CDI-a. Nema podataka o djelotvornosti lijeka ZINPLAVA ako se primijeni nakon prvih 10 do 14 dana antibiotske terapije CDI-a.

ZINPLAVA se ne smije primijeniti intravenskom brzom ili bolusnom injekcijom.

Nema iskustva s ponovljenom primjenom lijeka ZINPLAVA u bolesnika s CDI-om. U kliničkim ispitivanjima, u bolesnika s CDI-om primijenjena je samo jedna doza lijeka ZINPLAVA (vidjeti dio 5.1).

Natrij

Ovaj lijek sadrži do 182,8 mg natrija po bočici, što odgovara 9,1% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena formalna ispitivanja interakcija s drugim lijekovima. Terapijska monoklonska protutijela obično nemaju značajan potencijal za interakcije s drugim lijekovima jer ne djeluju izravno na enzime citokroma P450 i nisu supstrati za jetrene ili bubrežne prijenosnike.

Interakcije između lijekova posredovane bezlotoksumabom nisu vjerojatne jer je cilj djelovanja bezlotoksumaba egzogeni toksin.

Standardna peroralna antibiotska terapija za liječenje CDI-a primjenjivala se istodobno s lijekom ZINPLAVA.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Postoje ograničeni podaci o primjeni bezlotoksumaba u trudnica. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). ZINPLAVA se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće, osim ako kliničko stanje žene ne zahtijeva liječenje bezlotoksumabom.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se bezlotoksumab u majčino mlijeko. Budući da se monoklonska protutijela mogu izlučivati u majčino mlijeko, treba donijeti odluku o tome hoće li se prekinuti dojenje ili se neće primijeniti ZINPLAVA, uzimajući u obzir važnost lijeka ZINPLAVA za majku.

Plodnost

Nisu dostupni klinički podaci o mogućim učincima bezlotoksumaba na plodnost. Nisu provedena ispitivanja učinaka na plodnost u životinja. Bezlotoksumab se nije vezivao za tkivo reproduktivnih organa u ispitivanjima tkivne križne reaktivnosti, a u ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza u miševa nije bilo zamjetnih učinaka na reproduktivne organe mužjaka i ženki (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Bezlotoksumab ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnosni profil lijeka ZINPLAVA ocjenjivao se u dva klinička ispitivanja faze 3 u odraslih. Najčešće nuspojave nakon liječenja lijekom ZINPLAVA (prijavljene u $\geq 4\%$ bolesnika unutar prva 4 tjedna nakon infuzije) bile su mučnina, dijareja, pireksija i glavobolja. Te su nuspojave prijavljene sa sličnom učestalošću u bolesnika koji su primali placebo kao i u bolesnika liječenih lijekom ZINPLAVA.

Tablični prikaz nuspojava

Tablica 1 prikazuje nuspojave prijavljene unutar 4 tjedna nakon infuzije u bolesnika liječenih lijekom ZINPLAVA, a navedene su prema organskim sustavima. Učestalost nuspojava definirana je kao: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\,000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema učestalosti.

Tablica 1: Nuspojave kod primjene lijeka ZINPLAVA

Klasifikacija organskih sustava prema MedDRA-i	Učestalost	Nuspojava(e)
Poremećaji živčanog sustava	često	glavobolja
Poremećaji probavnog sustava	često	mučnina, dijareja
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	često	pireksija
Ozljeđe, trovanja i proceduralne komplikacije	često	reakcije na infuziju†

† Vidjeti „Opis odabranih nuspojava” u nastavku.

Opis odabranih nuspojava

Ozbiljne nuspojave

U kliničkim su ispitivanjima ozbiljne nuspojave koje su se javile unutar 12 tjedana nakon infuzije prijavljene u 29% bolesnika liječenih lijekom ZINPLAVA i 33% bolesnika koji su primali placebo.

Reakcije na infuziju

Ukupno je 10% ispitanika u skupini liječenoj lijekom ZINPLAVA doživjelo jednu ili više nuspojava specifičnih za infuziju na dan njezine primjene ili dan nakon nje, u usporedbi s 8% onih koji su primali placebo. Nuspojave specifične za infuziju prijavljene u $\geq 0,5\%$ ispitanika koji su primali lijek ZINPLAVA i s učestalošću većom nego kod primjene placeba bile su mučnina (3%), umor (1%), pireksija (1%), omaglica (1%), glavobolja (2%), dispneja (1%) i hipertenzija (1%). Među bolesnicima koji su doživjeli nuspojavu specifičnu za infuziju, većina je prijavila reakciju najviše blagog (78%) ili umjerenog (20%) intenziteta, a većina se tih reakcija povukla unutar 24 sata nakon nastupa.

Imunološki uzrokovane nuspojave

U kliničkom ispitivanju faze 1, zdravi ispitanici primili su dvije uzastopne doze bezlotoksumaba od 10 mg/kg u razmaku od 12 tjedana. Nuspojave nakon primjene druge doze nisu se značajno razlikovale od onih opaženih nakon primjene prve doze te su odgovarale nuspojavama opaženima u dva ispitivanja faze 3 (MODIFY I i MODIFY II; vidjeti dio 5.1), u kojima su svi bolesnici primili samo jednu dozu.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost lijeka ZINPLAVA ocjenjivala se u jednom kliničkom ispitivanju faze 3 (MODIFY III) u kojem je 107 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 1 do < 18 godina (4 bolesnika u dobi od 1 do < 2 godine, 33 bolesnika u dobi od 2 do < 6 godina, 26 bolesnika u dobi od 6 do < 12 godina i 44 bolesnika u dobi od 12 do < 18 godina) primilo jednu dozu lijeka ZINPLAVA od 10 mg/kg. Sigurnosni profil u pedijatrijskih bolesnika bio je u skladu s onim u odraslih osoba.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Nema kliničkog iskustva s predoziranjem lijekom ZINPLAVA. U kliničkim ispitivanjima zdravi ispitanici primili su dozu do 20 mg/kg, koju su u pravilu dobro podnosili. U slučaju predoziranja, bolesnike treba pažljivo nadzirati zbog moguće pojave znakova ili simptoma nuspojava te treba uvesti odgovarajuće simptomatsko liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: lijekovi za liječenje sustavnih infekcija, antibakterijska monoklonska protutijela. ATK oznaka: J06BC03

Mehanizam djelovanja

Bezlotoksumab je humano monoklonsko antitoksinsko protutijelo koje se s visokim afinitetom vezuje za toksin B bakterije *C. difficile* i neutralizira njegovo djelovanje. Bezlotoksumab sprječava recidiv

CDI-a tako što omogućuje pasivnu imunost protiv toksina koji nastaje uslijed rasta perzistentnih ili novostečenih spora bakterije *C. difficile*.

Farmakodinamički učinci

Mikrobiologija

Aktivnost in vitro i in vivo

Epitop toksina B za koji se bezlotoksumab vezuje očuvan je, iako ne i identičan, kod svih poznatih toksinskih sljedova.

Klinička ispitivanja

Djelotvornost lijeka ZINPLAVA (bezlotoksumab) ispitivala se u dva randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana, multicentrična ispitivanja faze 3 (MODIFY I i MODIFY II), u kojima je 810 bolesnika bilo randomizirano za primanje bezlotoksumaba, a njih 803 za primanje placeba. Broj bolesnika koji su završili ispitivanja i bili uključeni u populaciju svih randomiziranih bolesnika (engl. *full analysis set*, FAS) iznosio je 781 u skupini liječenoj lijekom ZINPLAVA naspram 773 u skupini koja je primala placebo. Svi su bolesnici istodobno primali standardnu antibiotsku terapiju za liječenje CDI-a. Randomizacija je bila stratificirana prema antibiotiku i statusu hospitalizacije (bolničko naspram ambulantnog liječenja) u trenutku uključivanja u ispitivanje. Odrasli bolesnici imali su potvrđenu dijagnozu CDI-a, koja se definirala kao dijareja (3 ili više mekanih stolica definiranih kao tip 5 – 7 prema Bristolskoj ljestvici stolice u 24 ili manje sati) i pozitivan nalaz pretrage stolice na toksogeni *C. difficile*, provedene na uzorku stolice prikupljenom najviše 7 dana prije uključivanja u ispitivanje.

Bolesnici su primili ciklus peroralne antibiotske terapije za liječenje CDI-a u trajanju od 10 do 14 dana (metronidazol, vankomicin ili fidaksomicin, prema izboru ispitivača). Bolesnici koji su uzimali oralni vankomicin ili oralni fidaksomicin mogli su također primiti i intravenski metronidazol.

Jednokratna infuzija lijeka ZINPLAVA ili placebo primijenjena je prije završetka antibiotske terapije, a zatim su bolesnici praćeni tijekom 12 tjedana nakon infuzije. Dan infuzije lijeka ZINPLAVA ili placebo kretao se u periodu od prije početka antibiotske terapije do 14. dana liječenja, a medijan je bio 3. dan.

Početne karakteristike 781 bolesnika koji su primali lijek ZINPLAVA i 773 bolesnika koji su primali placebo općenito su bile slične u svim liječenim skupinama. Medijan dobi iznosio je 65 godina, 85% ispitanika bili su bijelci, 57% žene, a 68% njih liječilo se u bolnici. Sličan udio bolesnika primao je oralni metronidazol (48%) ili oralni vankomicin (48%), dok ih je samo 4% primalo fidaksomicin kao antibiotsku terapiju za liječenje CDI-a.

Stope recidiva CDI-a prikazane su u Tablici 2.

Tablica 2: Stopa recidiva CDI-a tijekom 12 tjedana nakon infuzije (MODIFY I i MODIFY II, svi randomizirani ispitanici*)

ZINPLAVA sa standardnom terapijom[†] Postotak (n/N)	Placebo sa standardnom terapijom[†] Postotak (n/N)	Prilagođena razlika (95% CI)[‡]	p-vrijednost
16,5 (129/781)	26,6 (206/773)	-10,0 (-14,0; -6,0)	< 0,0001
n = broj bolesnika u populaciji obuhvaćenoj analizom koji su zadovoljavali kriterije za mjeru ishoda N = broj bolesnika uključenih u populaciju obuhvaćenu analizom * Svi randomizirani ispitanici = podskupina svih randomiziranih bolesnika, isključujući: (i) ispitanike koji nisu primili infuziju ispitivanog lijeka, (ii) ispitanike koji nisu imali pozitivan nalaz pretrage stolice na toksogeni <i>C. difficile</i>; (iii) ispitanike koji nisu primili protokolom definiranu standardnu terapiju unutar 1 dana od infuzije; (iv) slučajeve nepoštivanja dobre kliničke prakse [†] Standardna terapija = standardna antibiotska terapija (metronidazol ili vankomicin ili fidaksomicin) [‡] Jednostrana p-vrijednost na temelju Miettinenove i Nurminenove metode stratificirana prema protokolu (MODIFY I i MODIFY II), standardnoj antibiotskoj terapiji (metronidazol naspram vankomicina naspram fidaksomicina) i statusu hospitalizacije (bolničko naspram ambulantnog liječenja)			

U Tablici 3 prikazani su rezultati prospektivno planirane objedinjene analize stopa recidiva CDI-a u unaprijed specificiranim podskupinama bolesnika s visokim rizikom od recidiva CDI-a u dva ispitivanja faze 3. Sveukupno je 51% ispitanika bilo u dobi od ≥ 65 godina, 29% ih je bilo u dobi od ≥ 75 godina, a 39% njih primilo je jedan ili više sistemskih antibiotika tijekom 12-tjednog razdoblja praćenja. Među svim ispitanicima, 28% ih je imalo jednu ili više epizoda CDI-a unutar šest mjeseci prije epizode zbog koje su trenutno primali liječenje (18% bolesnika imalo je jednu epizodu, 7% dvije epizode, a manji broj bolesnika 3 ili više prethodnih epizoda). Dvadeset i jedan (21) posto bolesnika bilo je imunokompromitirano, a 16% ih je imalo klinički težak CDI. Među 976/1554 (62%) bolesnika koji su imali pozitivan nalaz kulture stolice na *C. difficile* na početku ispitivanja, hipervirulentan soj (ribotipovi 027, 078 ili 244) izoliran je u njih 22% (217 od 976 bolesnika), od kojih je većina (87%, 189 od 217 sojeva) bila ribotipa 027.

Ti su bolesnici imali faktore rizika koji su prvenstveno, ali ne i isključivo povezani s višim rizikom od recidiva CDI-a. Rezultati djelotvornosti nisu ukazivali na korist primjene lijeka ZINPLAVA u bolesnika koji nisu imali poznate faktore rizika za CDI.

Tablica 3: Stopa recidiva CDI-a prema podskupinama faktora rizika (MODIFY I i MODIFY II, svi randomizirani ispitanici*)

Značajka pri uključivanju u ispitivanje	ZINPLAVA sa standardnom terapijom [†] Postotak (n/m)	Placebo sa standardnom terapijom [†] Postotak (n/m)	Razlika (95% CI) [‡]
Dob ≥ 65 godina	15,4 (60/390)	31,4 (127/405)	-16,0 (-21,7; -10,2)
Jedna ili više epizoda CDI-a u proteklih 6 mjeseci	25,0 (54/216)	41,1 (90/219)	-16,1 (-24,7; -7,3)
Imunokompromitirani [§]	14,6 (26/178)	27,5 (42/153)	-12,8 (-21,7; -4,1)
Teški CDI [¶]	10,7 (13/122)	22,4 (28/125)	-11,7 (-21,1; -2,5)
Infekcija hipervirulentnim sojem [#]	21,6 (22/102)	32,2 (37/115)	-10,6 (-22,1; 1,3)
Infekcija ribotipom 027	23,6 (21/89)	34,0 (34/100)	-10,4 (-23,0; 2,6)

n = broj bolesnika unutar podskupine koji su zadovoljavali kriterije za mjeru ishoda
m = broj bolesnika unutar podskupine
* Svi randomizirani ispitanici = podskupina svih randomiziranih bolesnika, isključujući: (i) ispitanike koji nisu primili infuziju ispitivanog lijeka, (ii) ispitanike koji nisu imali pozitivan nalaz pretrage stolice na toksogeni *C. difficile*; (iii) ispitanike koji nisu primili protokolom definiranu standardnu terapiju unutar 1 dana od infuzije
[†] Standardna terapija = standardna antibiotska terapija (metronidazol ili vankomicin ili fidaksomicin)
[‡] Na temelju Miettinenove i Nurminenove metode bez stratifikacije
[§] Na temelju medicinskih stanja ili primljenih lijekova koji mogu dovesti do imunosupresije
[¶] Rezultat prema Zarovoj ljestvici ≥ 2
[#] Hipervirulentni soj uključivao je sljedeće ribotipove: 027, 078 ili 244

U ispitivanjima, kliničke stope izlječenja trenutne epizode CDI-a su bile usporedive između liječenih skupina.

Pedijatrijska populacija

ZINPLAVA se ocjenjivala u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom, multicentričnom ispitivanju (MODIFY III) u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 1 do < 18 godina. Uključeni bolesnici imali su dijagnozu CDI-a te su primili standardnu terapiju (vankomicin, metronidazol ili fidaksomicin) za epizodu CDI-a na početku ispitivanja. U ovom su ispitivanju randomizirana i liječena 143 bolesnika, od kojih je njih 107 primilo jednokratnu infuziju lijeka ZINPLAVA (10 mg/kg), a njih 36 infuziju placeba. Među tim randomiziranim bolesnicima 58% njih bilo je u dobi od 1 do < 12 godina, 52% bilo je muškog spola, 80% bili su bijelci, a 7% miješane rase. Većina (94%) bolesnika imala je jedan ili više faktora rizika za recidiv CDI-a. Najčešći faktori rizika bili su imunokompromitiranost (72,7%) i prethodna primjena jednog ili više sistemskih antibiotika tijekom liječenja epizode CDI-a na početku ispitivanja (62,6%).

Primarni ciljevi ovog ispitivanja bili su procijeniti sigurnost i farmakokinetiku bezlotoksumaba; djelotvornost je bila sekundarna deskriptivna mjera ishoda. Za rezultate povezane s farmakokinetikom vidjeti dio 5.2. Nakon primjene jednokratne infuzije bezlotoksumaba odnosno placeba, postotak bolesnika u modificiranoj ITT populaciji koji su prvotno ostvarili klinički odgovor, a zatim doživjeli recidiv CDI-a unutar 12 tjedana i imali visok rizik od recidiva CDI-a iznosio je 12,1% (11/91) naspram 15,2% (5/33).

Imunogenost

Imunogenost lijeka ZINPLAVA ocjenjivala se uz pomoć elektrokemiluminiscencije (engl. *electrochemiluminescence*, ECL) u ispitivanjima MODIFY I, MODIFY II i MODIFY III.

Nakon liječenja lijekom ZINPLAVA u ispitivanjima MODIFY I i MODIFY II, nijedan od 710 bolesnika u kojih se mogla provesti ocjena nije imao pozitivan nalaz na protutijela na bezlotoksumab nastala tijekom liječenja. Iako je lijek ZINPLAVA namijenjen za jednokratnu primjenu, imunogenost bezlotoksumaba ocijenjena je u 29 zdravih ispitanika nakon primjene druge

doze od 10 mg/kg, 12 tjedana nakon primjene prve doze. Nisu pronađena protutijela na bezlotoksumab nakon primjene druge doze.

Nakon liječenja lijekom ZINPLAVA u ispitivanju MODIFY III, 2 pedijatrijska bolesnika od njih 100 u kojih se mogla provesti ocjena imala su pozitivan nalaz protutijela na bezlotoksumab; nijedan nije imao neutralizirajuća protutijela.

Nema podataka o ponovljenoj primjeni bezlotoksumaba u bolesnika s CDI-om.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Bezlotoksumab se primjenjuje intravenskim putem te je stoga njegova bioraspoloživost trenutna i potpuna. Nakon jednokratne intravenske doze bezlotoksumaba od 10 mg/kg, geometrijska srednja vrijednost (% CV) $AUC_{(0-\infty)}$, C_{max} i C_{12} tjedana iznosila je 53 000 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (40,2%), 185 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (20,7%), odnosno 3,23 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (120,7%) u bolesnika s CDI-om. Izloženost bezlotoksumabu u zdravih ispitanika povećavala se na način približno proporcionalan primijenjenoj dozi u rasponu doza od 0,3 do 20 mg/kg.

Distribucija

Ekstravaskularna distribucija bezlotoksumaba je ograničena. Srednja vrijednost volumena distribucije bezlotoksumaba iznosila je 7,33 l (CV: 16%).

Biotransformacija

Bezlotoksumab se katabolizira procesima razgradnje proteina; metabolizam ne pridonosi njegovu klirensu.

Eliminacija

Bezlotoksumab se iz tijela eliminira prvenstveno razgradnjom proteina. Srednja vrijednost klirensa bezlotoksumaba iznosila je 0,317 l/dan (CV: 41%), a terminalni poluvijek ($t_{1/2}$) iznosio je približno 19 dana (28%).

Posebne populacije

Učinci različitih kovarijanti na farmakokinetiku bezlotoksumaba ocjenjivali su se u populacijskoj farmakokinetičkoj analizi. Klirens bezlotoksumaba povećavao se s povećanjem tjelesne težine; posljedične razlike u izloženosti adekvatno se rješavaju doziranjem prema tjelesnoj težini.

Sljedeći faktori nisu klinički značajno utjecali na izloženost bezlotoksumabu, stoga nije potrebno prilagođavati dozu: dob (raspon: 18 – 100 godina), spol, rasa, etničko podrijetlo, oštećenje funkcije bubrega, oštećenje funkcije jetre i komorbiditeti.

Oštećenje funkcije bubrega

Učinak oštećenja funkcije bubrega na farmakokinetiku bezlotoksumaba ocjenjivao se u bolesnika s blagim (eGFR od 60 do < 90 ml/min/1,73 m²), umjerenim (eGFR od 30 do < 60 ml/min/1,73 m²) ili teškim (eGFR od 15 do < 30 ml/min/1,73 m²) oštećenjem funkcije bubrega ili u terminalnoj fazi bolesti bubrega (eGFR < 15 ml/min/1,73 m²) u odnosu na bolesnike s normalnom funkcijom bubrega (eGFR $\geq$ 90 ml/min/1,73 m²). Nisu utvrđene klinički važne razlike u izloženosti bezlotoksumabu između bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega i onih s normalnom funkcijom bubrega.

Oštećenje funkcije jetre

Učinak oštećenja funkcije jetre na farmakokinetiku bezlotoksumaba ocjenjivao se u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre (koje se definiralo kao prisutnost dvaju ili više sljedećih elemenata: [1] albumin $\leq 3,1$ g/dl; [2] ALT $\geq 2 \times$ GGN; [3] ukupni bilirubin $\geq 1,3 \times$ GGN; ili [4] blaga, umjerena ili teška bolest jetre prema Charlsonovu indeksu komorbiditeta) u odnosu na bolesnike s normalnom funkcijom jetre. Nisu utvrđene klinički važne razlike u izloženosti bezlotoksumabu između bolesnika s oštećenjem funkcije jetre i onih s normalnom funkcijom jetre.

Starije osobe

Učinak dobi na farmakokinetiku bezlotoksumaba ocjenjivao se u bolesnika u dobi od 18 do 100 godina. Nisu utvrđene klinički važne razlike u izloženosti bezlotoksumabu između bolesnika u dobi od 65 godina ili starijih i onih mlađih od 65 godina.

Pedijatrijska populacija

Podaci o farmakokinetici bezlotoksumaba u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 1 godine i starijih (N=91) koji su primili jednokratnu intravensku infuziju od 10 mg/kg bezlotoksumaba prikazani su u Tablici 4. Izloženost bezlotoksumabu (AUC_{0-inf}) u pedijatrijskih bolesnika bila je slična onoj u odraslih osoba.

Tablica 4: Sažetak podataka o farmakokinetici bezlotoksumaba nakon primjene jednokratne infuzije od 10 mg/kg bezlotoksumaba prema dobnoj skupini u pedijatrijskih bolesnika

	Dobna skupina			
	1 do < 4 godine (N=20)	4 do < 7 godina (N=13)	7 do < 12 godina (N=21)	12 do < 18 godina (N=37)
Farmakokinetički parametar	Geometrijska srednja vrijednost (% 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} tjedana (µg/ml)	2,70 (83,2%) [‡]	1,46 (196,6%)	2,45 (88,7%) [‡]	3,85 (73,0%) [†]
Terminalni poluvijek (dani)	18,4 (32,0%)	17,6 (36,6%)	18,2 (35,3%)	21,7 (22,1%) [†]
Klirens (l/dan)	0,070 (33,2%)	0,116 (44,2%)	0,171 (45,0%)	0,240 (33,7%) [†]
Volumen distribucije (l)	1,85 (39,1%)	2,95 (36,8%)	4,51 (27,7%)	7,50 (33,3%) [†]

[†] N=36; u jednog se ispitanika nisu mogli utvrditi farmakokinetički parametri, osim C_{max} , zbog nepotpunog profila koncentracije kroz vrijeme.

[‡] N=19; C_{12} tjedana nije utvrđen za 1 ili 2 ispitanika.

Tablica 5: Sažetak podataka o farmakokinetici bezlotoksumaba nakon primjene jednokratne infuzije bezlotoksumaba od 10 mg/kg prema tjelesnoj težini u pedijatrijskih bolesnika

	Skupina prema tjelesnoj težini				
	< 15 kg (N=14)	15 do < 20 kg (N=13)	20 do < 30 kg (N=17)	30 do < 40 kg (N=13)	≥ 40 kg (N=34)
Farmakokinetički parametar	Geometrijska srednja vrijednost (% 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 tjedana (µg/ml)	2,32 (67,8%) [‡]	2,81 (92,9%)	1,84 (199,5%) [§]	2,49 (80,0%)	3,79 (82,6%) [†]
Terminalni poluvijek (dani)	17,3 (29,7%)	20,3 (26,2%)	17,7 (46,5%)	20,2 (23,4%)	20,9 (24,4%) [†]
Klirens (l/dan)	0,063 (29,5%)	0,093 (32,0%)	0,146 (47,0%)	0,191 (23,8%)	0,250 (35,0%) [†]
Volumen distribucije (l)	1,57 (31,4%)	2,72 (33,3%)	3,72 (31,2%)	5,56 (21,8%)	7,51 (35,2%) [†]

[†] N=33; u jednog se ispitanika nisu mogli utvrditi farmakokinetički parametri, osim C_{max}, zbog nepotpunog profila koncentracije kroz vrijeme.

[‡] N=13; C₁₂ tjedana nije utvrđen za 1 ispitanika.

[§] N=15; C₁₂ tjedana nije utvrđen za 2 ispitanika.

Nema primjetne povezanosti između izloženosti bezlotoksumabu i tjelesne težine nakon doziranja utemeljenog na tjelesnoj težini u pedijatrijskih bolesnika. Na temelju populacijske farmakokinetičke analize bezlotoksumaba sljedeći faktori nisu imali klinički značajan učinak na izloženost bezlotoksumabu: dob, spol, oštećenje funkcije bubrega i rasa.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza. Genotoksičnost i kancerogeni potencijal nisu ocijenjeni.

Nisu provedena ispitivanja reproduktivne ili razvojne toksičnosti bezlotoksumaba u životinja. Nije bilo primjetnih učinaka na reproduktivne organe mužjaka i ženki miševa u ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza, a nije opaženo ni vezivanje za tkiva reproduktivnog sustava u ispitivanjima tkivne križne reaktivnosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

citratna kiselina hidrat (E330)
dietilentriaminpentaacetatna kiselina
polisorbat 80 (E433)
natrijev klorid
natrijev citrat dihidrat (E331)
voda za injekcije
natrijev hidroksid (E524) (za prilagodbu pH)

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima, osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica: 3 godine.

Otopina za infuziju: Dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost tijekom 24 sata na temperaturi od 2°C – 8°C ili tijekom 16 sati na sobnoj temperaturi (25°C ili nižoj). Ta vremenska ograničenja uključuju čuvanje otopine za infuziju u vrećici za intravensku primjenu tijekom trajanja infuzije. S mikrobiološkog stanovišta, lijek se mora odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, trajanje i uvjeti čuvanja prije primjene odgovornost su korisnika. Pripremljeni lijek ne smije se čuvati dulje od ukupno 24 sata na temperaturi od 2°C – 8°C ili 16 sati na sobnoj temperaturi (25°C ili nižoj).

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku na temperaturi od 2°C do 8°C. Ne zamrzavati. Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Staklena bočica (staklo tipa I) koja sadrži 40 ml ili 25 ml otopine, s klorbutilnim čepom i zaštitnim zatvaračem s *flip-off* kapicom.

Jedna kutija sadrži jednu bočicu.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Priprema razrijeđene otopine

- Razrijeđenu otopinu treba pripremiti odmah nakon vađenja bočice(a) iz hladnjaka; bočica(e) se mogu čuvati i na sobnoj temperaturi, zaštićene od svjetlosti, tijekom najviše 24 sata prije pripreme razrijeđene otopine.
- Sadržaj bočice treba prije razrjeđivanje pregledati zbog moguće promjene boje i prisutnosti vidljivih čestica. ZINPLAVA je bistra do umjereno opalescentna, bezbojna do blijedožuta tekućina. Bočica se ne smije upotrijebiti ako je otopina promijenila boju ili ako sadrži vidljive čestice.
- Nemojte tresti bočicu.
- Iz bočice(a) izvucite željeni volumen utvrđen na temelju bolesnikove tjelesne težine (u kg) i prebacite ga u vrećicu za intravensku primjenu koja sadrži ili 0,9%-tnu otopinu natrijeva klorida

za injekcije ili 5%-tnu otopinu glukoze za injekcije kako biste pripremili razrijeđenu otopinu čija se konačna koncentracija kreće u rasponu od 1 do 10 mg/ml. Promiješajte razrijeđenu otopinu nježno je okrećući.

- Bacite bočicu(e) i sav neupotrijebljen sadržaj.
- Ako se razrijeđena otopina čuva u hladnjaku, prije primjene pričekajte da se vrećica za intravensku primjenu ugrije na sobnu temperaturu.
- Nemojte zamrzavati razrijeđenu otopinu.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 18. siječnja 2017.
Datum posljednje obnove odobrenja: 1. rujna 2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I
PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE
SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I
PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I
UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

Lonza Biologics Inc.
101 International Drive
Portsmouth
New Hampshire
03801
Sjedinjene Američke Države

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

ZINPLAVA 25 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju
bezlotoksumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica od 40 ml sadrži 1000 mg bezlotoksumaba.
Jedan ml sadrži 25 mg bezlotoksumaba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: citratna kiselina hidrat, dietilentriaminpentaacetatna kiselina, polisorbit 80, natrijev klorid, natrijev citrat dihidrat, voda za injekcije, natrijev hidroksid.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Koncentrat za otopinu za infuziju

1 bočica

1000 mg/40 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Intravenska primjena nakon razrjeđivanja
Jednodozna bočica

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati. Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/16/1156/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU
NALJEPNICA BOČICE**

1. NAZIV LIJEKA

ZINPLAVA 25 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju
bezlotoksumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 1000 mg bezlotoksumaba.
Jedan ml sadrži 25 mg bezlotoksumaba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: citratna kiselina hidrat, dietilentriaminpentaacetatna kiselina, polisorbit 80, natrijev klorid, natrijev citrat dihidrat, voda za injekcije, natrijev hidroksid.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Koncentrat za otopinu za infuziju
1 bočica
1000 mg/40 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Intravenska primjena nakon razrjeđivanja
Jednodozna bočica

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati. Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

MSD

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/16/1156/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

ZINPLAVA 25 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju
bezlotoksumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica od 25 ml sadrži 625 mg bezlotoksumaba.
Jedan ml sadrži 25 mg bezlotoksumaba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: citratna kiselina hidrat, dietilentriaminpentaacetatna kiselina, polisorbit 80, natrijev klorid, natrijev citrat dihidrat, voda za injekcije, natrijev hidroksid.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Koncentrat za otopinu za infuziju
1 bočica
625 mg/25 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Intravenska primjena nakon razrjeđivanja
Jednodozna bočica

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati. Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/16/1156/002

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU
NALJEPNICA BOČICE**

1. NAZIV LIJEKA

ZINPLAVA 25 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju
bezlotoksumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 625 mg bezlotoksumaba.
Jedan ml sadrži 25 mg bezlotoksumaba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: citratna kiselina hidrat, dietilentriaminpentaacetatna kiselina, polisorbit 80, natrijev klorid, natrijev citrat dihidrat, voda za injekcije, natrijev hidroksid.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Koncentrat za otopinu za infuziju
1 bočica
625 mg/25 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Intravenska primjena nakon razrjeđivanja
Jednodozna bočica

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati. Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

MSD

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/16/1156/002

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

ZINPLAVA 25 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju bezlotoksumab

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego primite ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je ZINPLAVA i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego primite lijek ZINPLAVA
3. Kako ćete primiti lijek ZINPLAVA
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek ZINPLAVA
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je ZINPLAVA i za što se koristi

ZINPLAVA sadrži djelatnu tvar bezlotoksumab.

ZINPLAVA je lijek koji se daje zajedno s antibiotikom za sprječavanje povratka infekcije uzrokovane bakterijom *Clostridioides difficile* u odraslih osoba i djece u dobi od 1 godine ili starijih u kojih postoji visok rizik od povratka infekcije uzrokovane tom bakterijom (engl. *Clostridioides difficile* infection, CDI).

Kako ZINPLAVA djeluje

- Kada ljudi dobiju infekciju uzrokovanu bakterijom *Clostridioides difficile*, obično dobiju antibiotik da bi se izliječili od te infekcije, ali se ona često može vratiti unutar nekoliko tjedana ili mjeseci.
- Bakterija odgovorna za tu infekciju (*Clostridioides difficile*) proizvodi toksin koji može uzrokovati upalu i oštećenje debelog crijeva, izazivajući bol u trbuhu i jak proljev. ZINPLAVA djeluje tako da se pričvrsti za taj toksin i blokira njegovo djelovanje te na taj način sprječava povratak simptoma infekcije bakterijom *Clostridioides difficile*.

2. Što morate znati prije nego primite lijek ZINPLAVA

Obratite se svom liječniku prije nego primite lijek ZINPLAVA.

Ne smijete primiti lijek ZINPLAVA:

- ako ste alergični na bezlotoksumab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza

ZINPLAVA nije lijek za liječenje infekcije bakterijom *Clostridioides difficile*. ZINPLAVA nema učinka na infekciju bakterijom *Clostridioides difficile* koju trenutno imate.

ZINPLAVA se daje uz antibiotsku terapiju koju uzimate za liječenje infekcije bakterijom *Clostridioides difficile*.

Djeca

ZINPLAVA se ne smije davati djeci mlađoj od 1 godine.

Drugi lijekovi i ZINPLAVA

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Trudnoća i dojenje

- Ako ste trudni ili pokušavate zatrudnjeti, obavijestite svog liječnika.
- Nije poznato hoće li ZINPLAVA naškoditi Vašem djetetu dok ste trudni.
- Ako dojite ili planirate dojit, najprije o tome razgovarajte sa svojim liječnikom.
- Nije poznato izlučuje li se ZINPLAVA u majčino mlijeko i prenosi li se na dijete.
- Vi i Vaš liječnik trebate zajedno odlučiti hoćete li primiti lijek ZINPLAVA.

Upravljanje vozilima i strojevima

ZINPLAVA ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

ZINPLAVA sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži do 182,8 mg natrija (glavni sastojak kuhinjske soli) u jednoj bočici. To odgovara 9,1% preporučenog maksimalnog dnevnog unosa soli za odraslu osobu.

3. Kako ćete primiti lijek ZINPLAVA

- Lijek ZINPLAVA primit ćete infuzijom (ukapavanjem) u venu.
- Lijek ZINPLAVA primit ćete u jednoj dozi, a primjena će trajati približno 1 sat. Doza će se izračunati na temelju Vaše tjelesne težine.
- Nastavite uzimati antibiotik za liječenje infekcije bakterijom *Clostridioides difficile* prema uputama Vašeg liječnika.

Ako propustite termin za primjenu lijeka ZINPLAVA

- Odmah nazovite svog liječnika ili zdravstvenog radnika i dogovorite novi termin.
- Vrlo je važno je da ne propustite primiti dozu ovog lijeka.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

U kliničkim su ispitivanjima prijavljene sljedeće nuspojave:

Česte (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- proljev
- omaglica
- mučnina
- vrućica
- glavobolja
- visok krvni tlak
- nedostatak zraka
- umor

Obratite se svom liječniku ili zdravstvenom radniku ako primijetite bilo koju od gore navedenih nuspojava.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog

sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek ZINPLAVA

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici bočice iza oznake 'EXP'. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku na temperaturi od 2°C do 8°C. Ne zamrzavati. Bočicu čuvati u kutiji radi zaštite od svjetlosti.

Razrijeđena otopina lijeka ZINPLAVA može se čuvati na sobnoj temperaturi do 16 sati ili u hladnjaku (na temperaturi od 2°C do 8°C) do 24 sata. Ako se vrećica za intravensku primjenu čuva u hladnjaku, prije primjene pričekajte da se ugrije na sobnu temperaturu.

Preostala neupotrijebljena otopina za infuziju ne smije se čuvati za ponovnu uporabu. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što ZINPLAVA sadrži

- Djelatna tvar je bezlotoksumab. Jedan ml koncentrata sadrži 25 mg bezlotoksumaba. Jedna bočica od 40 ml sadrži 1000 mg bezlotoksumaba. Jedna bočica od 25 ml sadrži 625 mg bezlotoksumaba.
- Drugi sastojci su citratna kiselina hidrat (E330), dietilentriaminpentaacetatna kiselina, polisorbit 80 (E433), natrijev klorid, natrijev citrat dihidrat (E331), voda za injekcije i natrijev hidroksid (E524) (za prilagodbu pH).

Kako ZINPLAVA izgleda i sadržaj pakiranja

Koncentrat za otopinu za infuziju je bistra do umjereno opalescentna, bezbojna do blijedožuta tekućina.

Dostupna je u kutijama koje sadrže jednu staklenu bočicu.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

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@msd.com

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

MSD Α.Φ.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@msd.com

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: + 354 535 7000

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
medinfo.norway@msd.com

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {mjesec GGGG}.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:Priprema razrijeđene otopine

- Razrijeđenu otopinu treba pripremiti odmah nakon vađenja bočice(a) iz hladnjaka; bočica(e) se mogu čuvati i na sobnoj temperaturi, zaštićene od svjetlosti, tijekom najviše 24 sata prije pripreme razrijeđene otopine.
- Sadržaj bočice treba prije razrjeđivanje pregledati zbog moguće promjene boje i prisutnosti vidljivih čestica. ZINPLAVA je bistra do umjereno opalescentna, bezbojna do blijedožuta tekućina. Bočica se ne smije upotrijebiti ako je otopina promijenila boju ili ako sadrži vidljive čestice.
- Nemojte tresti bočicu.
- Iz bočice(a) izvucite željeni volumen utvrđen na temelju bolesnikove tjelesne težine (u kg) i prebacite ga u vrećicu za intravensku primjenu koja sadrži ili 0,9%-tnu otopinu natrijeva klorida za injekcije ili 5%-tnu otopinu glukoze za injekcije kako biste pripremili razrijeđenu otopinu čija se konačna koncentracija kreće u rasponu od 1 do 10 mg/ml. Promiješajte razrijeđenu otopinu nježno je okrećući.
- Bacite bočicu(e) i sav neupotrijebljen sadržaj.
- Ako se razrijeđena otopina čuva u hladnjaku, prije primjene pričekajte da se vrećica za intravensku primjenu ugrije na sobnu temperaturu.
- Nemojte zamrzavati razrijeđenu otopinu.

Način primjene

- Razrijeđenu otopinu za infuziju treba primijeniti intravenski tijekom 60 minuta koristeći sterilan, nepirogen, ugrađeni (*in-line*) ili pričvrtni (*add-on*) filter od 0,2 do 5 µm, s malom sposobnošću vezanja proteina. ZINPLAVA se ne smije primijeniti intravenskom brзом ili bolusnom injekcijom.
- Razrijeđena otopina može se dati infuzijom putem centralne linije ili perifernog katetera.
- ZINPLAVA se ne smije primijeniti istodobno s drugim lijekovima u istoj infuzijskoj liniji.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.