

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

ZINPLAVA 25 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

25 mg bezlotoxumabot tartalmaz a koncentrátum milliliterenként.

1000 mg bezlotoxumabot tartalmaz 40 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegenként.

625 mg bezlotoxumabot tartalmaz 25 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegenként.

A bezlotoxumab kínaihőrcsőg-ováriumsejtekben rekombináns DNS-technológiával előállított humán monoklonális antitest. A *C. difficile* B toxinjához kötődik.

### Ismert hatású segédanyag

0,2 mmol nátriumot tartalmaz a koncentrátum milliliterenként, ami 4,57 mg nátriumnak felel meg. Ez 182,8 mg nátriumnak felel meg injekciós üvegenként (40 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üveg esetén) vagy 114,3 mg nátriumnak felel meg injekciós üvegenként (25 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üveg esetén).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum oldatos infúzióhoz.

Átlátszó–enyhén opálos, színtelen–halványsárga folyadék.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

A ZINPLAVA a *Clostridioides difficile*-fertőzés (CDI) kiújulásának megelőzésére javallott olyan felnőtt, illetve 1 éves és idősebb gyermek és serdülő korú betegeknél, akiknél nagy a CDI kiújulásának kockázata (lásd 4.2, 4.4 és 5.1 pont).

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

#### Adagolás

A ZINPLAVA-t a CDI antibakteriális kezelése alatt kell alkalmazni (lásd 4.4 és 5.1 pont).

*Felnőtt, illetve 1 éves és idősebb gyermek és serdülő korú betegek*

A ZINPLAVA-t egyszeri, 10 mg/ttkg-os intravénás infúzió formájában kell beadni (lásd alább és a 6.6 pontot).

A ZINPLAVA betegeknél történő alkalmazásával kapcsolatos tapasztalat egyszeri CDI-epizódra és egyszeri alkalmazásra korlátozott (lásd 4.4 pont).

#### Különleges betegcsoportok

*Idősek*

65 éves vagy annál idősebb betegeknél nincs szükség az adag módosítására (lásd 5.2 pont).

### *Vesekárosodás*

Vesekárosodásban szenvedő betegeknél nincs szükség az adag módosítására (lásd 5.2 pont).

### *Májkárosodás*

Májkárosodásban szenvedő betegeknél nincs szükség az adag módosítására (lásd 5.2 pont).

### *Gyermekek és serdülők*

A bezlotoxumab alkalmazása nem releváns 1 évnél fiatalabb csecsemőknél a CDI-prevenció indikációjában.

### Az alkalmazás módja

- A hígított oldatos infúziót intravénásan, 60 perc alatt adja be, steril, pirogénmentes, alacsony proteinkötésű, 0,2–5 µm pórusméretű, beépített- vagy kiegészítő szűrővel ellátott infúziós szerelék alkalmazva. A ZINPLAVA-t nem szabad intravénás lökés vagy bólus formájában adni.
- A hígított oldat beadható centrális vénás kanülön vagy perifériás kanülön keresztül.
- A ZINPLAVA-t tilos egyidejűleg más gyógyszerekkel azonos intravénás infúziós szerelékben alkalmazni.

A gyógyszer alkalmazás előtti hígítására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

### **4.3 Ellenjavallatok**

A készítmény hatóanyagaival vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

### **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

#### Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

A ZINPLAVA nem a CDI kezelésére szolgál, és nincs hatással a fennálló CDI epizódra. A ZINPLAVA-t a CDI antibakteriális kezelése alatt kell alkalmazni. Nincsenek adatok a ZINPLAVA hatásosságára vonatkozóan a CDI antibakteriális kezelésének első 10-14 napját követő alkalmazása esetén.

A ZINPLAVA-t nem szabad intravénás lökés vagy bólus formájában adni.

A CDI-ben szenvedő betegeknél nincsenek tapasztalatok a ZINPLAVA ismételt alkalmazásával kapcsolatban. Klinikai vizsgálatokban a CDI-ben szenvedő betegek csak egyszeri adag ZINPLAVA-t kaptak (lásd 5.1 pont).

#### Nátrium

Ez a gyógyszer legfeljebb 182,8 mg nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként, ami megfelel a WHO által ajánlott maximális napi 2 g nátriumbevitel 9,1%-ának felnőtteknél.

### **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

Nem végeztek formális interakciós vizsgálatokat egyéb gyógyszerekkel. A terápiás monoklonális antitestek jellemzően nem rendelkeznek jelentős gyógyszerinterakciós potenciállal, mivel nem gyakorolnak közvetlen hatást a citokróm P450 enzimekre és nem szubsztrátjai a hepaticus vagy renális transzportereknek.

A bezlotoxumab-mediált gyógyszerinterakciók előfordulása nem várható, mivel a bezlotoxumab célpontja egy exogén toxin.

A CDI kezelésére standard terápiában (SoC, standard of care) adott per os antibakteriális kezelést alkalmaztak a ZINPLAVA-val egyidejűleg.

#### **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

##### Terhesség

A bezlotoxumab terhes nőknél történő alkalmazásáról korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre. Állatkísérletek nem igazoltak reprodukív toxicitást (lásd 5.3 pont). A ZINPLAVA alkalmazása nem javallt terhesség alatt, kivéve, ha a nő klinikai állapota szükségessé teszi a bezlotoxumabbal történő kezelést.

##### Szoptatás

Nem ismert, hogy a bezlotoxumab kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Mivel monoklonális antitestek választódhatnak ki a humán anyatejbe, el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy nem alkalmazzák a ZINPLAVA-t, figyelembe véve a ZINPLAVA-terápia jelentőségét az anyára nézve.

##### Termékenység

Nincsenek rendelkezésre álló klinikai adatok a bezlotoxumab termékenységre gyakorolt lehetséges hatásairól. Termékenységi vizsgálatokat állatokon nem végeztek. Szövetek közötti kereszt reaktivitási vizsgálatokban a bezlotoxumab nem kötődött a reprodukív szövetekhez, és az egereken végzett ismételt dózistoxicitási vizsgálatokban nem jeleztek számottevő, a hím és nőtény szaporítószervekre gyakorolt hatásokat (lásd 5.3 pont).

#### **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A bezlotoxumab nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

#### **4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

##### A biztonságossági profil összefoglalása

A ZINPLAVA biztonságossági profilját két III. fázisú klinikai vizsgálatban értékelték felnőtteknél. A ZINPLAVA-kezelést követően (az infúzió beadását követő első 4 héten belül a betegek  $\geq 4\%$ -ánál jelentett) leggyakrabban előforduló mellékhatások a hányinger, a hasmenés, a láz és a fejfájás voltak. Ezeket a mellékhatásokat a placebóval kezelt betegeknél hasonló gyakorisággal jelentették, mint a ZINPLAVA-val kezelt betegeknél.

##### A mellékhatások táblázatos összefoglalása

Az 1. táblázat a ZINPLAVA-val kezelt betegeknél, az infúzió beadását követő 4 héten belül jelentett mellékhatásokat mutatja be szervrendszerenként. A gyakorisági kategóriák meghatározása: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ); gyakori ( $\geq 1/100 < 1/10$ ); nem gyakori ( $\geq 1/1000 < 1/100$ ); ritka ( $\geq 1/10\ 000 < 1/1000$ ); nagyon ritka ( $< 1/10\ 000$ ); nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). A gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő gyakoriság szerint kerülnek megadásra.

### 1. táblázat: A ZINPLAVA alkalmazásakor tapasztalt mellékhatások

MedDRA szervrendszeri kategória	Gyakoriság	Mellékhatás(ok)
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Fejfájás
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Hányinger, hasmenés
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Gyakori	Láz
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	Gyakori	Infúzióval összefüggő reakciók†

† Lásd a „Kiválasztott mellékhatások leírása” részt alább.

#### Kiválasztott mellékhatások leírása

##### *Súlyos mellékhatások*

Klinikai vizsgálatokban az infúzió beadását követő 12 héten belül jelentkező súlyos mellékhatásokat jelentettek a ZINPLAVA-val kezelt betegek 29%-ánál és a placebót kapó betegek 33%-ánál.

##### *Infúzióval összefüggő reakciók*

Összességében a ZINPLAVA-csoportban a vizsgálati alanyok 10%-ánál fordult elő egy vagy több, infúzióval összefüggő mellékhatás az infúzió beadásának napján vagy az azt követő napon a placebo-csoportban jelentett 8%-hoz képest. A ZINPLAVA-t kapó vizsgálati alanyok  $\geq 0,5\%$ -ánál jelentett, és a placebohoz képest gyakrabban előforduló, infúzióval összefüggő mellékhatás a hányinger (3%), a fáradtság (1%), a láz (1%), a szédülés (1%), a fejfájás (2%), a dyspnoe (1%) és a hypertensio (1%) volt. Az infúzióval összefüggő mellékhatást tapasztaló betegek többsége legfeljebb enyhe (78%) vagy közepesen erős (20%) intenzitású mellékhatásról számolt be, és ezeknek a mellékhatásoknak a túlnyomó többsége a jelentkezését követő 24 órán belül rendeződött.

##### *Immunrendszerrel összefüggő mellékhatások*

Egy I. fázisú klinikai vizsgálatban egészséges vizsgálati alanyok 12 hetes szünettel két, egymást követő, 10 mg/ttkg-os adagban bezlotoxumabot kaptak. A második adag után jelentkező mellékhatások nem voltak számottevően különbözőek az első adag után tapasztaltaktól, és konzisztensek a két III. fázisú vizsgálatban (MODIFY I és a MODIFY II; lásd 5.1 pont) megfigyelt mellékhatásokkal, amelyben valamennyi vizsgálati alany egyszeri adagot kapott.

#### Gyermekek és serdülők

A ZINPLAVA biztonságosságát egy III. fázisú klinikai vizsgálatban értékelték (MODIFY III), amelyben 1 és < 18 éves kor közötti gyermekek és serdülők, összesen 107 fő (1 és < 2 éves kor között 4 fő, 2 és < 6 éves kor között 33 fő, 6 és < 12 éves kor között 26 fő, 12 és < 18 éves kor között 44 fő) kapott ZINPLAVA-t egyszeri 10 mg/ttkg dózisban. A biztonságossági profil a gyermekek és serdülők esetében megegyezett a felnőttekével.

#### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

## 4.9 Túladagolás

A ZINPLAVA túladagolásával kapcsolatban nincs klinikai tapasztalat. Klinikai vizsgálatokban egészséges vizsgálati alanyok legfeljebb 20 mg/ ttkg ZINPLAVA-t kaptak, amelyet általában jól toleráltak. Túladagolás esetén a beteget a mellékhatások okozta panaszok vagy tünetek észlelése érdekében szoros megfigyelés alatt kell tartani, és megfelelő tüneti kezelést kell alkalmazni.

## 5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

### 5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Szisztémás alkalmazású, fertőzés elleni szerek, antibakteriális monoklonális antitestek. ATC kód: J06BC03

#### Hatásmechanizmus

A bezlotoxumab egy humán monoklonális antitoxin antitest, amely nagy affinitással kötődik a *C. difficile* B toxinjához, és semlegesíti annak aktivitását. A bezlotoxumab megelőzi a CDI kiújulását azáltal, hogy passzív immunitást nyújt a perzisztáló vagy újonnan szerzett *C. difficile* spórák túlburjánzása által termelt toxinnal szemben.

#### Farmakodinámiás hatások

##### *Mikrobiológia*

##### *In vitro és in vivo aktivitás*

A B toxin epitópja, amelyhez a bezlotoxumab kötődik, megmarad, bár nem azonos, valamennyi ismert toxin szekvenciánál.

#### Klinikai vizsgálatok

A ZINPLAVA (bezlotoxumab) hatásosságát két randomizált, kettős vak, placebokontrollos, multicentrikus, III. fázisú vizsgálatban értékelték (MODIFY I és MODIFY II), amelyben 810 beteget bezlotoxumabra és 803 beteget placebóra randomizáltak. A vizsgálatokat befejező és a teljes elemzési csoportban (FAS, full analysis set) szereplő betegek száma a ZINPLAVA-csoportban 781 volt, a placebo-csoportban pedig 773. Valamennyi beteg egyidejűleg standard terápiában adott antibakteriális kezelésben is részesült a CDI kezelésére. A randomizációt a vizsgálatba való belépéskor az antibakteriális szer és a hospitalizáció státusza (járóbeteg vs. kórházban ápolat beteg) alapján stratifikálták. A felnőtt betegeknek igazolt CDI diagnózisuk volt, amelyet hasmenéssel (a Bristol széklet skála alapján 5–7-es típusúként meghatározott, 3 vagy több alkalommal laza széklet ürítése legfeljebb 24 órán belül) és a vizsgálatba való belépést megelőzően legfeljebb 7 nappal gyűjtött székletmintából kimutatott, toxikus *C. difficile*-re pozitív széklet vizsgálati eredménnyel határoztak meg.

A betegek a CDI kezelésére alkalmazott, 10–14 napos, szájon át adagolt antibakteriális (a vizsgáló által választott metronidazol, vankomicin vagy fidaxomicin) kezelésben részesültek. A szájon át adott vankomicinnel vagy szájon át adott fidaxomicinnel kezelt betegek kaphattak metronidazol is intravénásan.

Egyszeri ZINPLAVA- vagy placeboinfúziót alkalmaztak az antibakteriális terápia befejezése előtt és a betegeket az infúzió beadása után 12 hétig követték. A ZINPLAVA- vagy a placeboinfúzió beadásának napja az antibakteriális terápia megkezdése előttől legfeljebb a kezelés 14. napjáig terjedt, melynek medián értéke a 3. nap volt.

A 781, ZINPLAVA-t- vagy a 773, placebót kapó beteg kiindulási jellemzői általában hasonlóak voltak az egyes kezelési csoportokban. A medián életkor 65 év volt, 85% fehérbőrű, 57% nő és 68% kórházban ápolat beteg volt. A betegek hasonló aránya kapott antibakteriális kezelésként szájon át

metronidazol (48%) vagy szájon át vankomicint (48%), és csak 4%-uk kapott fidaxomicint a CDI kezelésére.

A CDI kiújulásának mértékét a 2. táblázat mutatja be.

**2. táblázat: A CDI kiújulásának mértéke az infúzió beadását követő 12 hét alatt (MODIFY I és MODIFY II vizsgálat, teljes elemzési csoport\*)**

ZINPLAVA standard terápiával (SoC) <sup>†</sup> Százalék (n/N)	Placebo standard terápiával (SoC) <sup>†</sup> Százalék (n/N)	Korrigált különbség (95%-os CI) <sup>‡</sup>	p-érték
16,5 (129/781)	26,6 (206/773)	-10,0 (-14,0; -6,0)	<0,0001
n = A végpontkritériumoknak megfelelő betegek száma az elemzési populációban N = A betegek száma az elemzési populációban * Teljes elemzési csoport = valamennyi, randomizált betegből álló alcsoport, kivéve akik: (i) nem kaptak a vizsgálati gyógyszerből infúziós kezelést, (ii) nem volt pozitív helyi székletvizsgálati eredményük a toxikus <i>C. difficile</i> -re; (iii) nem részesültek a protokoll által előírt standard terápiában az infúzióhoz képest 1 napon belül; (iv) a helyes klinikai irányelveknek (GCP, good clinical practice) való nem megfelelése † SoC = standard terápiában adott antibakteriális szer (metronidazol vagy vankomicin vagy fidaxomicin) ‡ Az egy oldalú p-értéket a Miittinen- és Nurminen-módszer alapján, a protokoll (MODIFY I és MODIFY II), a standard terápiában adott antibakteriális szer (metronidazol vs. vankomicin vs. fidaxomicin) és a hospitalizáció státusza (járóbeteg vs. kórházban ápolat beteg) alapján stratifikálták.			

A 3. táblázat mutatja be a CDI kiújulásának magas kockázatával rendelkező betegek előre meghatározott alcsoportjaiban a CDI kiújulása mértékének prospektíven tervezett kombinált elemzéseinek eredményeit a két, III. fázisú vizsgálatban. Összesen 51% volt  $\geq 65$  éves, 29% volt  $\geq 75$  éves, és 39% kapott egy vagy több szisztémás antibakteriális szert a 12 hetes követési időszak alatt. Az összes beteg 28%-ának volt egy vagy több CDI epizódja a kezelés alatt jelentkező epizódot megelőző hat hónapon belül (a betegek 18%-ánál egy, 7%-ánál két, és néhány betegnél 3 vagy több korábbi epizód jelentkezett). A betegek 21%-ának volt legyengült az immunrendszere, és 16%-uknál észleltek klinikailag súlyos CDI-t. A *C. difficile*-re kiinduláskor pozitív székletenyésztési eredménnyel rendelkező 976/1554 (62%) beteg közül 22%-nál (976 betegből 217) izoláltak egy hipervirulens törzset (027-es, 078-as vagy 244-es ribotípus), amely törzsek többsége (87%, a 217 törzsből 189) 027-es ribotípusú volt.

Ezeknek a betegeknek olyan kockázati tényezők voltak, amelyek elsődlegesen, de nem kizárólagosan a CDI kiújulásának magasabb kockázatával jártak. A hatásossági eredmények nem utaltak a ZINPLAVA-kezelés előnyére ismert CDI kockázati tényezőkkal nem rendelkező betegeknél.

**3. táblázat: A CDI kiújulásának mértéke kockázati tényezőkkel rendelkező alcsoportok szerint (MODIFY I és MODIFY II vizsgálat, teljes elemzési csoport\*)**

Jellemzők a vizsgálatba belépéskor	ZINPLAVA standard terápiával (SoC) <sup>†</sup> Százalék (n/m)	Placebo standard terápiával (SoC) <sup>†</sup> Százalék (n/m)	Különbség (95%-os CI) <sup>‡</sup>
≥ 65 éves életkor	15,4 (60/390)	31,4 (127/405)	-16,0 (-21,7; -10,2)
Egy vagy több CDI epizód az elmúlt 6 hónap során a kórtörténetben	25,0 (54/216)	41,1 (90/219)	-16,1 (-24,7; -7,3)
Legyengült immunrendszerűek <sup>§</sup>	14,6 (26/178)	27,5 (42/153)	-12,8 (-21,7; -4,1)
Súlyos CDI <sup>¶</sup>	10,7 (13/122)	22,4 (28/125)	-11,7 (-21,1; -2,5)
Hipervirulens törzssel fertőzöttek <sup>#</sup>	21,6 (22/102)	32,2 (37/115)	-10,6 (-22,1; 1,3)
027-es ribotípussal fertőzöttek	23,6 (21/89)	34,0 (34/100)	-10,4 (-23,0; 2,6)

n = A végpontkritériumoknak megfelelő betegek száma az elemzési populációban  
m = Betegek száma az alcsoporton belül  
\* Teljes elemzési csoport = valamennyi, randomizált betegekből álló alcsoport, kivéve akik: (i) nem kaptak a vizsgálati gyógyszerből infúziós kezelést, (ii) nem volt pozitív helyi székletvizsgálati eredményük a toxikus *C. difficile*-re; (iii) nem részesültek a protokoll által előírt standard terápiában alkalmazott kezelésben az infúzióhoz képest 1 napon belül  
<sup>†</sup> SoC = standard terápiában adott antibakteriális szer (metronidazol vagy vankomicin vagy fidaxomicin)  
<sup>‡</sup> A Miettinen- és Nurminen-módszer alapján stratifikálás nélkül  
<sup>§</sup> Olyan betegségek vagy kapott gyógyszerek alapján, amelyek immunsuppressziót eredményezhetnek  
<sup>¶</sup> Zar pontszám ≥ 2  
<sup>#</sup> A hipervirulens törzsek közé a következők tartoztak: 027-es, 078-as vagy 244-es ribotípusok

A vizsgálatokban az adott CDI-epizód klinikai gyógyulási arányai hasonlóan bizonyultak a kezelési karokon.

### Gyermekek és serdülők

A ZINPLAVA-t 1 és < 18 éves kor közötti gyermekek és serdülők körében egy randomizált, kettős vak, placebokontrollos, multicentrikus vizsgálatban értékelték (MODIFY III). A beválasztott betegeknél CDI-t diagnosztizáltak, és kiindulási CDI-epizód során standard terápiában adott antibakteriális kezelésben (vankomicin, metronidazol vagy fidaxomicin) részesültek. Ebben a vizsgálatban 143 beteget randomizáltak és kezeltek, akik közül 107-en kaptak egyszeri ZINPLAVA infúziót (10 mg/ttkg), 36-an pedig placeboinfúziót. A randomizált betegek 58%-a tartozott az 1 és < 12 éves kor közötti korosztályba, 52%-uk volt fiú, 80%-uk fehér bőrű és 7%-uk volt kevert etnikai csoportú. A betegek többségénél (94%) a CDI kiújulásának egy vagy több kockázati tényezője is fennállt. A leggyakoribb kockázati tényezők közé tartozott az immunkompromittált állapot (72,7%), illetve a CDI egy vagy több szisztémás antibakteriális szerrel történt kezelése a kiindulási CDI-epizód során (62,6%).

A vizsgálat elsődleges célja a bezlotoxumab biztonságosságának és farmakokinetikájának felmérése volt; a hatásosság mint az egyik másodlagos leíró végpont szerepelt. A farmakokinetikát érintő eredmények az 5.2 pontban találhatóak. A módosított beválasztás szerinti (mITT) populáció azon betegei körében, akik a kiindulási epizód idején klinikai válaszreakciót mutattak, egyetlen bezlotoxumab- vagy placeboinfúzió beadását követően azon betegek százalékos aránya, akiknél 12 héten belül kiújult a CDI 12,1% (11/91) volt, akiknél pedig nagy volt a CDI kiújulásának kockázata 15,2% (5/33) volt.

### Immunogenitás

A ZINPLAVA immunogenitását elektrokemilumineszcencia (ECL) -vizsgálattal értékelték a MODIFY I, MODIFY II és MODIFY III vizsgálatokban.



A MODIFY I és MODIFY II vizsgálatban a ZINPLAVA-val történő kezelést követően a 710 értékelhető beteg közül egynél sem igazolódott a kezeléssel összefüggésben jelentkező bezlotoxumab-ellenes antitest-pozitívitas. Bár a ZINPLAVA egy egyszeri adagban történő alkalmazásra szánt gyógyszer, a bezlotoxumab immunogenitását a 12 héttel az első adag után alkalmazott, 10 mg/ttkg-os második adagot követően is értékelték 29 egészséges vizsgálati alanyánál. Nem mutattak ki bezlotoxumab-ellenes antitesteket a második adag után.

A MODIFY III vizsgálatban a ZINPLAVA-kezelést követően a 100 értékelhető gyermek és serdülő korú beteg közül 2-nél mutattak ki anti-bezlotoxumab antitesteket; neutralizáló antitestek egyikükénél sem jelentek meg.

Nincsenek adatok a bezlotoxumab ismételt alkalmazásával kapcsolatban CDI-ben szenvedő betegeknél.

## **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

### Felszívódás

A bezlotoxumabot intravénásan alkalmazzák, így biohasznosulása azonnali és teljes mértékű. A 10 mg/ttkg-os, egyszeri adagolású bezlotoxumab-infúziót követően az  $AUC_{(0-\infty)}$  mértani átlaga (%CV) 53 000  $\mu\text{g} \times \text{óra}/\text{ml}$  (40,2%), a  $C_{\text{max}}$ -érték 185  $\mu\text{g}/\text{ml}$  (20,7%), a  $C_{12 \text{ hét}}$ -érték 3,23  $\mu\text{g}/\text{ml}$  (120,7%) volt a CDI-ben szenvedő betegeknél. A 0,3–20 mg/ttkg dózistartományban egészséges vizsgálati alanyoknál a bezlotoxumab-expozíciók hozzávetőleg dózisarányosan emelkedtek.

### Eloszlás

A bezlotoxumab extravaszkuláris eloszlása korlátozott mértékű. A bezlotoxumab átlagos eloszlási térfogata 7,33 l (CV: 16%) volt.

### Biotranszformáció

A bezlotoxumab fehérje lebomlási folyamatokkal katabolizálódik. A metabolizmus nem járul hozzá a clearance-éhez.

### Elimináció

A bezlotoxumab elsősorban fehérje lebomlással ürül ki a szervezetből. A bezlotoxumab átlagos clearance-e 0,317 l/nap (CV: 41%) volt és a terminális felezési ideje ( $t_{1/2}$ ) hozzávetőlegesen 19 nap (28%) volt.

### Különleges betegcsoportok

A különböző kovariánsoknak a bezlotoxumab farmakokinetikájára gyakorolt hatásait populációs farmakokinetikai elemzésben értékelték. A bezlotoxumab clearance-e emelkedett a növekvő testtömeggel. Az ebből eredő expozíció-különbségeket a testtömeg alapú adagolás megfelelően kezeli.

A következő tényezők nem gyakoroltak klinikailag jelentős hatást a bezlotoxumab expozíciójára és nem teszik szükségessé a dózismódosítást: életkor (tartomány: 18-100 év), nem, rassz, etnikai hovatartozás, vesekárosodás, májkárosodás, valamint kísérőbetegségek jelenléte.

### *Vesekárosodás*

A vesekárosodásnak a bezlotoxumab farmakokinetikájára gyakorolt hatását az enyhe (eGFR 60–< 90 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>), közepesen súlyos (eGFR 30–< 60 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>) vagy súlyos (eGFR 15–< 30 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>) vesekárosodásban, vagy végstádiumú vesebetegségben (eGFR < 15 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>) szenvedő betegeknél értékelték a normális vesefunkciós értékekkel rendelkező (eGFR  $\geq$  90 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>) betegekhez képest. A bezlotoxumab-expozíciókban nem

mutattak ki klinikailag jelentős különbségeket a vesekárosodásban szenvedő és a normális vesefunkciójú betegek között.

#### Májkárosodás

A májkárosodásnak a bezlotoxumab farmakokinetikájára gyakorolt hatását értékelték májkárosodásban szenvedő betegeknél (a következők közül kettő vagy több meglétével meghatározva: [1] albuminszint  $\leq 3,1$  g/dl; [2] GPT-szint a normálérték felső határának legalább 2-szerese; [3] összbilirubinszint a normálérték felső határának legalább 1,3-szerese; vagy [4] a Charlson Komorbiditási Index alapján enyhe, közepesen súlyos vagy súlyos májbetegség) a normális májfunkciójú betegekhez képest. A bezlotoxumab expozíciókban nem mutattak ki klinikailag jelentős különbségeket a májkárosodásban szenvedő és a normális májfunkciójú betegek között.

#### Idősek

Az életkornak a bezlotoxumab farmakokinetikájára gyakorolt hatását értékelték 18–100 éves betegeknél. A bezlotoxumab expozíciókban nem mutattak ki klinikailag jelentős különbségeket a 65 éves és idősebb és a 65 évesnél fiatalabb betegek között.

#### Gyermekek és serdülők

A 4. táblázatban látható a bezlotoxumab farmakokinetikája 1 éves és idősebb (n=91) gyermekek és serdülők esetében, akik 10 mg/ttkg dózisban egyszeri intravénás bezlotoxumab-infúziót kaptak. A bezlotoxumab-expozíció ( $AUC_{0-inf}$ ) gyermekek és serdülők esetében hasonló volt a felnőtteknél kimutatotthoz.

**4. táblázat: A bezlotoxumab farmakokinetikájának összefoglalása 10 mg/ttkg dózisú bezlotoxumab-infúzió egyszeri beadása után gyermekek és serdülők korcsoportjainál**

	Életkori csoportok			
	1 év < 4 év (n=20)	4 év < 7 év (n=13)	7 év < 12 év (n=21)	12 év < 18 év (n=37)
PK-paraméter	Geometriai átlag (%CV)			
$C_{max}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	112 (37,4%)	136 (32,2%)	143 (24,0%)	155 (28,2%)
$AUC_{inf}$ ( $\mu\text{g} \times \text{óra/ml}$ )	44 500 (33,4%)	40 400 (33,7%)	43 600 (38,5%)	56 100 (30,7%) <sup>†</sup>
$C_{12\text{ hét}}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	2,70 (83,2%) <sup>‡</sup>	1,46 (196,6%)	2,45 (88,7%) <sup>‡</sup>	3,85 (73,0%) <sup>†</sup>
Terminális felezési idő (nap)	18,4 (32,0%)	17,6 (36,6%)	18,2 (35,3%)	21,7 (22,1%) <sup>†</sup>
Clearance (l/nap)	0,070 (33,2%)	0,116 (44,2%)	0,171 (45,0%)	0,240 (33,7%) <sup>†</sup>
Eloszlási volumen (l)	1,85 (39,1%)	2,95 (36,8%)	4,51 (27,7%)	7,50 (33,3%) <sup>†</sup>

<sup>†</sup> n=36; egy vizsgálati alanynál a  $C_{max}$  kivételével a PK paramétereket a nem teljes koncentráció–idő-profil miatt nem lehetett meghatározni.

<sup>‡</sup> n=19; a  $C_{12\text{ hét}}$  mutatót 1 vagy 2 vizsgálati alany esetében nem lehetett meghatározni.

**5. táblázat: A bezlotoxumab farmakokinetikájának összefoglalása 10 mg/ttkg dózisú bezlotoxumab-infúzió egyszeri beadása után gyermekek és serdülők testtömeg alapján meghatározott csoportjaiban**

	Testtömeg alapján meghatározott csoportok				
	< 15 kg (n=14)	15 kg-tól < 20 kg-ig (n=13)	20 kg-tól < 30 kg-ig (n=17)	30 kg-tól < 40 kg-ig (n=13)	≥40 kg (n=34)
PK- paraméter	Geometriai átlag (%CV)				
C <sub>max</sub> (µg/ml)	123 (31,5%)	116 (49,4%)	130 (20,4%)	144 (25,8%)	160 (26,4%)
AUC <sub>inf</sub> (µg × óra/ml)	43 400 (35,3%)	44 400 (32,5%)	39 000 (41,1%)	44 800 (25,4%)	58 900 (28,0%) <sup>†</sup>
C <sub>12 hét</sub> (µg/ml)	2,32 (67,8%) <sup>‡</sup>	2,81 (92,9%)	1,84 (199,5%) <sup>§</sup>	2,49 (80,0%)	3,79 (82,6%) <sup>†</sup>
Terminális felezési idő (nap)	17,3 (29,7%)	20,3 (26,2%)	17,7 (46,5%)	20,2 (23,4%)	20,9 (24,4%) <sup>†</sup>
Clearance (l/nap)	0,063 (29,5%)	0,093 (32,0%)	0,146 (47,0%)	0,191 (23,8%)	0,250 (35,0%) <sup>†</sup>
Eloszlási volumen (l)	1,57 (31,4%)	2,72 (33,3%)	3,72 (31,2%)	5,56 (21,8%)	7,51 (35,2%) <sup>†</sup>

<sup>†</sup> n=33; egy vizsgálati alanyánál a C<sub>max</sub> kivételével a PK paramétereket a nem teljes koncentráció–idő-profil miatt nem lehetett meghatározni.

<sup>‡</sup> n=13; C<sub>12 hét</sub> 1 alanyánál nincs meghatározva

<sup>§</sup> n=15; C<sub>12 hét</sub> 2 alanyánál nincs meghatározva

Nincs nyilvánvaló kapcsolat a bezlotoxumab-expozíció és a testtömeg között a bezlotoxumab testtömegalapú adagolását követően gyermek és serdülő korú betegeknél. A bezlotoxumab populációs farmakokinetikai elemzése alapján a következő tényezőknek nem volt klinikailag jelentős hatása a bezlotoxumab expozíciójára: életkor, nem, vesekárosodás és rassz.

### 5.3 Preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos -- ismételt adagolású dózistoxicitási - vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható. A genotoxicitást és a karcinogenitást nem értékelték.

Állatokon nem végeztek reprodukciós vagy fejlődési toxicitási vizsgálatokat a bezlotoxumabbal. Egereken végzett, ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatok alapján nem észleltek különösebb, a hím és nőstény ivarszervekre gyakorolt hatásokat, és nem figyeltek meg a reprodukciós szövetekhez való kötődést a szöveti keresztreaktivitás-vizsgálatokban.

## 6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

### 6.1 Segédanyagok felsorolása

Citromsav-monohidrát (E330)  
Dietiléntriamin-pentaesetsav  
Poliszorbát 80 (E433)  
Nátrium-klorid  
Nátrium-citrát-dihidrát (E331)  
Injekcióhoz való víz  
Nátrium-hidroxid (E524) (a pH-érték beállításához).

### 6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel, kivéve a 6.6 pontban említetteket.

### 6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üveg: 3 év.

Oldat infúzióhoz: A kémiai és fizikai stabilitás 24 órán át 2 °C és 8 °C között vagy 16 órán át szobahőmérsékleten (legfeljebb 25 °C-on) igazolt. Ezek az időbeli korlátozások magukba foglalják az infúziós oldat infúziós zsákban történő tárolását, valamint az infúzió beadásának időtartamát is. Mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni. Amennyiben a készítmény nem kerül azonnal felhasználásra, a beadás előtti tárolási időért és annak körülményeiért a felhasználó a felelős, és a tárolási idő nem lehet hosszabb, mint összesen 24 óra 2 °C és 8 °C között vagy 16 óra szobahőmérsékleten (legfeljebb 25 °C-on).

### 6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2°C–8°C) tárolandó. Nem fagyasztható! A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

A gyógyszer hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

### 6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

I-es típusú üvegből készült, 40 ml vagy 25 ml oldatot tartalmazó injekciós üveg, klórbutil dugóval és lepattintható tetővel.

Dobozonként egy darab injekciós üveget tartalmaz.

### 6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

#### A hígított oldat elkészítése

- Az injekciós üveg(ek) hűtőből történő kivétele után azonnal készítse el a hígított oldatot, vagy az injekciós üveg(ek) fénytől védve, szobahőmérsékleten is tárolható(k), legfeljebb 24 órán át a hígított oldat elkészítése előtt.
- Hígítás előtt meg kell nézni az injekciós üveg tartalmát, hogy nem látható-e benne elszíneződés vagy részecskék. A ZINPLAVA átlátszó–enyhén opálos, színtelen–halvány sárga folyadék. Ne használja fel az injekciós üveget, ha a folyadék elszíneződött vagy látható részecskéket tartalmaz!
- Az injekciós üveget nem szabad rázni!
- Az 1–10 mg/ml végleges koncentrációjú hígított oldat elkészítéséhez szívja fel a szükséges mennyiséget az injekciós üveg(ek)ből a beteg (ttkg-ban meghatározott) testtömege alapján és

töltse át vagy egy 0,9%-os nátrium-klorid oldatot vagy egy 5%-os dextróz oldatot tartalmazó infúziós zsákba. Óvatos felfordítással elegyítse a hígított oldatot.

- Meg kell semmisíteni az injekciós üveg(ek)et és (azok) fel nem használt, teljes tartalmát.
- A hűtést követően meg kell várni, hogy felhasználás előtt az infúziós zsák szobahőmérsékletűre melegedjen.
- A hígított oldat nem fagyasztható!

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

## **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

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

## **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

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

## **9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2017. január 18.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2021. szeptember 01.

## **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

## **II. MELLÉKLET**

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

## **A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**

### A biológiai eredetű hatóanyag gyártójának neve és címe

Lonza Biologics Inc.  
101 International Drive  
Portsmouth  
New Hampshire  
03801  
Egyesült Államok

### A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

## **B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

## **C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**

### **• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

## **D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

### **• Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a

biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.



**III. MELLÉKLET**  
**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## **A. CÍMKESZÖVEG**

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### DOBOZ

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

ZINPLAVA 25 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz  
bezlotoxumab

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

1000 mg bezlotoxumabot tartalmaz 40 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegenként.  
Milliliterenként 25 mg bezlotoxumabot tartalmaz.

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: citromsav-monohidrát, dietiléntriamin-pentaecetsav, poliszorbát 80, nátrium-klorid, nátrium-citrát-dihidrát, injekcióhoz való víz, nátrium-hidroxid.

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz

1 db injekciós üveg  
1000 mg/40 ml

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!  
Hígítás után intravénásan alkalmazandó  
Egyadagos injekciós üveg

#### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

#### 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

**Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható!** A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/16/1156/001

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

**A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK  
INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKE**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

ZINPLAVA 25 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz  
bezlotoxumab

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

Injekciós üvegenként 1000 mg bezlotoxumabot tartalmaz.  
Milliliterenként 25 mg bezlotoxumabot tartalmaz.

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Segédanyagok: Citromsav-monohidrát, dietiléntriamin-pentaesetsav, poliszorbát 80, nátrium-klorid, nátrium-citrát-dihidrát, injekcióhoz való víz, nátrium-hidroxid.

**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Koncentrátum oldatos infúzióhoz  
1 db injekciós üveg  
1000 mg/40 ml

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS  
MÓDJA(I)**

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!  
Hígítás után intravénásan alkalmazandó  
Egyadagos injekciós üveg

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT  
GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható! A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

MSD

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/16/1156/001

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### DOBOZ

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

ZINPLAVA 25 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz  
bezlotoxumab

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

625 mg bezlotoxumabot tartalmaz 25 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegenként.  
Milliliterenként 25 mg bezlotoxumabot tartalmaz.

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: citromsav-monohidrát, dietiléntriamin-pentaecetsav, poliszorbát 80, nátrium-klorid, nátrium-citrát-dihidrát, injekcióhoz való víz, nátrium-hidroxid.

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz

1 db injekciós üveg

625 mg/25 ml

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!  
Hígítás után intravénásan alkalmazandó  
Egyadagos injekciós üveg

#### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

#### 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

**Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható!** A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/16/1156/002

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN



**A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK  
INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKE**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

ZINPLAVA 25 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz  
bezlotoxumab

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

Injekciós üvegenként 625 mg bezlotoxumabot tartalmaz.  
Milliliterenként 25 mg bezlotoxumabot tartalmaz.

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Segédanyagok: Citromsav-monohidrát, dietiléntriamin-pentaecetsav, poliszorbát 80, nátrium-klorid, nátrium-citrát-dihidrát, injekcióhoz való víz, nátrium-hidroxid.

**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Koncentrátum oldatos infúzióhoz  
1 db injekciós üveg  
625 mg/25 ml

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS  
MÓDJA(I)**

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Hígítás után intravénásan alkalmazandó  
Egyadagos injekciós üveg

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT  
GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható! A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

MSD

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/16/1156/002

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

### ZINPLAVA 25 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz bezlotoxumab

**Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információt tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

#### A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a ZINPLAVA és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a ZINPLAVA alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a ZINPLAVA-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a ZINPLAVA-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### 1. Milyen típusú gyógyszer a ZINPLAVA és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A ZINPLAVA hatóanyaga a bezlotoxumab.

A ZINPLAVA egy antibiotikummal együtt alkalmazott, a *Clostridioides difficile*-fertőzés (CDI) kiújulásának megelőzésére szolgáló gyógyszer, olyan felnőtteknél és 1 éves vagy idősebb gyermekeknél és serdülőknél, akiknél magas a CDI kiújulásának kockázata.

#### Hogyan hat a ZINPLAVA?

- A CDI jelentkezésekor rendszerint antibiotikumot alkalmaznak a fertőzés megszüntetésére, azonban a CDI gyakran heteken vagy hónapokon belül kiújulhat.
- A CDI kialakulásáért felelős baktériumok olyan toxint (mérgező anyagot) termelnek, amely hasi fájdalmat és súlyos hasmenést okozó bélgyulladásához és -károsodáshoz vezethet. A ZINPLAVA azáltal fejt ki hatását, hogy a toxinhoz kötődik, és gátolja annak működését, megelőzve a CDI tüneteinek kiújulását.

#### 2. Tudnivalók a ZINPLAVA alkalmazása előtt

A ZINPLAVA alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

#### Nem kaphat ZINPLAVA-t, ha:

- allergiás a bezlotoxumabra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

#### Figyelmeztetések és óvintézkedések

A ZINPLAVA nem a CDI kezelésére szolgál. A ZINPLAVA-nak nincs hatása a CDI-re, amelyben Ön jelenleg szenved.

A ZINPLAVA-t a CDI-kezelésére alkalmazott antibiotikum terápiával kapja.

#### Gyermekek

A ZINPLAVA-t nem szabad alkalmazni 1 évnél fiatalabb gyermekeknél.

## **Egyéb gyógyszerek és a ZINPLAVA**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

## **Terhesség és szoptatás**

- Ha Ön terhes vagy gyermeket szeretne, tájékoztassa kezelőorvosát.
- Nincs arra vonatkozó információ, hogy a ZINPLAVA ártalmas-e a születendő gyermekére.
- Ha Ön szoptat vagy szoptatni szeretne, beszélje meg kezelőorvosával.
- Nincs arra vonatkozó információ, hogy a ZINPLAVA kiválasztódik-e az anyatejbe, és átjut-e a csecsemőbe.
- Önnek és kezelőorvosának közösen kell dönteniük az Ön ZINPLAVA-kezeléséről.

## **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A ZINPLAVA nem vagy csak nagyon kis mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

## **A ZINPLAVA nátriumot tartalmaz**

Ez a gyógyszer legfeljebb 182,8 mg nátriumot (a konyhasó fő összetevője) tartalmaz injekciós üvegenként, ami megfelel a nátrium ajánlott maximális napi bevitel 9,1%-ának felnőtteknél.

## **3. Hogyan kell alkalmazni a ZINPLAVA-t?**

- A ZINPLAVA-t infúzió formájában, vénába adva (csepegtetve) fogja megkapni.
- A ZINPLAVA-t egy adagban fogja megkapni és a beadás körülbelül 1 órán át tart. Az Ön adagját a testsúlya alapján fogják kiszámítani.
- Kezelőorvosa utasításainak megfelelően folytassa a CDI-kezelésére kapott antibiotikum szedését.

## **Ha kihagyott egy ZINPLAVA-kezelést**

- Haladéktalanul hívja fel kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, hogy új időpontot egyeztessenek.
- Nagyon fontos, hogy a gyógyszer adagjának beadását ne hagyja ki.

Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát.

## **4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A klinikai vizsgálatok során a következő mellékhatásokat jelentették:

**Gyakori** (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet):

- hasmenés;
- szédülés;
- hányinger;
- láz;
- fejfájás;
- magas vérnyomás;
- légszomj;
- fáradtság.

Tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha a fenti mellékhatások bármelyikét tapasztalja.

## **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## **5. Hogyan kell a ZINPLAVA-t tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és az injekciós üveg címkéjén feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) tárolandó. Nem fagyasztható! A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

A ZINPLAVA hígított oldat tárolható szobahőmérsékleten, legfeljebb 16 órán át, vagy hűtve, 2 °C–8 °C-on legfeljebb 24 órán át. A hűtést követően meg kell várni, hogy felhasználás előtt az infúziós zsák szobahőmérsékletre melegedjen.

Az infúziós oldat fel nem használt részét ne tegye el későbbi felhasználás céljából. Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

## **6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

### **Mit tartalmaz a ZINPLAVA?**

- A ZINPLAVA hatóanyaga a bezlotoxumab. A koncentrátum milliliterenként 25 mg bezlotoxumabot tartalmaz.  
1000 mg bezlotoxumabot tartalmaz 40 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegenként.  
625 mg bezlotoxumabot tartalmaz 25 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegenként.
- Egyéb összetevők: citromsav-monohidrát (E330), dietiléntriamin-pentaecetsav, poliszorbát 80 (E433), nátrium-klorid, nátrium-citrát-dihidrát (E331), injekcióhoz való víz és nátrium-hidroxid (E524) (a pH-érték beállításához).

### **Milyen a ZINPLAVA külleme és mit tartalmaz a csomagolás?**

A koncentrátum oldatos infúzióhoz átlátszó–enyhén opálos, színtelen–halványsárga folyadék.  
1 db üvegből készült injekciós üveget tartalmazó dobozban kerül forgalomba.

### **A forgalomba hozatali engedély jogosultja**

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

### **Gyártó**

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

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε.  
Τηλ: +30 210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Lietuva**

UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel. + 370 5 278 02 47  
msd\_lietuva@merck.com

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 888 5300  
hungary\_msd@merck.com

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Ireland**

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

**Slovenija**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**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)  
medicalinformation.it@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@merck.com

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: + 371 67364224  
msd\_lv@merck.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ.hónap}**

**Egyéb információk**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

-----  
**Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:**

**A hígított oldat elkészítése**

- Az injekciós üveg(ek) hűtőből történő kivétele után azonnal készítse el a hígított oldatot, vagy az injekciós üveg(ek) fénytől védve, szobahőmérsékleten is tárolható(k), legfeljebb 24 órán át a hígított oldat elkészítése előtt.
- Hígítás előtt meg kell nézni az injekciós üveg tartalmát, hogy nem látható-e benne elszíneződés vagy részecskék. A ZINPLAVA átlátszó–enyhén opálos, színtelen–halványsárga folyadék. Ne használja fel az injekciós üveget, ha a folyadék elszíneződött vagy látható részecskéket tartalmaz!
- Az injekciós üveget nem szabad rázni!
- Az 1–10 mg/ml végleges koncentrációjú hígított oldat elkészítéséhez szívja fel a szükséges mennyiséget az injekciós üveg(ek)ből a beteg (ttkg-ban meghatározott) testtömege alapján és töltsse át vagy egy 0,9%-os nátrium-klorid-oldatot vagy egy 5%-os dextróz-oldatot tartalmazó infúziós zsákba. Óvatos felfordítással elegyítse a hígított oldatot.
- Meg kell semmisíteni az injekciós üveg(ek)et és (azok) fel nem használt, teljes tartalmát.
- A hűtést követően meg kell várni, hogy felhasználás előtt az infúziós zsák szobahőmérsékletűre melegedjen.
- A hígított oldat nem fagyasztható!



#### Az alkalmazás módja

- A hígított oldatos infúziót intravénásan, 60 perc alatt adja be, steril, pirogénmentes, alacsony proteinkötésű, 0,2–5 µm pórusméretű, beépített vagy kiegészítő szűrővel ellátott infúziós szerelékkel alkalmazva. A ZINPLAVA-t nem szabad intravénás lökés vagy bólus formájában adni.
- A hígított oldat beadható centrális vénás kanülön vagy perifériás kanülön keresztül.
- A ZINPLAVA-t tilos egyidejűleg más gyógyszerekkel azonos intravénás infúziós szerelékben alkalmazni.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.