I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

ZINPLAVA 25 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename ml koncentrato yra 25 mg bezlotoksumabo.
Viename 40 ml flakone yra 1 000 mg bezlotoksumabo.
Viename 25 ml flakone yra 625 mg bezlotoksumabo.

Bezlotoksumabas yra žmogaus monokloninis antikūnas, gaminamas kininio žiurkėno kiaušidžių ląstelėse rekombinacinės DNR technologijos būdu. Jis jungiasi prie *C. difficile* toksino B.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekviename ml koncentrato yra 0,2 mmol (4,57 mg) natrio.
Tai atitinka 182,8 mg natrio 40 ml flakone arba 114,3 mg natrio 25 ml flakone.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Koncentratas infuziniam tirpalui.
Skaidrus ar šiek tiek opalinis, bespalvis ar gelsvas skystis.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

ZINPLAVA skirtas *Clostridioides difficile* infekcijos (CDI) atsinaujinimo profilaktikai suaugusiems pacientams bei 1 metų ir vyresniems vaikams, kuriems CDI atsinaujinimo rizika yra didelė (žr. 4.2, 4.4 ir 5.1 skyrius).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

ZINPLAVA turi būti vartojamas CDI gydymo antibakteriniais vaistiniais preparatais kurso metu (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

Suaugusiems pacientams bei 1 metų ir vyresniems vaikams
Turi būti vartojama viena 10 mg/kg ZINPLAVA dozė, kuri infuzuojama į veną (žr. žemiau ir 6.6 skyrių).

ZINPLAVA vartojimo patirtis pacientams apsiriboja vienu CDI epizodu ir vienkartine doze (žr. 4.4 skyrių).

Ypatingos populiacijos

Senyviems asmenims
65 metų ir vyresniems pacientams dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Sutrikusi inkstų funkcija
Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Sutrikusi kepenų funkcija
Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija
Bezlotoksumabas nėra skirtas jaunesniems kaip 1 metų vaikams CDI profilaktikos indikacijai.

Vartojimo metodas

- Praskiestas infuzinis tirpalas suleidžiamas į veną per 60 min. naudojant sterilų, nepirogeninį, surišantį mažai baltymų 0,2 - 5 mikronų esantį sistemoje arba papildomą filtrą. Injekcijos ar boliuso į veną būdu ZINPLAVA vartoti negalima.
- Praskiestą tirpalą galima infuzuoti į centrinę veną arba periferinį kateterį.
- ZINPLAVA ir kitų vaistinių preparatų negalima leisti tuo pačiu metu ta pačia infuzine sistema.

Vaistinio preparato skiedimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas
Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

ZINPLAVA nėra vaistinis preparatas nuo CDI ir neturi įtakos esamam CDI epizodui. ZINPLAVA turi būti vartojamas CDI gydymo antibakteriniais vaistiniais preparatais kurso metu. ZINPLAVA vartojimo, pasibaigus pirmosioms 10-14 CDI antibakterinio gydymo dienų, veiksmingumo duomenų nėra.

Injekcijos ar boliuso į veną būdu ZINPLAVA vartoti negalima.

ZINPLAVA pakartotinio vartojimo CDI sergantiems pacientams patirties nėra. Klinikinių tyrimų metu CDI sergantiems pacientams buvo skiriama tik vienkartinė ZINPLAVA dozė (žr. 5.1 skyrių).

Natris
Šio vaistinio preparato flakone yra iki 182,8 mg natrio, tai atitinka 9,1 % didžiausios PSO rekomenduojamos paros normos suaugusiesiems, kuri yra 2 g natrio.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Formalių sąveikos su kitais vaistiniais preparatais tyrimų neatlikta. Gydomieji monokloniniai antikūnai paprastai neturi potencialiai reikšmingos sąveikos su kitais vaistiniais preparatais, kadangi jie tiesiogiai neveikia citochromo P450 fermentų ir nėra kepenų ar inkstų nešiklių substratai.

Bezlotoksumabo sąveikos su kitais vaistiniais preparatais nereikėtų tikėtis, kadangi jo veikimo taikinys yra egzogeninis toksinas.

Kartu su ZINPLAVA buvo vartojami įprastiniai (angl. *Standard of Care*, toliau – SoC) geriamieji antibakteriniai vaistiniai preparatai.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Bezlotoksumabo vartojimo nėštumo laikotarpiu duomenų yra nedaug. Gyvūnų tyrimai toksinio poveikio reprodukcijai neparodė (žr. 5.3 skyrių). Nėštumo laikotarpiu ZINPLAVA vartoti negalima, nebent gydymas bezlotoksumabu yra būtinas dėl moters klinikinės būklės.

Žindymas

Ar bezlotoksumabo išsiskiria į moters pieną, nėra žinoma. Monokloninių antikūnų patekti į moters pieną gali, todėl būtina nuspręsti, ar nutraukti žindymą, ar neskirti ZINPLAVA atsižvelgiant į ZINPLAVA vartojimo motinai svarbą.

Vaisingumas

Galimo bezlotoksumabo poveikio vaisingumui klinikinių duomenų nėra. Poveikio gyvūnų vaisingumui tyrimų neatlikta. Audinių kryžminio reaktyvumo tyrimai bezlotoksumabo jungimosi prie lytinių organų audinių neparodė. Kartotinių dozių toksinio poveikio pelėms tyrimai pastebimo poveikio patinų ir patelių lytiniams organams taip pat neparodė (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Bezlotoksumabas gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

ZINPLAVA saugumas tirtas dviejų 3 fazės klinikinių tyrimų su suaugusiaisiais metu. Dažniausios nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios ≥ 4 % pacientų per 4 savaites po ZINPLAVA infuzijos, buvo pykinimas, viduriavimas, karščiavimas ir galvos skausmas. Šių nepageidaujamų reakcijų dažnis placebą ir ZINPLAVA vartojusiems pacientams buvo panašus.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos, užfiksuotos per 4 savaites po ZINPLAVA infuzijos, pateikiamos 1 lentelėje pagal organų sistemų klases. Jų dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas (≥ 1/10), dažnas (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10), nedažnas (nuo ≥ 1/1 000 iki < 1/100), retas (nuo ≥ 1/10 000 iki < 1/1 000), labai retas (< 1/10 000) ir nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

1 lentelė. ZINPLAVA nepageidaujamos reakcijos

MedDRA organų sistemų klasė	Dažnis	Nepageidaujamos reakcijos
Nervų sistemos sutrikimai	dažnas	galvos skausmas
Virškinimo trakto sutrikimai	dažnas	pykinimas, viduriavimas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	dažnas	karščiavimas
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos	dažnas	su infuzija susijusios reakcijos†

† Žr. atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimą žemiau.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Sunkios nepageidaujamos reakcijos
Klinikinių tyrimų metu sunkių nepageidaujamų reakcijų per 12 savaičių po infuzijos užfiksuota 29 % ZINPLAVA ir 33 % placebą vartojusių pacientų.

Su infuzija susijusios reakcijos
Iš viso 10 % ZINPLAVA lyginant su 8 % placebo grupės tiriamųjų infuzijos dieną arba kitą dieną po infuzijos pasireiškė viena ar kelios infuzijai specifinės nepageidaujamos reakcijos. Infuzijai specifinės nepageidaujamos reakcijos, užfiksuotos ≥ 0,5 % ZINPLAVA grupės tiriamųjų ir pasireiškusios dažniau negu vartojusiems placebą, buvo pykinimas (3 %), nuovargis (1 %), karščiavimas (1 %), svaigulys (1 %), galvos skausmas (2 %), dusulys (1 %) ir hipertenzija (1 %). Dauguma infuzijai specifinių nepageidaujamų reakcijų buvo lengvo (78 %) arba vidutinio (20 %) maksimalaus intensyvumo ir truko iki 24 valandų.

Su imunitetu susijusios nepageidaujamos reakcijos
1 fazės klinikinio tyrimo metu sveikiems tiriamiesiems suleistos dvi 10 mg/kg bezlotoksumabo dozės 12 savaičių intervalu. Nepageidaujamos reakcijos po antrosios dozės pastebimai nesiskyrė nuo pasireiškusių po pirmosios ir atitiko užfiksuotas dviejų 3 fazės tyrimų (MODIFY I ir MODIFY II, žr. 5.1 skyrių) metu pacientams, kuriems buvo suleista viena dozė.

Vaikų populiacija

ZINPLAVA saugumas buvo tirtas vieno 3 fazės klinikinio tyrimo (MODIFY III) metu, kai 107 vaikams nuo 1 iki < 18 metų (4 pacientams nuo 1 iki < 2 metų, 33 pacientams nuo 2 iki < 6 metų, 26 pacientams nuo 6 iki < 12 metų bei 44 pacientams nuo 12 iki < 18 metų) buvo skirta viena 10 mg/kg ZINPLAVA dozė. Vaikams nustatytas saugumo savybių pobūdis buvo panašus į nustatytąjį suaugusiesiems.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

ZINPLAVA perdozavimo klinikinės patirties nėra. Apskritai, klinikinių tyrimų metu sveiki žmonės gerai toleravo iki 20 mg/kg dozes. Perdozavus būtina atidžiai stebėti pacientą dėl nepageidaujamų reakcijų požymių ir simptomų bei prireikus atitinkamai simptomiškai gydyti.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė: sisteminio vartojimo vaistiniai preparatai nuo infekcijos, antibakteriniai monokloniniai antikūnai. ATC kodas – J06BC03.

Veikimo mechanizmas

Bezlotoksumabas yra žmogaus monokloninis antitoksininis antikūnas, kuris dideliu afinitetu prisijungia prie *C. difficile* B toksino ir neutralizuoja jo aktyvumą. Bezlotoksumabas neleidžia atsinaujinti CDI, sukeldamas pasyvų imunitetą įsivyravusių *C. difficile* sporų (išlikusių arba naujų) gaminamam toksinui.

Farmakodinaminis poveikis

Mikrobiologija

Aktyvumas in vitro ir in vivo
B toksino epitopas, prie kurio prisijungia bezlotoksumabas, yra labai panašus, bet neidentiškas visose žinomose toksino sekose.

Klinikiniai tyrimai

ZINPLAVA (bezlotoksumabo) veiksmingumas įvertintas atlikus 2 randomizuotus, dvigubai aklus, placebu kontroliuotus, daugiacentrius 3 fazės klinikinius tyrimus MODIFY I ir MODIFY II. Jų metu 810 pacientų buvo randomizuoti vartoti bezlotoksumabą ir 803 – placebą. Tyrimus baigė ir į pilnos analizės rinkinį (*angl. full analysis set* (FAS)) buvo įtraukti 781 ZINPLAVA ir 773 placebo grupės pacientai. Visi pacientai kartu vartojo įprastų antibakterinių vaistinių preparatų nuo CDI. Randomizacija buvo stratifikuota pagal vartotą antibakterinį vaistinį preparatą ir hospitalizavimą (t.y. gydymą stacionare ar ambulatoriškai) įtraukimo momentu. Įtraukti suaugę pacientai, kuriems buvo patvirtinta CDI diagnozė, apibrėžta kaip viduriavimas (bent 3 pasituštinimai skystomis, t.y. 5-7 Bristol skalės tipo išmatomis per ne daugiau kaip 24 valandas) ir teigiamas toksigeninės *C. difficile* testo išmatose rezultatas mėginyje, paimtame likus ne daugiau kaip 7 dienoms iki įtraukimo į tyrimą.

Pacientams taikytas 10-14 dienų CDI gydymo geriamaisiais antibakteriniais vaistiniais preparatais (metronidazolu, vankomicinu arba fidaksomicinu – tyrėjo pasirinkimu) kursas. Pacientams, kurie vartojo geriamąjį vankomiciną arba fidaksomiciną, taip pat galėjo būti leidžiama metronidazolo į veną.

Viena ZINPLAVA arba placebo dozė buvo infuzuojama prieš baigiant antibakterinį gydymą, pacientai buvo stebimi 12 savaičių po infuzijos. ZINPLAVA arba placebo anksčiausiai buvo infuzuojama prieš pradedant antibakterinį gydymą, o vėliausiai – 14-ą tokio gydymo dieną (infuzijos laiko mediana – trečia jo diena).

ZINPLAVA (n = 781) ir placebo (n = 773) grupių pacientų pradinės savybės buvo iš esmės panašios: amžiaus mediana buvo 65 metai, 85 % buvo baltaodžiai, 57 % – moterys, 68 % gydyti stacionare. Geriamąjį metronidazolą ir geriamąjį vankomiciną vartojo panaši pacientų dalis (po 48 %), o fidaksomiciną kaip antibakterinį vaistinį preparatą nuo CDI vartojo tik 4 %.

CDI atsinaujinimo dažnis nurodytas 2 lentelėje.

2 lentelė. CDI atsinaujinimo dažnis per 12 savaičių po infuzijos (pagal MODIFY I ir MODIFY II tyrimų pilnos analizės duomenų rinkinį [*])

ZINPLAVA ir SoC[†] % (n/N)	Placebas ir SoC[†] % (n/N)	Koreguotas skirtumas (95 % PI)[‡]	p reikšmė
16,5 (129/781)	26,6 (206/773)	-10,0 (nuo -14,0 iki -6,0)	< 0,0001

n – analizės populiacijos pacientų, atitikusių vertinamosios baigties kriterijų, skaičius
N – pacientų, įtrauktų į analizės populiaciją, skaičius
[*] pilnos analizės duomenų rinkinys – tai visų randomizuotų pacientų dalis atmetus: (i) tuos, kuriems nebuvo infuzuota nė viena tiriamojo vaistinio preparato dozė, (ii) tuos, kuriems negauta teigiamo vietinio toksigeninės *C. difficile* išmatose mėginio rezultato, (iii) tuos, kuriems netaikytas protokolo nustatytas įprastinis gydymas 1 parą iki infuzijos ir 1 parą po jos, (iv) atvejus, kai nesilaikyta GKP
[†] SoC (angl. *Standard of Care antibacterial*) – gydymas įprastiniu antibakteriniu vaistiniu preparatu (metronidazolu, vankomicinu arba fidaksomicinu)
[‡] vienpusė p reikšmė Miettinen ir Nurminen metodu, stratifikavus pagal protokolą (MODIFY I ir MODIFY II), SoC antibakterinį vaistinį preparatą (metronidazolas, vankomicinas ar fidaksomicinas) ir hospitalizavimą (gydyta stacionare ar ambulatoriškai)

3 lentelėje pateikiami perspektyviniu būdu suplanuotos sudėtinės CDI atsinaujinimo dažnio analizės duomenys iš anksto numatytų pogrupių pacientams, kuriems CDI atsinaujinimo rizika yra didelė, dviejų 3 fazės tyrimų metu. Iš viso 51 % pacientų buvo 65 metų arba vyresni, 29 % – 75 metų arba

vyresni, 39 % per 12 stebėjimo savaičių vartojo vieną ar kelis sisteminio poveikio antibakterinius vaistinius preparatus. 28 % visų pacientų patyrė vieną ar daugiau CDI epizodų per paskutinius 6 mėnesius iki gydyto epizodo (18 % pacientų – vieną, 7 % – 2, o keli pacientai – 3 ar daugiau). 21 % pacientų turėjo sutrikusį imunitetą, 16 % sirgo kliniškai sunkia CDI. Tarp 976 iš 1554 (62 %) pacientų, kurių tyrimo rezultatas *C. difficile* išmatų kultūroje iš pradžių buvo teigiamas, 22 % (217 iš 976) rastas hipervirulentinis štamas (027, 078 arba 244 ribotipo), o dauguma pastarųjų štamų (87 %, t.y. 189 iš 217) buvo 027 ribotipo.

Šie pacientai turėjo rizikos faktorių, susijusių labiausiai (bet ne vien) su didesne CDI atsinaujinimo rizika. Veiksmingumo rezultatai neparodė ZINPLAVA naudos pacientams, neturintiems žinomų CDI rizikos faktorių.

3 lentelė. CDI atsinaujinimo dažnis pagal rizikos faktorių pogrupius (MODIFY I ir MODIFY II, pilnos analizės duomenų rinkinys*)

Savybės įtraukiant į tyrimą	ZINPLAVA ir SoC† % (n/m)	Placebas ir SoC† % (n/m)	Skirtumas (95 % PI)‡
Amžius ≥ 65 metai	15,4 (60/390)	31,4 (127/405)	-16,0 (-21,7; -10,2)
Vienas ar keli CDI epizodai per paskutinius 6 mėn.	25,0 (54/216)	41,1 (90/219)	-16,1 (-24,7; -7,3)
Sutrikęs imunitetas §	14,6 (26/178)	27,5 (42/153)	-12,8 (-21,7, -4,1)
Stipriai išreikšta CDI¶	10,7 (13/122)	22,4 (28/125)	-11,7 (-21,1; -2,5)
Hipervirulentinio štamo infekcija #	21,6 (22/102)	32,2 (37/115)	-10,6 (-22,1; 1,3)
027 ribotipo infekcija	23,6 (21/89)	34,0 (34/100)	-10,4 (-23,0; 2,6)

n – pacientų, atitikusių vertinamosios baigties kriterijus, skaičius pogrupyje
m – pacientų skaičius pogrupyje
* pilnos analizės duomenų rinkinys – tai visų randomizuotų pacientų dalis atmetus: (i) tuos, kuriems nebuvo infuzuota nė viena tiriamojo vaistinio preparato dozė, (ii) tuos, kuriems negauta teigiamo vietinio toksigeninės *C. difficile* išmatose mėginio rezultato, (iii) tuos, kuriems netaikytas protokolo nustatytas įprastinis gydymas 1 parą iki infuzijos ir 1 parą po jos
† SoC (angl. *Standard of Care antibacterial*) – įprastinis antibakterinis vaistinis preparatas (metronidazolas, vankomicinas arba fidaksomicinas)
‡ Miettinen ir Nurminen metodu be stratifikacijos
§ atsižvelgiant į ligas ir vartotus vaistinius preparatus, kurie galėjo slopinti imunitetą
¶ Zar rodiklis ≥ 2
\# hipervirulentiški štamai buvo 027, 078 ir 244 ribotipų

Pasireiškusio CDI epizodo klinikinis išgijimo laipsnis gydymo grupėse buvo panašus visų tyrimų metu.

Vaikų populiacija

ZINPLAVA poveikis vaikams nuo 1 iki < 18 metų buvo ištirtas atlikus atsitiktinių imčių, dvigubai koduotą, placebu kontroliuotą, daugiacentrį tyrimą (MODIFY III). Į tyrimą įtrauktiems pacientams buvo nustatyta CDI diagnozė ir jiems pradiniam CDI epizodui gydyti buvo skirtas įprastinis gydymas (SoC) vankomicinu, metronidazolu arba fidaksomicinu. Šio tyrimo duomenimis, atsitiktine tvarka buvo įtraukti ir gydyti 143 pacientai, iš kurių 107 pacientams buvo skirta viena ZINPLAVA (10 mg/kg dozės) infuzija, o 36 pacientams buvo skirta placebo infuzija. Tarp šių atsitiktine tvarka įtrauktų pacientų, 58 % buvo nuo 1 iki < 12 metų, 52 % buvo vyriškosios lyties, 80 % buvo baltaodžiai, o 7 % buvo kelių rasių. Daugumai (94 %) pacientų buvo vienas ar keli CDI atsinaujinimo rizikos veiksniai. Dažniausi rizikos veiksniai buvo sutrikęs imunitetas (72,7 %) bei pradiniam CDI epizodui gydyti skirti 1 ar daugiau sisteminio poveikio antibakteriniai preparatai (62,6 %).

Pagrindiniai šio tyrimo tikslai buvo įvertinti bezlotoksumabo saugumą ir farmakokinetiką; tuo tarpu veiksmingumo vertinimas buvo antrinė aprašomojo pobūdžio vertinamoji baigtis. Farmakokinetinių savybių rezultatai pateikti 5.2 skyriuje. Nustatyta, kad po vienos bezlotoksumabo arba placebo infuzijos skyrimo modifikuotos ketintų gydyti pacientų populiacijos (angl. *mITT*) procentinė dalis, kuriems pasiektas pradinis klinikinis atsakas, kuriems per 12 savaičių atsinaujino CDI bei kuriems buvo didelė CDI atsinaujinimo rizika, buvo atitinkamai 12,1 % (11 iš 91), lyginant su 15,2 % (5 iš 33).

Imunogeniškumas

Tyrimų MODIFY I, MODIFY II ir MODIFY III metu ZINPLAVA imunogeniškumas tirtas elektrocheminės liuminescencijos (ECL) būdais.

Nė vienam iš 710 pacientų, kurių mėginius buvo galima ištirti MODIFY I ir MODIFY II tyrimų metu, vartojant ZINPLAVA susidariusių antikūnų prieš bezlotoksumabą nerasta. ZINPLAVA skirta vartoti tik vieną kartą, tačiau ištirtas ir bezlotoksumabo imunogeniškumas 29 sveikiems tiriamiesiems suleidus 10 mg/kg dozę praėjus 12 savaičių po pirmosios. Suleidus antrąją dozę, antikūnų prieš bezlotoksumabą taip pat nerasta.

Po gydymo ZINPLAVA MODIFY III tyrimo metu 2 iš 100 vaikų, kurių mėginiai buvo ištirti, buvo nustatyta antikūnų prieš bezlotoksumabą; nė vienam pacientui nebuvo nustatyta neutralizuojančiųjų antikūnų.

Pakartotinio bezlotoksumabo vartojimo CDI sergantiems pacientams duomenų nėra.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Bezlotoksumabas leidžiamas į veną, todėl yra biologiškai prieinamas visas ir iš karto. Suleidus vieną 10 mg/kg bezlotoksumabo dozę CDI sergantiems pacientams į veną, nustatyti $AUC_{(0-\infty)}$, C_{max} ir $C_{12\ sav.}$ rodmenų geometriniai vidurkiai (variacijos koeficientas, %) buvo atitinkamai 53 000 µg×val./ml (40,2 %), 185 µg/ml (20,7 %) ir 3,23 µg/ml (120,7 %). Bezlotoksumabo ekspozicija sveikiems tiriamiesiems 0,3-20 mg/kg dozės ribose didėjo maždaug proporcingai dozei.

Pasiskirstymas

Už kraujagyslių ribų bezlotoksumabo pasiskirsto nedaug. Vidutinis jo pasiskirstymo tūris – 7,33 litro (variacijos koeficientas – 16 %).

Biotransformacija

Bezlotoksumabas katabolizuojamas baltyminio irimo būdu, metabolizmas įtakos jo klirensui neturi.

Eliminacija

Daugiausia bezlotoksumabo eliminuojama baltyminio irimo būdu. Vidutinis bezlotoksumabo klirensas yra 0,317 litro per parą (variacijos koeficientas – 41 %), o terminalinis pusinis periodas ($t_{½}$) – maždaug 19 dienų (28 %).

Ypatingos populiacijos

Įvairių gretutinių faktorių įtaka bezlotoksumabo farmakokinetikai vertinta populiacinės farmakokinetikos analizės būdu. Bezlotoksumabo klirensas didėjo didėjant kūno svoriui, o susidarę ekspozicijos skirtumai buvo tinkamai sureguliuoti leidžiant pagal kūno svorį apskaičiuotą dozę.

Kliniškai reikšmingos įtakos bezlotoksumabo ekspozicijai neturėjo šie faktoriai (dėl jų dozės koreguoti nereikia): amžius (18-100 metų), lytis, rasė, etninė grupė, sutrikusi inkstų funkcija, sutrikusi kepenų funkcija ir gretutinės ligos.

Sutrikusi inkstų funkcija

Sutrikusios inkstų funkcijos įtaka bezlotoksumabo farmakokinetikai tirta pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi lengvai (aGFG nuo 60 iki < 90 ml/min./1,73 m^2), vidutiniškai (aGFG nuo 30 iki < 60 ml/min./1,73 m^2) arba sunkiai (aGFG nuo 15 iki < 30 ml/min./1,73 m^2) arba esant galutinės

stadijos inkstų nepakankamumui (aGFG < 15 ml/min./1,73 m^2), ir lyginta su duomenimis, gautais pacientams, kurių inkstų funkcija normali (aGFG ≥ 90 ml/min./1,73 m^2). Kliniškai reikšmingų bezlotoksumabo ekspozicijos skirtumų esant sutrikusiai ir normaliai inkstų funkcijai nenustatyta.

Sutrikusi kepenų funkcija

Lyginta bezlotoksumabo farmakokinetika sutrikusią ir normalią kepenų funkciją turinčių pacientų organizme. Sutrikusi kepenų funkcija apibrėžta kaip atitinkanti 2 ar daugiau iš šių sąlygų: 1) albumino ≤ 3,1 g/dl, 2) ALT ≥ 2 × VNR, 3) bendro bilirubino ≥ 1,3 × VNR arba 4) lengva, vidutinė ar sunki kepenų liga pagal Charlson gretutinių ligų rodiklį. Kliniškai reikšmingų bezlotoksumabo ekspozicijos skirtumų esant sutrikusiai ir normaliai kepenų funkcijai nenustatyta.

Senyvi asmenys

Tirta amžiaus įtaka bezlotoksumabo farmakokinetikai nuo 18 iki 100 metų pacientams. Kliniškai reikšmingų bezlotoksumabo ekspozicijos skirtumų tarp senyvų (65 metų ir vyresnių) ir jaunesnių nei 65 metų pacientų nenustatyta.

Vaikų populiacija

Bezlotoksumabo farmakokinetikos savybės 1 metų ir vyresniems vaikams (N = 91), kuriems buvo skirta viena 10 mg/kg dozės bezlotoksumabo infuzija į veną, nurodytos 4 lentelėje. Bezlotoksumabo ekspozicija ($AUC_{0\text{-}inf}$) vaikams buvo panaši į nustatytąją suaugusiesiems.

4 lentelė. Bezlotoksumabo farmakokinetikos savybių santrauka po vienos 10 mg/kg dozės bezlotoksumabo infuzijos į veną skyrimo vaikams (pagal amžiaus grupes)

	Amžiaus grupė			
	Nuo 1 iki < 4 metų (N = 20)	**Nuo 4 iki < 7 metų (N = 13)**	**Nuo 7 iki < 12 metų (N = 21)**	**Nuo 12 iki < 18 metų (N = 37)**
FK rodmuo	**Geometrinis vidurkis (variacijos koeficientas, %)**			
C_{max} (µg/ml)	112 (37,4 %)	136 (32,2 %)	143 (24,0 %)	155 (28,2 %)
AUC_{inf} (µg*val./ml)	44 500 (33,4 %)	40 400 (33,7 %)	43 600 (38,5 %)	56 100 (30,7 %)†
$C_{12\ sav.}$ (µg/ml)	2,70 (83,2 %)‡	1,46 (196,6 %)	2,45 (88,7 %)‡	3,85 (73,0 %)†
Galutinis pusinės eliminacijos laikas (dienos)	18,4 (32,0 %)	17,6 (36,6 %)	18,2 (35,3 %)	21,7 (22,1 %)†
Klirensas (litrai per parą)	0,070 (33,2 %)	0,116 (44,2 %)	0,171 (45,0 %)	0,240 (33,7 %)†
Pasiskirstymo tūris (l)	1,85 (39,1 %)	2,95 (36,8 %)	4,51 (27,7 %)	7,50 (33,3 %)†

† N = 36; FK rodmenys (išskyrus C_{max} rodmenį) negalėjo buvo nustatyti vienam tiriamajam asmeniui dėl neišsamių koncentracijos priklausomybės nuo laiko duomenų.
‡ N = 19; $C_{12\ sav.}$ rodmuo nenustatytas 1 ar 2 tiriamiesiems asmenims.

5 lentelė. Bezlotoksumabo farmakokinetikos savybių santrauka po vienos 10 mg/kg dozės bezlotoksumabo infuzijos į veną skyrimo vaikams (pagal kūno svorį)

	Kūno svorio grupė				
	< 15 kg (N = 14)	**Nuo 15 iki <20 kg (N = 13)**	**Nuo 20 iki <30 kg (N = 17)**	**Nuo 30 iki <40 kg (N = 13)**	**≥ 40 kg (N = 34)**
FK rodmuo	**Geometrinis vidurkis (variacijos koeficientas, %)**				
C_{max} (µg/ml)	123 (31,5 %)	116 (49,4 %)	130 (20,4 %)	144 (25,8 %)	160 (26,4 %)
AUC_{inf} (µg*val./ml)	43 400 (35,3 %)	44 400 (32,5 %)	39 000 (41,1 %)	44 800 (25,4 %)	58 900 (28,0 %)†
$C_{12\ sav.}$ (µg/ml)	2,32 (67,8 %)‡	2,81 (92,9 %)	1,84 (199,5 %)§	2,49 (80,0 %)	3,79 (82,6 %)†
Galutinis pusinės eliminacijos laikas (dienos)	17,3 (29,7 %)	20,3 (26,2 %)	17,7 (46,5 %)	20,2 (23,4 %)	20,9 (24,4 %)†
Klirensas (litrai per parą)	0,063 (29,5 %)	0,093 (32,0 %)	0,146 (47,0 %)	0,191 (23,8 %)	0,250 (35,0 %)†
Pasiskirstymo tūris (l)	1,57 (31,4 %)	2,72 (33,3 %)	3,72 (31,2 %)	5,56 (21,8 %)	7,51 (35,2 %)†

† N = 33; FK rodmenys (išskyrus C_{max} rodmenį) negalėjo buvo nustatyti vienam tiriamajam asmeniui dėl neišsamių koncentracijos priklausomybės nuo laiko duomenų.
‡ N = 13; $C_{12\ sav.}$ rodmuo nenustatytas 1 ar 2 tiriamiesiems asmenims.
§ N = 15; $C_{12\ sav.}$ rodmuo nenustatytas 1 ar 2 tiriamiesiems asmenims.

Nebuvo nustatyta akivaizdaus ryšio tarp bezlotoksumabo ekspozicijos ir kūno svorio tuomet, kai vaikams bezlotoksumabo buvo skiriama dozuojant pagal kūno svorį. Remiantis bezlotoksumabo populiacinės farmakokinetikos analizės duomenimis, nebuvo nustatyta kliniškai reikšmingos toliau nurodytų veiksnių įtakos bezlotoksumabo ekspozicijai: amžiaus, lyties, inkstų funkcijos sutrikimo ir rasės.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų kartotinių dozių toksiškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo. Genotoksiškumas ir galimas kancerogeniškumas netirti.

Bezlotoksumabo įtaka gyvūnų reprodukcijai ir toksinis poveikis jų vystymuisi netirti. Kartotinių dozių toksiškumo tyrimai pastebimo poveikio pelių patinėlių ir patelių lytiniams organams neparodė, audinių kryžminio reaktyvumo tyrimai jungimosi prie lytinių organų audinių taip pat neparodė.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Citrinų rūgštis monohidratas (E330)
Dietilentriaminpentaacto rūgštis
Polisorbatas 80 (E433)
Natrio chloridas
Natrio citratas dihidratas (E331)
Injekcinis vanduo
Natrio hidroksidas (E524) pH korekcijai.

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje, negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidaryto flakono – 3 metai.

Infuzinis tirpalas: nustatyta, kad cheminės ir fizinės savybės 2 °C – 8 °C temperatūroje išlieka stabilios 24 valandas, o kambario temperatūroje (25 °C ar žemesnėje) – 16 valandų, įskaitant laikymo intraveniniame maišelyje infuzijos metu trukmę. Mikrobiologiniu požiūriu, vaistinį preparatą reikia suvartoti nedelsiant. Už nedelsiant nesuvartoto vaistinio preparato laikymo trukmę ir sąlygas iki vartojimo atsakingas vartotojas. Laikymo 2 °C – 8 °C temperatūroje trukmė neturi viršyti 24 valandų, o kambario temperatūroje (25 °C ar žemesnėje) – 16 valandų.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti. Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

I tipo stiklo flakonas, kuriame yra 40 ml arba 25 ml tirpalo, su chlorobutilo kamščiu ir nuplėšiama plomba.

Kiekvienoje dėžutėje yra 1 flakonas.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

<u>Tirpalo skiedimas</u>

- Išėmus flakoną (flakonus) iš šaldytuvo, praskiestą tirpalą galima ruošti iš karto arba flakoną (flakonus) palaikius kambario temperatūroje nuo šviesos apsaugotoje vietoje iki 24 valandų.
- Prieš skiesdami apžiūrėkite, ar nepakitusi flakono turinio spalva ir nėra dalelių. ZINPLAVA – tai skaidrus ar šiek tiek opalinis, bespalvis ar gelsvas skystis. Jeigu pakitusi tirpalo spalva arba matosi dalelių, tai flakono naudoti negalima.
- Flakono negalima kratyti.
- Ištraukę iš flakono (flakonų) pagal paciento kūno svorį (kg) apskaičiuotą tūrį ir suleidę jį į intraveninį maišelį su 0,9 % natrio chlorido injekciniu arba 5 % gliukozės injekciniu tirpalu, paruoškite praskiestą tirpalą, kurio galutinė koncentracija 1-10 mg/ml. Sumaišykite praskiestą tirpalą, švelniai jį vartydami.
- Flakoną (flakonus) ir nesuvartotą turinį išmeskite.

- Jeigu praskiestas tirpalas buvo šaldytuve, tai prieš vartodami palaukite, kol intraveninis maišelis sušils iki kambario temperatūros.
- Praskiesto tirpalo negalima užšaldyti.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2017 m. sausio 18 d.
Paskutinio perregistravimo data 2021 m. rugsėjo 1 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje http://www.ema.europa.eu.

II PRIEDAS

A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojo pavadinimas ir adresas

Lonza Biologics Inc.
101 International Drive
Portsmouth
New Hampshire
03801
Jungtinės Amerikos Valstijos

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąraše (*EURD* sąraše), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:
- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS

ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

ZINPLAVA 25 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui
bezlotoksumabas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename 40 ml flakone yra 1 000 mg bezlotoksumabo.
Kiekviename ml yra 25 mg bezlotoksumabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: citrinų rūgštis monohidratas, dietilentriaminpentaacto rūgštis, polisorbatas 80, natrio chloridas, natrio citratas dihidratas, injekcinis vanduo, natrio hidroksidas.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Koncentratas infuziniam tirpalui
1 flakonas
1 000 mg/40 ml

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti į veną praskiedus
Vienos dozės flakonas

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve. Negalima užšaldyti. Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/16/1156/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

FLAKONO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

ZINPLAVA 25 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui
bezlotoksumabas
Bezlotoxumabum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename flakone yra 1 000 mg bezlotoksumabo.
Kiekviename ml yra 25 mg bezlotoksumabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: citrinų rūgštis monohidratas, dietilentriaminpentaacto rūgštis, polisorbatas 80, natrio chloridas, natrio citratas dihidratas, injekcinis vanduo, natrio hidroksidas.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Koncentratas infuziniam tirpalui
1 flakonas
1 000 mg/40 ml

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti į veną praskiedus
Vienos dozės flakonas

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve. Negalima užšaldyti. Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

MSD

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/16/1156/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

ZINPLAVA 25 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui
bezlotoksumabas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename 25 ml flakone yra 625 mg bezlotoksumabo.
Kiekviename ml yra 25 mg bezlotoksumabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: citrinų rūgštis monohidratas, dietilentriaminpentaacto rūgštis, polisorbatas 80, natrio chloridas, natrio citratas dihidratas, injekcinis vanduo, natrio hidroksidas.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Koncentratas infuziniam tirpalui
1 flakonas
625 mg/25 ml

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti į veną praskiedus
Vienos dozės flakonas

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve. Negalima užšaldyti. Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/16/1156/002

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

FLAKONO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

ZINPLAVA 25 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui
bezlotoksumabas
Bezlotoxumabum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename flakone yra 625 mg bezlotoksumabo.
Kiekviename ml yra 25 mg bezlotoksumabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: citrinų rūgštis monohidratas, dietilentriaminpentaacto rūgštis, polisorbatas 80, natrio chloridas, natrio citratas dihidratas, injekcinis vanduo, natrio hidroksidas.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Koncentratas infuziniam tirpalui
1 flakonas
625 mg/25 ml

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti į veną praskiedus
Vienos dozės flakonas

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve. Negalima užšaldyti. Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

MSD

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/16/1156/002

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

ZINPLAVA 25 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui
bezlotoksumabas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.
- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra ZINPLAVA ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant ZINPLAVA
3. Kaip vartoti ZINPLAVA
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti ZINPLAVA
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra ZINPLAVA ir kam jis vartojamas

ZINPLAVA veiklioji medžiaga yra bezlotoksumabas.

ZINPLAVA yra vaistas, vartojamas kartu su antibiotiku, siekiant apsaugoti suaugusiuosius bei 1 metų ir vyresnius vaikus nuo *Clostridioides difficile* infekcijos (CDI) atsinaujinimo, kuriems atsinaujinimo rizika yra didelė.

Kaip veikia ZINPLAVA?
- CDI susirgusiems žmonėms dažniausiai skiriama antibiotiko infekcijai sunaikinti, tačiau dažnais atvejais CDI gali atsinaujinti per kelias savaites arba mėnesius.
- CDI sukeliančios bakterijos gamina toksiną, kuris gali sukelti storosios žarnos uždegimą ir pažeidimą, dėl kurių pasireiškia pilvo skausmas ir stiprus viduriavimas. ZINPLAVA prisijungia prie toksino ir blokuoja jo veikimą, todėl neleidžia atsinaujinti CDI simptomams.

2. Kas žinotina prieš vartojant ZINPLAVA

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti ZINPLAVA.

ZINPLAVA vartoti draudžiama
- jeigu yra alergija bezlotoksumabui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės
ZINPLAVA nėra skirtas CDI gydyti. ZINPLAVA neturi įtakos esamam CDI epizodui.

ZINPLAVA vartojamas kartu su antibiotiku nuo CDI.

Vaikams
ZINPLAVA negalima vartoti jaunesniems kaip 1 metų vaikams.

Kiti vaistai ir ZINPLAVA
Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis
- Jeigu Jūs esate nėščia arba mėginate pastoti, apie tai pasakykite gydytojui.
- Ar nėštumo laikotarpiu vartojama ZINPLAVA kenkia būsimam kūdikiui, nėra žinoma.
- Jeigu Jūs žindote arba planuojate žindyti, iš pradžių pasitarkite su gydytoju.
- Ar žindymo laikotarpiu vartojama ZINPLAVA patenka į moters pieną ir kūdikio organizmą, nėra žinoma.
- Ar Jums vartoti ZINPLAVA, nuspręsite kartu su gydytoju.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas
ZINPLAVA gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia labai silpnai.

ZINPLAVA sudėtyje yra natrio
Kiekviename šio vaisto flakone yra iki 182,8 mg natrio (valgomosios druskos sudedamosios dalies). Tai atitinka 9.1 % didžiausios rekomenduojamos natrio paros normos suaugusiesiems.

3. Kaip vartojamas ZINPLAVA

- ZINPLAVA Jums bus infuzuojamas (lašinamas) į veną.
- Jums bus suleista viena ZINPLAVA dozė per maždaug 1 valandą. Ši dozė bus apskaičiuota pagal Jūsų kūno svorį.
- Jūs ir toliau turite vartoti antibiotiką nuo CDI kaip nurodė gydytojas.

Neatvykus sulašinti ZINPLAVA
- Iš karto paskambinkite savo gydytojui arba kitam sveikatos priežiūros specialistui, kad paskirtų kitą laiką.
- Labai svarbu nepraleisti šio vaisto vartojimo.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Klinikinių tyrimų metu užfiksuotas žemiau išvardytas šalutinis poveikis.

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):
- viduriavimas;
- svaigulys;
- pykinimas;
- karščiavimas;
- galvos skausmas;
- aukštas kraujospūdis;
- dusulys;
- nuovargis.

Pastebėję kurį nors aukščiau nurodytą šalutinį poveikį, apie tai pasakykite gydytojui arba kitam sveikatos priežiūros specialistui.

Pranešimas apie šalutinį poveikį
Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti ZINPLAVA

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir flakono etiketės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti. Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Praskiestą ZINPLAVA tirpalą galima laikyti kambario temperatūroje iki 16 valandų arba šaldytuve (2 °C – 8 °C) iki 24 valandų. Jeigu praskiestas tirpalas buvo šaldytuve, tai prieš vartodami palaukite, kol intraveninis maišelis sušils iki kambario temperatūros.

Likusios nesuvartotos infuzinio tirpalo dalies kitam kartui palikti negalima. Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

ZINPLAVA sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra bezlotoksumabas. Kiekviename koncentrato ml yra 25 mg bezlotoksumabo.
  Viename 40 ml flakone yra 1 000 mg bezlotoksumabo.
  Viename 25 ml flakone yra 625 mg bezlotoksumabo.

- Pagalbinės medžiagos yra citrinų rūgštis monohidratas (E330), dietilentriaminpentaacto rūgštis, polisorbatas 80 (E433), natrio chloridas, natrio citratas dihidratas (E331), injekcinis vanduo ir natrio hidroksidas (E524) (skirtas pH reguliuoti).

ZINPLAVA išvaizda ir kiekis pakuotėje

Koncentratas infuziniam tirpalui yra skaidrus ar šiek tiek opalinis, bespalvis ar gelsvas skystis.
Jis tiekiamas dėžutėse po 1 stiklinį flakoną.

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

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

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien
MSD Belgija
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@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

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

Luxembourg/Luxemburg
MSD Belgija
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

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

Ísland
Vistor ehf.
Sími: + 354 535 7000

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

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

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

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

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

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

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM m. {mėnesio} mėn.}.

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje https://www.ema.europa.eu.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.

Tirpalo skiedimas

- Išėmus flakoną (flakonus) iš šaldytuvo, praskiestą tirpalą galima ruošti iš karto arba flakoną (flakonus) palaikius kambario temperatūroje nuo šviesos apsaugotoje vietoje iki 24 valandų.
- Prieš skiesdami apžiūrėkite, ar nepakitusi flakono turinio spalva ir nėra dalelių. ZINPLAVA – tai skaidrus ar šiek tiek opalinis, bespalvis ar gelsvas skystis. Jeigu pakitusi tirpalo spalva arba matosi dalelių, tai flakono naudoti negalima.
- Flakono negalima kratyti.
- Ištraukę iš flakono (flakonų) pagal paciento kūno svorį (kg) apskaičiuotą tūrį ir suleidę jį į intraveninį maišelį su 0,9 % natrio chlorido injekciniu arba 5 % gliukozės injekciniu tirpalu, paruoškite praskiestą tirpalą, kurio galutinė koncentracija 1-10 mg/ml. Sumaišykite praskiestą tirpalą, švelniai jį vartydami.
- Flakoną (flakonus) ir nesuvartotą turinį išmeskite.
- Jeigu praskiestas tirpalas buvo šaldytuve, tai prieš vartodami palaukite, kol intraveninis maišelis sušils iki kambario temperatūros.
- Praskiesto tirpalo negalima užšaldyti.

Vartojimo metodas

- Praskiestas infuzinis tirpalas suleidžiamas į veną per 60 min. naudojant sterilų, nepirogeninį, surišantį mažai baltymų 0,2 - 5 mikronų esantį sistemoje arba papildomą filtrą. Injekcijos ar boliuso į veną būdu ZINPLAVA vartoti negalima.
- Praskiestą tirpalą galima infuzuoti į centrinę veną arba periferinį kateterį.

- ZINPLAVA ir kitų vaistinių preparatų negalima leisti tuo pačiu metu ta pačia infuzine sistema.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.