

**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 vienkartinė 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 taikinytis 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  $\geq 4\%$  pacientų per 4 savaites po ZINPLAVA infuzijos, buvo pykinimas, viduriavimas, karščiavimas ir galvos skausmas. Šių nepageidaujamų reakcijų dažnis placebo 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 ( $\geq 1/10$ ), dažnas (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažnas (nuo  $\geq 1/1\ 000$  iki  $< 1/100$ ), retas (nuo  $\geq 1/10\ 000$  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 % placebo 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  $\geq 0,5$  % ZINPLAVA grupės tiriamųjų ir pasireiškusių dažniau negu vartojusiems placebo, 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 nustatytą suaugusiesiems.

## Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą 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 aklius, placebo kontroliuotus, daugiacentrius 3 fazės klinikinius tyrimus MODIFY I ir MODIFY II. Jų metu 810 pacientų buvo randomizuoti vartoti bezlotoksumabą ir 803 – placebo. 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 pradėdant 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 <sup>†</sup> % (n/N)	Placebas ir SoC <sup>†</sup> % (n/N)	Koreguotas skirtumas (95 % PI) <sup>‡</sup>	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 pogrūpius (MODIFY I ir MODIFY II, pilnos analizės duomenų rinkinys<sup>\*</sup>)**

Savybės įtraukiant į tyrimą	ZINPLAVA ir SoC <sup>†</sup> % (n/m)	Placebas ir SoC <sup>†</sup> % (n/m)	Skirtumas (95 % PI) <sup>‡</sup>
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 <sup>§</sup>	14,6 (26/178)	27,5 (42/153)	-12,8 (-21,7; -4,1)
Stipriai išreikšta CDI <sup>¶</sup>	10,7 (13/122)	22,4 (28/125)	-11,7 (-21,1; -2,5)
Hipervirulentinio štamo infekcija <sup>#</sup>	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 pogrūpyje  
m – pacientų skaičius pogrūpyje  
\* 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 kliniškinis išgyjimo 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, placebo 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 kliniškinis 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 neutralizuojančių 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<sub>(0-∞)</sub>, C<sub>max</sub> ir C<sub>12 sav.</sub> 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<sub>1/2</sub>) – maždaug 19 dienų (28 %).

### Ypatingos populiacijos

Įvairių gretutinių faktorių įtaka bezlotoksumabo farmakokinetikai vertinta populiacinės farmakokinetikos analizės būdu. Bezlotoksumabo klirensas didėjo didėjant kūno svoriui, o susidare 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<sup>2</sup>), vidutiniškai (aGFG nuo 30 iki < 60 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>) arba sunkiai (aGFG nuo 15 iki < 30 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>) arba esant galutinės



stadijos inkstų nepakankamumui ( $aGFG < 15 \text{ ml/min./1,73 m}^2$ ), ir lyginta su duomenimis, gautais pacientams, kurių inkstų funkcija normali ( $aGFG \geq 90 \text{ ml/min./1,73 m}^2$ ). 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  $\leq 3,1 \text{ g/dl}$ , 2)  $ALT \geq 2 \times \text{VNR}$ , 3) bendro bilirubino  $\geq 1,3 \times \text{VNR}$  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 nustatytą 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)
<b>FK rodmuo</b>	<b>Geometrinis vidurkis (variacijos koeficientas, %)</b>			
$C_{\text{max}}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	112 (37,4 %)	136 (32,2 %)	143 (24,0 %)	155 (28,2 %)
$AUC_{\text{inf}}$ ( $\mu\text{g*val./ml}$ )	44 500 (33,4 %)	40 400 (33,7 %)	43 600 (38,5 %)	56 100 (30,7 %) <sup>†</sup>
$C_{12 \text{ sav.}}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	2,70 (83,2 %) <sup>‡</sup>	1,46 (196,6 %)	2,45 (88,7 %) <sup>‡</sup>	3,85 (73,0 %) <sup>†</sup>
Galutinis pusinės eliminacijos laikas (dienos)	18,4 (32,0 %)	17,6 (36,6 %)	18,2 (35,3 %)	21,7 (22,1 %) <sup>†</sup>
Klirensas (litrai per parą)	0,070 (33,2 %)	0,116 (44,2 %)	0,171 (45,0 %)	0,240 (33,7 %) <sup>†</sup>
Pasiskirstymo tūris (l)	1,85 (39,1 %)	2,95 (36,8 %)	4,51 (27,7 %)	7,50 (33,3 %) <sup>†</sup>

<sup>†</sup>  $N = 36$ ; FK rodmenys (išskyrus  $C_{\text{max}}$  rodmenį) negalėjo būti nustatyti vienam tiriamajam asmeniui dėl neišsamių koncentracijos priklausomybės nuo laiko duomenų.

<sup>‡</sup>  $N = 19$ ;  $C_{12 \text{ sav.}}$  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 <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*val./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 sav.</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>
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 %) <sup>†</sup>
Klirensas (litrai per parą)	0,063 (29,5 %)	0,093 (32,0 %)	0,146 (47,0 %)	0,191 (23,8 %)	0,250 (35,0 %) <sup>†</sup>
Pasiskirstymo tūris (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; FK rodmenys (išskyrus C<sub>max</sub> rodmenį) negalėjo buvo nustatyti vienam tiriamajam asmeniui dėl neišsamių koncentracijos priklausomybės nuo laiko duomenų.

<sup>‡</sup> N = 13; C<sub>12 sav.</sub> rodmuo nenustatytas 1 ar 2 tiriamiesiems asmenims.

<sup>§</sup> N = 15; C<sub>12 sav.</sub> rodmuo nenustatytas 1 ar 2 tiriamiesiems asmenims.

Nebuvo nustatyta akivaizdaus ryšio tarp bezlotoksumabo ekspozicijos ir kūno svorio tuomet, kai vaikams bezlotoksumabo buvo skiriama dozuojuojant 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

Iprastų 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 flakonai, kuriame yra 40 ml arba 25 ml tirpalo, su chlorobutilo kamščiu ir nuplėšiama plomba.

Kiekvienoje dėžutėje yra 1 flakonai.

### **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti**

#### Tirpalo skiedimas

- Išėmus flakoną (flakonus) iš šaldytuvo, praskiestą tirpalą galima ruošti iš karto arba flakoną (flakonus) palaikyti kambario temperatūroje nuo šviesos apsaugotoje vietoje iki 24 valandų.
- Prieš skieddami 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 numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), 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, dietiltriainipentaacto rūgštis, polisorbatai 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, polisorbatai 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 NEPAŠTĖBIMOJE IR NEPAŠIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepašėbimoje ir nepašiekiamoje 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, dietiltriainipentaacto 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, polisorbatai 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 NEPAŠTĖBIMOJE IR NEPAŠIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepašėbimoje ir nepašiekiamoje 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 veikioji 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 dažnai 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 būsiamam 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@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 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  
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

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

**Kiti informacijos šaltiniai**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://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 nesuvarnotą 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.