

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ZINPLAVA 25 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs koncentrāta ml satur 25 mg bezlotoksumaba (*bezlotoxumab*).

Viens 40 ml flakons satur 1 000 mg bezlotoksumaba.

Viens 25 ml flakons satur 625 mg bezlotoksumaba.

Bezlotoksumabs ir cilvēka monoklonāla antivielas, ko izstrādā Ķīnas kāmjā olnīcu šūnas rekombinantā DNS tehnoloģijā. Tā saistās pie *C. difficile* B toksīna.

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katrs koncentrāta ml satur 0,2 mmol nātrija, kas ir 4,57 mg nātrija.

Tas atbilst 182,8 mg nātrija vienā flakonā (40 ml flakonam) vai 114,3 mg nātrija vienā flakonā (25 ml flakonam).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai.

Dzidrs līdz mēreni opalescējošs, bezkrāsains līdz gaiši dzeltens šķidrums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

ZINPLAVA indicēts *Clostridioides difficile* infekcijas (CDI) recidīva profilaksei pieaugušiem un pediatriskiem pacientiem no 1 gada vecuma ar augstu CDI recidīva risku (skatīt 4.2., 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

ZINPLAVA jālieto CDI antibakteriālās terapijas kursa laikā (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Pieaugušie un pediatriskie pacienti no 1 gada vecuma

ZINPLAVA jāievada vienreizējās intravenozas infūzijas veidā devā 10 mg/kg (skatīt zemāk un 6.6. apakšpunktu).

Pieredze par ZINPLAVA lietošanu pacientiem aprobežojas ar vienreizēju CDI epizodi un vienreizēju ievadīšanu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Pacientiem ≥ 65 gadu vecumā deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Bezlotoksumabs lietošanai CDI profilaksei nav piemērots bērniem, kas jaunāki par 1 gadu.

Lietošanas veids

- Atšķaidītais šķīdums infūzijai jāievada intravenozi 60 minūtēs, izmantojot sterilu, apirogēnu, olbaltumvielas maz saistošu 0,2 mikronu – 5 mikronu sistēmā iestrādātu vai tai pievienotu filtru. ZINPLAVA nedrīkst ievadīt straujas intravenozas injekcijas vai bolus veidā.
- Atšķaidīto šķīdumu var ievadīt infūzijā caur centrālo vai perifēro katetru.
- ZINPLAVA nedrīkst ievadīt vienlaicīgi ar citām zālēm caur to pašu infūzijas sistēmu.

Ieteikumus par zāļu atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

ZINPLAVA nav paredzēta CDI ārstēšanai un nav efektīva pret esošo CDI epizodi. ZINPLAVA jālieto CDI antibakteriālās terapijas kursa laikā. Datu par ZINPLAVA efektivitāti, lietojot to pēc sākotnējās 10 - 14 dienu CDI antibakteriālas terapijas, nav.

ZINPLAVA nedrīkst ievadīt straujas intravenozas injekcijas vai bolus veidā.

Pieredze par ZINPLAVA atkārtotu lietošanu pacientiem ar CDI nav. Klīniskajos pētījumos pacientiem ar CDI tika ievadīta tikai vienreizēja ZINPLAVA deva (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Nātrijs

Šīs zāles satur līdz 182,8 mg nātrija vienā flakonā, kas ir līdzvērtīgi 9,1 % no PVO ieteiktās maksimālās 2 g nātrija devas pieaugušajiem.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Oficiāli zāļu mijiedarbības pētījumi ar citām zālēm netika veikti. Terapeutiskajām monoklonālajām antivielām parasti nepiemīt nozīmīga zāļu savstarpējās mijiedarbības spēja, jo tās tieši neietekmē citohroma P450 enzīmus un nav aknu vai nieru transportieru substrāti.

Bezlotoksumaba pastarpināta zāļu savstarpējā mijiedarbība ir maz ticama, jo bezlotoksumaba mērķis ir eksogēns toksīns.

Vienlaicīga perorāla antibakteriālā standartterapija (SoC) CDI ārstēšanai tika lietota kopā ar ZINPLAVA.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par bezlotoksumaba lietošanu grūtniecēm ir ierobežoti. Pētījumi ar dzīvniekiem neliecina par reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). ZINPLAVA grūtniecības laikā drīkst lietot tikai tad, ja klīniskā stāvokļa dēļ sievietei nepieciešama ārstēšana ar bezlotoksumabu.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai bezlotoksumabs izdalās cilvēka pienā. Monoklonālās antivielas cilvēkam var izdalīties mātes pienā, tāpēc lēmums pārtraukt barošana ar krūti vai neievadīt ZINPLAVA jāpieņem, izvērtējot ieguvumu no ZINPLAVA lietošanas mātei.

Fertilitāte

Klīniski dati par bezlotoksumaba iespējamo ietekmi uz fertilitāti nav pieejami. Fertilitātes pētījumi ar dzīvniekiem nav veikti. Audu krusteniskās reaktivitātes pētījumos nekonstatēja bezlotoksumaba saistīšanos ar reproduktīvajiem audiem, un atkārtotas devas toksicitātes pētījumos ar pelēm nekonstatēja ietekmi uz tēviņu un mātīšu reproduktīvajiem orgāniem (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Bezlotoksumabs neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

ZINPLAVA drošuma profilu pieaugušajiem vērtēja divos 3. fāzes klīniskos pētījumos. Biežākās nevēlamās blakusparādības pēc ārstēšanas ar ZINPLAVA (ziņots $\geq 4\%$ pacientu pirmajās 4 nedēļās pēc infūzijas) bija slikta dūša, caureja, paaugstināta ķermeņa temperatūra un galvassāpes. Šīs nevēlamās blakusparādības tika ziņotas ar līdzīgu biežumu pacientiem, kurus ārstēja ar placebo salīdzinājumā ar pacientiem, kurus ārstēja ar ZINPLAVA.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā

1. tabulā norādītas nevēlamās blakusparādības, par ko ar ZINPLAVA ārstētiem pacientiem ziņoja 4 nedēļu laikā pēc infūzijas, un tās sakārtotas pēc orgānu sistēmu klasifikācijas. Nevēlamo blakusparādību biežums definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$); ļoti reti ($< 1/10\,000$); nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem). Katrā biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

1. tabula. Nevēlamās blakusparādības ZINPLAVA lietošanas gadījumā

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Blakusparādība(-s)
Nervu sistēmas traucējumi	Bieži	Galvassāpes
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Bieži	Slikta dūša, caureja
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā	Bieži	Paaugstināta ķermeņa temperatūra
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas	Bieži	Ar infūziju saistītas reakcijas†

† Skatīt atsevišķu nevēlamo blakusparādību aprakstu zemāk.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Nopietnas nevēlamās blakusparādības

Klīniskos pētījumos par nopietnām nevēlamām blakusparādībām, kas radās 12 nedēļu laikā pēc infūzijas, ziņoja 29 % ar ZINPLAVA ārstēto pacientu un 33 % pacientu, kuri saņēma placebo.

Ar infūziju saistītas reakcijas

Kopumā 10 % pētāmo personu ZINPLAVA grupā infūzijas dienā vai nākamajā dienā radās viena vai vairākas ar infūziju saistītas nevēlamās blakusparādības, salīdzinot ar 8 % placebo grupā. Par nevēlamajām blakusparādībām, kas saistītas ar infūziju, ziņoja $\geq 0,5$ % pētāmo personu, kuras saņēma ZINPLAVA, biežumam pārsniedzot placebo grupā novēroto: slikta dūša (3 %), nogurums (1 %), paaugstināta ķermeņa temperatūra (1 %), reibonis (1 %), galvassāpes (2 %), aizdusa (1 %) un hipertensija (1 %). No pacientiem, kuriem radās ar infūziju saistīta nevēlamā blakusparādība, vairums ziņoja par blakusparādību ar maksimālo intensitāti “viegla” (78 %) vai “vidēji smaga” (20 %), un pārsvarā blakusparādības izzuda 24 stundās pēc to rašanās.

Ar imunitāti saistītas nevēlamās blakusparādības

1. fāzes klīniskā pētījumā veselas pētāmās personas saņēma divas secīgas 10 mg/kg bezlotoksumaba devas ar 12 nedēļu starplaiku. Nevēlamās blakusparādības pēc otrās devas izteikti neatšķīrās no tām, ko novēroja pēc pirmās devas, un atbilda divos 3. fāzes pētījumos (MODIFY I un MODIFY II, skatīt 5.1. apakšpunktu) novērotajām blakusparādībām, kad visi pacienti saņēma tikai vienu devu.

Pediatriskā populācija

ZINPLAVA drošums ir vērtēts vienā 3. fāzes klīniskajā pētījumā (MODIFY III), kura laikā 107 pediatriskie pacienti vecumā no 1 līdz < 18 gadiem (4 pacienti bija 1 līdz < 2 gadus veci, 33 pacienti bija 2 līdz < 6 gadus veci, 26 pacienti bija 6 līdz < 12 gadus veci un 44 pacienti bija 12 līdz < 18 gadus veci) saņēma vienu 10 mg/kg ZINPLAVA devu. Pediatriskajiem pacientiem novērotais drošuma profils atbilda šo zāļu drošuma profilam pieaugušajiem.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Klīniskas pieredzes par ZINPLAVA pārdozēšanu nav. Klīniskajos pētījumos veselas pētāmās personas saņēma līdz pat 20 mg/kg, kam kopumā bija laba panesamība. Pārdozēšanas gadījumā pacienti rūpīgi jākontrolē, vai nerodas nevēlamo blakusparādību pazīmes vai simptomi, kā arī jāuzsāk atbilstoša simptomātiskā ārstēšana.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: sistēmiski lietojamie antibakteriālie līdzekļi, antibakteriālās monoklonālās antivielas. ATĶ kods: J06BC03.

Darbības mehānisms

Bezlotoksumabs ir cilvēka monoklonālā antitoksīna antivielas, kas ar lielu afinitāti saistās pie *C. difficile* B toksīna un neitralizē tā darbību. Bezlotoksumabs novērš CDI recidīvu, nodrošinot pasīvo imunitāti pret savairojušos saglabājušos vai no jauna iegūto *C. difficile* sporu izstrādāto toksīnu.

Farmakodinamiskā iedarbība

Mikrobioloģija

Darbība in vitro un in vivo

Toksīna B epitops, pie kura saistās bezlotoksumabs, saglabājas, lai arī ne identisks, starp visām zināmajām toksīna sekvencēm.

Klīniskie pētījumi

ZINPLAVA (bezlotoksumaba) efektivitāti pētīja divos randomizētos, dubultmaskētos, placebo kontrolētos, daudzcentru, 3. fāzes pētījumos (MODIFY I un MODIFY II), kuros 810 pacienti bija randomizēti, lai saņemtu bezlotoksumabu un 803 – placebo. Pacientu skaits, kas pabeidza pētījumu un tika iekļauti pilnās analīzes kopā, bija 781 ZINPLAVA grupā, salīdzinot ar 773 placebo grupā. Visi pacienti vienlaicīgi saņēma antibakteriālo standartterapiju CDI ārstēšanai. Randomizācija tika stratificēta pēc antibakteriālā līdzekļa un hospitalizācijas statusa (stacionēts vai ambulators pacients) iekļaušanas brīdī pētījumā. Pieaugušiem pacientiem bija apstiprināta CDI diagnoze, kas bija definēta kā caureja (3 vai vairākas šķidrās vēdera izejas epizodes, kas noteiktas Bristolas defekācijas diagrammā kā 5. - 7. tipi, 24 stundās vai īsākā laika periodā) un pozitīvs fekāliju pārbaudes rezultāts uz toksigēno *C. difficile* no fekāliju parauga, kas ņemts ne vairāk kā 7 dienas pirms iekļaušanas pētījumā.

Pacienti saņēma 10 – 14 dienu perorālas antibakteriālās terapijas kursu CDI ārstēšanai (metronidazols, vankomicīns vai fidaksoomicīns, pēc pētnieka izvēles). Pacienti, kuri lietoja perorālu vankomicīnu vai perorālu fidaksoomicīnu, varēja saņemt arī i.v. metronidazolu.

Vienreizēja ZINPLAVA vai placebo infūzija tika ievadīta pirms antibakteriālās terapijas noslēguma, un pacienti tika novēroti 12 nedēļās pēc infūzijas. ZINPLAVA vai placebo infūzijas diena svārstījās no dienas pirms antibakteriālās terapijas lietošanas sākuma līdz 14. ārstēšanas dienai ar mediānu 3. dienā.

Sākotnējais raksturojums 781 pacientiem, kuri saņēma ZINPLAVA un 773, kuri saņēma placebo, kopumā bija līdzīgs ārstēšanas grupās. Vecuma mediāna bija 65 gadi, 85 % bija baltās rases pārstāvji, 57 % bija sievietes un 68 % bija stacionēti pacienti. Līdzīga pacientu daļa saņēma perorālu metronidazolu (48 %) un perorālu vankomicīnu (48 %) un tikai 4 % saņēma fidaksoomicīnu CDI antibakteriālajai ārstēšanai.

CDI recidīva rādītāji ir parādīti 2. tabulā.

2. tabula. CDI recidīvu rādītājs 12 nedēļās pēc infūzijas (MODIFY I un MODIFY II, pilnas analīzes kopa*)

ZINPLAVA ar SoC[†] Procenti (n/N)	Placebo ar SoC[†] Procenti (n/N)	Koriģētā atšķirība (95% TI)[‡]	p vērtība
16,5 (129/781)	26,6 (206/773)	-10,0 (-14,0; -6,0)	<0,0001

n = Pacientu skaits analizētajā populācijā, kas atbilst galamērķa kritērijiem
N = Pacientu skaits, kas iekļauts analizētajā populācijā
* Pilnas analīzes kopa = visu randomizēto pacientu apakšgrupa, izņemot: (i) tās, kas nesaņēma pētāmo zāļu infūziju; (ii) tās, kam nebija pozitīva fēču testa rezultāta uz toksigēno *C. difficile*; (iii) tās, kas nesaņēma protokolā noteikto standarta terapiju 1 dienas laikā pirms vai pēc infūzijas; (iv) tās, kas LKP izpratnē nebija līdzestīgas
[†] SoC = standarta antibakteriālais līdzeklis (metronidazols vai vankomicīns, vai fidaksomicīns)
[‡] Vienpusēja p vērtība, pamatojoties uz *Miettinen* un *Nurminen* metodi, stratificēta atbilstoši protokolam (MODIFY I un MODIFY II), SoC antibakteriālajam līdzeklim (metronidazols salīdzinājumā ar vankomicīnu un salīdzinājumā ar fidaksomicīnu) un hospitalizācijas statusam (stacionārs, salīdzinot ar ambulatoru pacientu)

3. tabulā ir parādīti CDI recidīvu rādītāja prospektīvi plānotās kombinētās analīzes rezultāti iepriekš noteiktās pacientu apakšgrupās ar augstu CDI recidīva risku divos 3. fāzes pētījumos. Kopumā 51 % bija ≥ 65 gadus veci (29% bija ≥ 75 gadi) un 39 % saņēma vienu vai vairākus sistēmiskus antibakteriālos līdzekļus 12 nedēļu novērošanas periodā. No visiem pacientiem 28 % bija viena vai vairāk CDI epizožu sešu mēnešu laikā pirms ārstētās epizodes (18 % pacientu bija viena epizode, 7 % bija divas epizodes un mazākam skaitam pacientu bija 3 vai vairāk iepriekšēju epizožu). Divdesmit vienam (21) procentam pacientu bija pavājināta imunitāte un 16 % bija klīniski smaga CDI. No 976/1554 (62 %), kuriem bija pozitīvs fēču uzsmēģums uz *C. difficile*, hipervirulentu celmu (ribotipi 027, 078 vai 244) izolēja 22 % (217 no 976 pacientiem), no kuriem vairākumam (87 %, 189 no 217 celmiem) bija ribotips 027.

Šie pacienti ar esošiem riska faktoriem, bet ne tikai, galvenokārt ir saistīti ar augstāku CDI recidīva risku. Efektivitātes rezultāti nenorādīja uz ZINPLAVA ieguvumu pacientiem bez zināmiem CDI riska faktoriem.

3. tabula. CDI recidīvu rādītājs atbilstoši riska faktoru apakšgrupām (MODIFY I un MODIFY II, pilnas analīzes kopa*)

Raksturojums iekļaušanas brīdī pētījumā	ZINPLAVA ar SoC[†] Procenti (n/m)	Placebo ar SoC[†] Procenti (n/m)	Atšķirība (95% TI)[‡]
Vecums ≥ 65 gadi	15,4 (60/390)	31,4 (127/405)	-16,0 (-21,7; -10,2)
Anamnēzē viena vai vairāk CDI epizožu pēdējos 6 mēnešos	25,0 (54/216)	41,1 (90/219)	-16,1 (-24,7; -7,3)
Pavājināta imunitāte [§]	14,6 (26/178)	27,5 (42/153)	-12,8 (-21,7; -4,1)
Smaga CDI [¶]	10,7 (13/122)	22,4 (28/125)	-11,7 (-21,1; -2,5)
Inficēti ar hipervirulentu celmu [#]	21,6 (22/102)	32,2 (37/115)	-10,6 (-22,1; 1,3)
Inficēti ar 027 ribotipu	23,6 (21/89)	34,0 (34/100)	-10,4 (-23,0; 2,6)

n = Pacientu skaits apakšgrupā, kas atbilst galamērķa kritērijiem
m = Pacientu skaits apakšgrupā
* Pilnas analīzes kopa = visu randomizēto pacientu apakšgrupa, izņemot: i) tās, kas nesaņēma pētāmo zāļu infūziju; ii) tās, kam nebija pozitīva fēču testa rezultāta uz toksigēno *C. difficile*; iii) tās, kas nesaņēma protokolā noteikto standarta terapiju 1 dienas laikā pirms vai pēc infūzijas
[†] SoC = standarta antibakteriālais līdzeklis (metronidazols vai vankomicīns, vai fidaksomicīns)
[‡] Pamatojoties uz *Miettinen* un *Nurminen* metodi bez stratifikācijas
[§] Pamatojoties uz veselības stāvokli vai saņemtajām zālēm, kas var nomākt imunitāti
[¶] Zar punktu skaits ≥ 2
[#] Hipervirulents celms ietver 027, 078 vai 244 ribotipu

Esošās CDI epizodes klīniskās izārstēšanas rādītāji pētījumos bija salīdzināmi starp ārstēšanas grupām.

Pediātriskā populācija

ZINPLAVA lietošana pediātriskiem pacientiem vecumā no 1 līdz < 18 gadiem tika pētīta randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā, daudzcentru klīniskajā pētījumā (MODIFY III). Pētījumā iesaistītajiem pacientiem bija noteikta CDI diagnoze, un sākotnējās CDI epizodes laikā viņi bija saņēmuši standartterapiju (vankomicīnu, metronidazolu vai fidaksoomicīnu). Šajā klīniskajā pētījumā tika randomizēti un terapiju saņēma 143 pacienti, no kuriem 107 pacienti saņēma vienu ZINPLAVA infūziju (10 mg/kg), bet 36 pacienti - placebo infūziju. 58 % randomizēto pacientu bija vecumā no 1 līdz < 12 gadiem, 52 % bija zēni, 80 % bija baltās rases, bet 7 % bija jauktas rases. Vairumam (94 %) pacientu bija viens vai vairāki CDI recidīva riska faktori. Visbiežākie riska faktori bija imūnsistēmas darbības traucējumi (72,7 %) un terapija ar vismaz vienu sistēmisku antibakteriālu līdzekli, sākotnējās CDI epizodes laikā (62,6 %).

Šī pētījuma primārie mērķi bija bezlotoksumaba drošuma un farmakokinētikas vērtēšana, un efektivitāte bija sekundārs aprakstošs mērķa kritērijs. Farmakokinētiku raksturojošos rezultātus skatīt 5.2. apakšpunktā. Pēc vienreizējas bezlotoksumaba vai placebo infūzijas ievadīšanas, to mITT populācijas pacientu procentuālā daļa, kuriem bija sākotnēja klīniskā atbildes reakcija un CDI recidīvs 12 nedēļu laikā vai liels CDI recidīva risks, bija attiecīgi 12,1 % (11/91), salīdzinot ar 15,2 % (5/33).

Imūngenitāte

ZINPLAVA imūngenitāte tika vērtēta pētījumos MODIFY I, MODIFY II un MODIFY III, izmantojot elektroķīmiskās luminiscences (ECL) testus.

Pēc ārstēšanas ar ZINPLAVA MODIFY I un MODIFY II pētījumos nevienam no 710 vērtējamajiem pacientiem nebija pozitīvs zāļu radītu antivielu pret bezlotoksumabu testa rezultāts. Lai arī paredzēta tikai vienas ZINPLAVA devas ievadīšana, bezlotoksumaba imūngenitāti pēc otrās 10 mg/kg devas ievadīšanas 12 nedēļas pēc pirmās devas vērtēja 29 veselām pētāmām personām. Pēc otrās devas ievadīšanas neatklāja antivielas pret bezlotoksumabu.

Pētījumā MODIFY III pēc terapijas ar ZINPLAVA 2 no 100 vērtējamajiem pediātriskajiem pacientiem bija pozitīvs antivielu pret bezlotoksumabu testa rezultāts, tomēr nevienam no šiem pacientiem nebija neitralizējošu antivielu.

Datu par atkārtotu bezlotoksumaba lietošanu pacientiem ar CDI nav.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Bezlotoksumabu ievada intravenozi, tāpēc tas ir bioloģiski pieejams uzreiz un pilnīgi. Pēc vienas i.v. 10 mg/kg bezlotoksumaba devas ievadīšanas ģeometriski vidējais (%CV) AUC_(0-∞), C_{max} un C_{12 ned.} pacientiem ar CDI bija attiecīgi 53 000 µg.h/ml (40,2 %), 185 µg/ml (20,7 %) un 3,23 µg/ml (120,7 %). Bezlotoksumaba iedarbība veselām pētāmām personām 0,3 – 20 mg/kg devu robežās palielinājās aptuveni proporcionāli devai.

Izkliede

Bezlotoksumaba ekstravaskulārā izkļiede ir neliela. Bezlotoksumaba vidējais izkļiedes tilpums bija 7,33 l (CV: 16 %).

Biotransformācija

Bezlotoksumabs tiek katabolizēts olbaltumvielu šķelšanas procesos; metabolisms neietekmē tā klīrensu.

Eliminācija

Bezlotoksumabs no organisma tiek izvadīts, galvenokārt notiekot olbaltumvielu šķelšanai. Bezlotoksumaba vidējais klīrenss bija 0,317 l dienā (CV: 41 %), un terminālais eliminācijas pusperiods ($t_{1/2}$) bija aptuveni 19 dienas (28 %).

Īpašas pacientu grupas

Dažādu kovariātu ietekmi uz bezlotoksumaba farmakokinētiku vērtēja populācijas farmakokinētikas analīzē. Bezlotoksumaba klīrenss palielinājās līdz ar ķermeņa masas palielināšanos; šo iedarbības atšķirību novērs, ievadot ķermeņa masai atbilstošu devu.

Tālāk minētajiem faktoriem nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz bezlotoksumaba iedarbību, un deva nav jāpielāgo: vecums (robežās no 18 līdz 100 gadiem), dzimums, rase, etniskā piederība, nieru darbības traucējumi, aknu darbības traucējumi un blakusslimības.

Nieru darbības traucējumi

Nieru darbības traucējumu ietekmi uz bezlotoksumaba farmakokinētiku vērtēja pacientiem ar viegliem (eGFĀ 60 – < 90 ml/min/1,73 m²), vidēji smagiem (eGFĀ 30 – < 60 ml/min/1,73 m²) vai smagiem (eGFĀ 15 – < 30 ml/min/1,73 m²) nieru darbības traucējumiem vai ar nieru slimību terminālā stadijā (eGFĀ < 15 ml/min/1,73 m²) salīdzinājumā ar pacientiem, kuriem bija normāla (eGFĀ ≥ 90 ml/min/1,73 m²) nieru darbība. Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem un pacientiem ar normālu nieru darbību neatklāja nekādas klīniski nozīmīgas bezlotoksumaba iedarbības atšķirības.

Aknu darbības traucējumi

Aknu darbības traucējumu ietekmi uz bezlotoksumaba farmakokinētiku vērtēja pacientiem ar aknu darbības traucējumiem (definēti kā tādi, kam ir viens vai vairāk no tālāk minētā: [1] albumīns ≤ 3,1 g/dl; [2] ALAT ≥ 2 X NAR; [3] kopējais bilirubīns ≥ 1,3 X NAR vai [4] viegla, vidēji smaga vai smaga aknu slimība saskaņā ar *Charlson* blakusslimību indeksu) salīdzinājumā ar pacientiem, kuriem bija normāla aknu darbība. Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem un pacientiem ar normālu aknu darbību neatklāja nekādas klīniski nozīmīgas bezlotoksumaba iedarbības atšķirības.

Gados vecāki cilvēki

Vecuma ietekmi uz bezlotoksumaba farmakokinētiku vērtēja pacientiem vecumā no 18 līdz 100 gadiem. Gados vecākiem pacientiem (65 gadus veciem un vecākiem) un pacientiem līdz 65 gadu vecumam neatklāja nekādas klīniski nozīmīgas bezlotoksumaba iedarbības atšķirības.

Pediatriskā populācija

Dati par bezlotoksumaba farmakokinētiku pediatriskiem pacientiem no 1 gada vecuma (N=91), kuri bija saņēmuši vienu intravenozu bezlotoksumaba 10 mg/kg devas infūziju, ir redzami 4. tabulā. Bezlotoksumaba iedarbība (AUC_{0-inf}) pediatriskiem pacientiem bija līdzīga pieaugušiem pacientiem.

4. tabula. Kopsavilkums par bezlotoksumaba farmakokinētiku pēc vienas bezlotoksumaba 10 mg/kg devas infūzijas pediatriskiem pacientiem atbilstoši vecuma grupām

	Vecuma grupa			
	1 līdz < 4 gadi (N = 20)	4 līdz < 7 gadi (N = 13)	7 līdz < 12 gadi (N = 21)	12 līdz < 18 gadi (N = 37)
FK rādītājs	Ģeometriski vidējais (%CV)			
C _{max} (µg/ml)	112 (37,4 %)	136 (32,2 %)	143 (24,0 %)	155 (28,2 %)
AUC _{inf} (µg*h/ml)	44 500 (33,4 %)	40 400 (33,7 %)	43 600 (38,5 %)	56 100 (30,7 %) [†]
C _{12 ned.} (µg/ml)	2,70 (83,2 %) [‡]	1,46 (196,6 %)	2,45 (88,7 %) [‡]	3,85 (73,0 %) [†]
Terminālais eliminācijas pusperiods (dienas)	18,4 (32,0 %)	17,6 (36,6 %)	18,2 (35,3 %)	21,7 (22,1 %) [†]
Klīrenss (l dienā)	0,070 (33,2 %)	0,116 (44,2 %)	0,171 (45,0 %)	0,240 (33,7 %) [†]
Izkliedes tilpums (l)	1,85 (39,1 %)	2,95 (36,8 %)	4,51 (27,7 %)	7,50 (33,3 %) [†]

[†] – N = 36; vienai pētāmajai personai nepilnīgas koncentrācijas un laika attiecības līknes dēļ FK rādītājus, izņemot C_{max}, neizdevās noteikt.

[‡] N = 19; 1 vai 2 pētāmajām personām nav noteikta C_{12 ned.}.

5. tabula. Bezlotoksumaba farmakokinētikas kopsavilkums pēc vienas 10 mg/kg bezlotoksumaba devas infūzijas pediatriiskajiem pacientiem atbilstoši ķermeņa masai

	Ķermeņa masas grupa				
	< 15 kg (N = 14)	15 līdz < 20 kg (N = 13)	20 līdz < 30 kg (N = 17)	30 līdz < 40 kg (N = 13)	≥40 kg (N = 34)
FK rādītājs	Ģeometriski vidējais (%CV)				
C _{max} (µg/ml)	123 (31,5%)	116 (49,4 %)	130 (20,4 %)	144 (25,8 %)	160 (26,4 %)
AUC _{inf} (µg*h/ml)	43 400 (35,3 %)	44 400 (32,5 %)	39 000 (41,1 %)	44 800 (25,4 %)	58 900 (28,0%) [†]
C _{12 ned.} (µg/ml)	2,32 (67,8 %) [‡]	2,81 (92,9 %)	1,84 (199,5 %) [§]	2,49 (80,0 %)	3,79 (82,6 %) [†]
Terminālais eliminācijas pusperiods (dienas)	17,3 (29,7 %)	20,3 (26,2 %)	17,7 (46,5 %)	20,2 (23,4 %)	20,9 (24,4 %) [†]
Klīrenss (l dienā)	0,063 (29,5%)	0,093 (32,0 %)	0,146 (47,0%)	0,191 (23,8 %)	0,250 (35,0 %) [†]
Izkliedes tilpums (l)	1,57 (31,4 %)	2,72 (33,3 %)	3,72 (31,2 %)	5,56 (21,8 %)	7,51 (35,2 %) [†]

[†] N = 33; vienai pētāmajai personai nepilnīgas koncentrācijas un laika attiecības līknes dēļ FK rādītājus, izņemot C_{max}, neizdevās noteikt.

[‡] N = 13; 1 pētāmajai personai nav noteikta C_{12 ned.}

[§] N = 15; 2 pētāmajām personām nav noteikta C_{12 ned.}

Nav novērota redzama saistība starp bezlotoksumaba iedarbības intensitāti un ķermeņa masu pēc tam, kad pediatriiskajiem pacientiem bezlotoksumaba deva bijusi noteikta atkarībā no ķermeņa masas. Pamatojoties uz bezlotoksumaba populācijasfarmakokinētikas analīzi, tādiem faktoriem kā vecumam, dzimumam, nieru darbības traucējumiem un rases piederībai nav klīniski nozīmīgas ietekmes uz bezlotoksumaba iedarbības intensitāti.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par atkārtotu devu toksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam. Genotoksicitātes un kancerogenitātes potenciāls nav novērtēts.

Dzīvnieku reprodukcijas vai attīstības toksicitātes pētījumi ar bezlotoksumabu nav veikti. Pelēm nebija nozīmīgas ietekmes uz tēviņu un mātīšu reproduktīvajiem orgāniem, pamatojoties uz atkārtotu devu toksicitātes pētījumiem, kā arī audu krusteniskās reaktivitātes pētījumos nekonstatēja saistīšanos ar reproduktīvajiem audiem.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Citronskābes monohidrāts (E330)
Dietilēntriāminpentaetiķskābe
Polisorbāts 80 (E433)
Nātrija hlorīds
Nātrija citrāta dihidrāts (E331)
Ūdens injekcijām
Nātrija hidroksīds (E524) (pH korekcijai).

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm, izņemot 6.6. apakšpunktā minētās.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērts flakons: 3 gadi.

Infūzijas šķīdums: ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā pierādīta 24 stundas 2 °C – 8 °C temperatūrā vai 16 stundas istabas temperatūrā (25 °C vai zemākā temperatūrā). Norādītais laika periods ietver infūzijas šķīduma uzglabāšanu i.v. maisā visu infūzijas laiku. No mikrobioloģiskā viedokļa zāles jāievada uzreiz. Ja neievada uzreiz, par uzglabāšanas laiku lietošanas gaitā un par apstākļiem pirms ievadīšanas ir atbildīgs lietotājs, bet tas kopā nedrīkst pārsniegt 24 stundas 2 °C - 8 °C temperatūrā vai 16 stundas istabas temperatūrā (25 °C vai zemākā temperatūrā).

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī 2 °C – 8 °C temperatūrā. Nesasaldēt. Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

1.klases stikla flakons, kas satur 40 ml vai 25 ml šķīduma, ar hlorbutila aizbāzni un noņemamu vāciņu.

Katrā kastītē ir viens flakons.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Atšķaidīta šķīduma pagatavošana

- Atšķaidītais šķīdums jāpagatavo uzreiz pēc flakona(-u) izņemšanas no ledusskapja, vai arī flakonu(-s) var uzglabāt istabas temperatūrā, sargājot no gaismas, līdz 24 stundām pirms atšķaidīta šķīduma pagatavošanas.
- Pirms atšķaidīšanas apskatiet, vai flakona saturs nav mainījis krāsu un vai tajā nav cietu daļiņu. ZINPLAVA ir dzidrs vai mēreni opalescējošs, bezkrāsains vai gaiši dzeltens šķidrums. Nelietojiet flakonu, ja šķīdums mainījis krāsu vai tajā ir redzamas daļiņas.
- Nekratiet flakonu.
- Atvelciet nepieciešamo tilpumu no flakona(-iem), pamatojoties uz pacienta ķermeņa masu (kg), un ievadiet to i.v. maisā ar vai nu 0,9 % nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām, vai 5 % glikozes šķīdumu injekcijām, lai pagatavotu atšķaidītu šķīdumu ar galīgo koncentrāciju no 1 līdz 10 mg/ml. Samaisiet atšķaidīto šķīdumu, to viegli pasvārstot.
- Izmetiet flakonu(-s) un visu neizlietoto saturu.

- Ja atšķaidīto šķīdumu ievieto ledusskapī, pirms tā ievadišanas ļaujiet i.v. maisam sasilt līdz istabas temperatūrai.
- Nesasaldējiet atšķaidīto šķīdumu.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2017. gada 18. janvāris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2021. gada 1. septembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS(-I) UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS(-I) UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

Lonza Biologics Inc.
101 International Drive
Portsmouth
New Hampshire
03801
ASV

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ZINPLAVA 25 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
bezlotoxumab

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs 40 ml flakons satur 1 000 mg bezlotoksumaba.
Katrs ml satur 25 mg bezlotoksumaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: citronskābes monohidrāts, dietilēntriāmīnpentaetiķskābe, polisorbāts 80, nātrijs hlorīds, nātrijs citrāta dihidrāts, ūdens injekcijām, nātrijs hidroksīds.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

1 flakons

1 000 mg/40 ml

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Intravenozai lietošanai pēc atšķaidīšanas.
Vienas devas flakons.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt. Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/16/1156/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONA ETIĶETE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ZINPLAVA 25 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
bezlotoxumab

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs flakons satur 1 000 mg bezlotoksumaba.

Katrs ml satur 25 mg bezlotoksumaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: citronskābes monohidrāts, dietilēntriāmīnpentaetiķskābe, polisorbāts 80, nātrijs hlorīds,
nātrijs citrāta dihidrāts, ūdens injekcijām, nātrijs hidroksīds.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

1 flakons

1 000 mg/40 ml

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Intravenozai lietošanai pēc atšķaidīšanas.

Vienas devas flakons.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN
NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt. Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

MSD

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/16/1156/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ZINPLAVA 25 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
bezlotoxumab

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs 25 ml flakons satur 625 mg bezlotoksumaba.
Katrs ml satur 25 mg bezlotoksumaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: citronskābes monohidrāts, dietilēntriāmīnpentaetiķskābe, polisorbāts 80, nātrija hlorīds, nātrija citrāta dihidrāts, ūdens injekcijām, nātrija hidroksīds.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
1 flakons
625 mg/25 ml

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Intravenozai lietošanai pēc atšķaidīšanas
Vienas devas flakons

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt. Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/16/1156/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONA ETIĶETE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ZINPLAVA 25 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
bezlotoxumab

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs flakons satur 625 mg bezlotoksumaba.

Katrs ml satur 25 mg bezlotoksumaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: citronskābes monohidrāts, dietilēntriāmīnpentaetiķskābe, polisorbāts 80, nātrijs hlorīds,
nātrijs citrāta dihidrāts, ūdens injekcijām, nātrijs hidroksīds.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

1 flakons

625 mg/25 ml

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Intravenozai lietošanai pēc atšķaidīšanas

Vienas devas flakons

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN
NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt. Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

MSD

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/16/1156/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

ZINPLAVA 25 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai bezlotoxumab

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiest ārstam.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir ZINPLAVA un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms ZINPLAVA lietošanas
3. Kā lietot ZINPLAVA
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt ZINPLAVA
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir ZINPLAVA un kādam nolūkam to lieto

ZINPLAVA satur aktīvo vielu bezlotoksumabu.

ZINPLAVA ir zāles, kas tiek lietotas vienlaicīgi ar antibiotiskajiem līdzekļiem, lai novērstu *Clostridioides difficile* infekcijas (CDI) atkārtosanos pieaugušajiem un bērniem no 1 gada vecuma, kuriem ir augsts CDI atkārtosšanās risks.

Kā ZINPLAVA darbojas

- Kad cilvēkiem ir CDI, viņi parasti lieto antibiotiskos līdzekļus, lai atbrīvotos no infekcijas, bet CDI bieži var atkārtoties pēc dažām nedēļām vai mēnešiem.
- Baktērija, kas atbild par CDI attīstīšanos, izdala toksīnu, kas var veicināt iekaisumu un bojāt Jūsu zarnas, izraisot vēdera sāpes un smagu caureju. ZINPLAVA darbojas, pievienojoties pie toksīna un kavējot tā iedarbību, tādējādi novēršot CDI simptomu atkārtosanos.

2. Kas Jums jāzina pirms ZINPLAVA lietošanas

Pirms ZINPLAVA lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Nelietojiet ZINPLAVA šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret bezlotoksumabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

ZINPLAVA nav CDI ārstēšanas līdzeklis. ZINPLAVA nav efektīva pret šobrīd Jums esošo CDI.

ZINPLAVA tiks nozīmēta kopā ar antibiotisko līdzekļu terapiju, kuru Jūs lietojat CDI ārstēšanai.

Bērni

ZINPLAVA nedrīkst lietot bērniem, kas jaunāki par 1 gadu.

Citas zāles un ZINPLAVA

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Grūtniecība un barošana ar krūti

- Ja Jūs esat grūtniece vai cenšaties palikt stāvoklī, pasakiet to ārstam.

- Mēs nezinām, vai ZINPLAVA kaitēs bērnam, kamēr esat grūtniecības stāvoklī.
- Ja barojat bērnu ar krūti vai plānojat to darīt, vispirms konsultējieties ar ārstu.
- Mēs nezinām, vai ZINPLAVA izdalās mātes pienā un nonāk bērna organismā.
- Jūs kopā ar ārstu nolemsiet, vai Jums jālieto ZINPLAVA.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

ZINPLAVA neietekmē vai ļoti nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekli un apkalpot mehānismus.

ZINPLAVA satur nātriju

Šīs zāles satur līdz 182,8 mg nātrija (galvenā pārtikā lietojamās/vārāmās sāls sastāvdaļa) katrā flakonā. Tas ir līdzvērtīgi 9,1 % ieteicamās maksimālās nātrija dienas devas pieaugušajiem.

3. Kā lietot ZINPLAVA

- Jūs saņemsiet ZINPLAVA infūzijas (pilienu) veidā vēnā.
- Jums ievadīs vienu ZINPLAVA devu, un tas aizņems aptuveni 1 stundu. Devu aprēķinās izmantojot Jūsu ķermeņa masu.
- Jums jāturpina antibiotiku lietošana CDI ārstēšanai, tieši tā, kā nozīmējis Jūsu ārsts.

Ja neesat ieradies norunātajā laikā, lai saņemtu ZINPLAVA

- Nekavējoties zvaniet ārstam vai veselības aprūpes speciālistam, lai vienotos par citu laiku.
- Ir ļoti svarīgi, lai Jūs neizlaistu šo zāļu devu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Klīniskos pētījumos ziņots par turpmāk norādītajām blakusparādībām.

Bieži (var skart ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem):

- caureja;
- reibonis;
- slikta dūša;
- drudzis;
- galvassāpes;
- paaugstināts asinsspiediens;
- elpas trūkums;
- nogurums.

Ja ievērojat kādu no iepriekš minētajām blakusparādībām, pastāstiet to ārstam vai veselības aprūpes speciālistam.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt ZINPLAVA

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un flakona etiķetes pēc „Derīgs līdz” un „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī 2 °C – 8 °C temperatūrā. Nesasaldēt. Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Atšķaidīto ZINPLAVA šķīdumu drīkst glabāt vai nu istabas temperatūrā ne ilgāk kā 16 stundas, vai ledusskapī 2 °C – 8 °C temperatūrā ne ilgāk kā 24 stundas. Ja i.v. maiss glabāts ledusskapī, pirms lietošanas ļaujiet tam sasilt līdz istabas temperatūrai.

Neglabājiet neizlietoto infūzijas šķīduma daļu atkārtotai lietošanai. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko ZINPLAVA satur

- Aktīvā viela ir bezlotoksumabs. Katrs koncentrāta ml satur 25 mg bezlotoksumaba. Viens 40 ml flakons satur 1 000 mg bezlotoksumaba. Viens 25 ml flakons satur 625 mg bezlotoksumaba.
- Citas sastāvdaļas ir citronskābes monohidrāts (E330), dietilēntriāminpentaetiķskābe, polisorbāts 80 (E433), nātrija hlorīds, nātrija citrāta dihidrāts (E331), ūdens injekcijām un nātrija hidroksīds (E524) (pH korekcijai).

ZINPLAVA ārējais izskats un iepakojums

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai ir dzidrs līdz mēreni opalescējošs, bezkrāsains līdz gaiši dzeltens šķidrums.

Tas ir kastītēs pa vienam stikla flakonam.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

Beļģiē/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

MSD A.Φ.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: + 354 535 7000

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Malta

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

Nederland

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

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
medinfo.norway@msd.com

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {GGGG. mēnesis}.

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.**Atšķaidīta šķīduma pagatavošana**

- Atšķaidītais šķīdums jāpagatavo uzreiz pēc flakona(-u) izņemšanas no ledusskapja, vai arī flakonu(-s) var uzglabāt istabas temperatūrā, sargājot no gaismas, līdz 24 stundām pirms atšķaidīta šķīduma pagatavošanas.
- Pirms atšķaidīšanas apskatiet, vai flakona saturs nav mainījis krāsu un vai tajā nav cietu daļiņu. ZINPLAVA ir dzidrs vai mēreni opalescējošs, bezkrāsains vai gaiši dzeltens šķidrums. Nelietojiet flakonu, ja šķīdums mainījis krāsu vai tajā ir redzamas daļiņas.
- Nekratiet flakonu.
- Atvelciet nepieciešamo tilpumu no flakona(-iem), pamatojoties uz pacienta ķermeņa masu (kg), un ievadiet to i.v. maisā ar vai nu 0,9 % nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām, vai 5 % glikozes šķīdumu injekcijām, lai pagatavotu atšķaidītu šķīdumu ar galīgo koncentrāciju no 1 līdz 10 mg/ml. Samaisiet atšķaidīto šķīdumu, to viegli pasvārstot.
- Izmetiet flakonu(-s) un visu neizlietoto saturu.
- Ja atšķaidīto šķīdumu ievieto ledusskapī, pirms tā ievadīšanas ļaujiet i.v. maisam sasilt līdz istabas temperatūrai.
- Nesasaldējiet atšķaidīto šķīdumu.

Lietošanas veids

- Atšķaidītais šķīdums infūzijai jāievada intravenozi 60 minūtēs, izmantojot sterilu, apirogēnu, olbaltumvielas maz saistošu 0,2 mikronu – 5 mikronu sistēmā iestrādātu vai tai pievienotu filtru. ZINPLAVA nedrīkst ievadīt straujas intravenozas injekcijas vai bolus veidā.
- Atšķaidīto šķīdumu var ievadīt infūzijā caur centrālo vai perifēro katetru.
- ZINPLAVA nedrīkst ievadīt vienlaicīgi ar citām zālēm caur to pašu infūzijas sistēmu.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.