

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ZINPLAVA 25 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml koncentratu zawiera 25 mg bezlotoksumabu.

Jedna fiolka o pojemności 40 ml zawiera 1000 mg bezlotoksumabu.

Jedna fiolka o pojemności 25 ml zawiera 625 mg bezlotoksumabu.

Bezlotoksumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym wytwarzanym w komórkach jajnika chomika chińskiego z zastosowaniem technologii rekombinacji DNA. Wiąże się z toksyną B *C. difficile*.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każdy ml koncentratu zawiera 0,2 mmol sodu, co odpowiada 4,57 mg sodu.

Odpowiada to 182,8 mg sodu na fiolkę (dla fiolki o pojemności 40 ml) lub 114,3 mg sodu na fiolkę (dla fiolki o pojemności 25 ml).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

Płyn przejrzysty do umiarkowanie opalizującego, bezbarwny do barwy bladożółtej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy ZINPLAVA jest wskazany do stosowania w zapobieganiu nawrotom zakażenia wywołanego przez *Clostridioides difficile* (CDI, ang. *Clostridioides difficile* infection) u dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku 1 roku i starszych z wysokim ryzykiem nawrotu CDI (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Produkt leczniczy ZINPLAVA powinien być podawany w trakcie antybiotykoterapii stosowanej z powodu CDI (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Pacjenci dorośli oraz dzieci i młodzież w wieku 1 roku i starsi

Produkt leczniczy ZINPLAVA powinien być podawany w pojedynczym wlewie dożylnym w dawce 10 mg/kg masy ciała (mc.) pacjenta (patrz poniżej oraz punkt 6.6).

Doświadczenie dotyczące podawania produktu leczniczego ZINPLAVA pacjentom jest ograniczone do pojedynczego epizodu CDI i jednokrotnego podania (patrz punkt 4.4).

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w wieku 65 lat i starszych (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Brak odpowiedniego zastosowania bezlotoksumabu u dzieci w wieku poniżej 1 roku we wskazaniu do stosowania w zapobieganiu CDI.

Sposób podawania

- Rozcieńczony roztwór do infuzji należy podawać dożylnie w czasie 60 minut, używając sterylnego, niepirogenego filtra o średnicy porów 0,2-5 µm, o małej zdolności wiązania białek, wbudowanego lub dołączonego do zestawu do wlewów. Produkt leczniczy ZINPLAVA nie powinien być podawany we wstrzyknięciu dożylnym ani w bolusie.
- Rozcieńczony roztwór może być podawany we wlewie przez centralny dostęp naczyniowy lub przez cewnik obwodowy.
- Produktu leczniczego ZINPLAVA nie wolno podawać jednocześnie z innymi produktami leczniczymi, używając tego samego zestawu do wlewów dożylnych.

Instrukcja dotycząca rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych, należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Produkt leczniczy ZINPLAVA nie stanowi leczenia CDI i nie ma wpływu na trwający epizod CDI. Produkt leczniczy ZINPLAVA należy podawać w trakcie antybiotykoterapii stosowanej z powodu CDI. Nie ma danych dotyczących skuteczności stosowania produktu leczniczego ZINPLAVA, jeśli jest on podawany po początkowych 10-14 dniach antybiotykoterapii stosowanej z powodu CDI.

Produkt leczniczy ZINPLAVA nie powinien być podawany we wstrzyknięciu dożylnym ani w bolusie.

Nie ma doświadczenia dotyczącego wielokrotnego podawania produktu leczniczego ZINPLAVA u pacjentów z CDI. W badaniach klinicznych, pacjentom z CDI podawano tylko jedną dawkę produktu leczniczego ZINPLAVA (patrz punkt 5.1).

Sód

Produkt leczniczy zawiera do 182,8 mg sodu na fiolkę, co odpowiada 9,1% zalecanej przez WHO maksymalnej dobowej dawki sodu u osób dorosłych wynoszącej 2 g.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono formalnych badań dotyczących interakcji z innymi produktami leczniczymi. Przeciwciała monoklonalne stosowane w leczeniu zazwyczaj nie mają znaczącego potencjału do wchodzenia w interakcje z innymi lekami, ze względu na fakt, że nie wpływają bezpośrednio na enzymy cytochromu P450 oraz nie są substratami transporterów wątrobowych lub nerkowych.

Interakcje z innymi lekami wywoływane przez bezlotoksumab są mało prawdopodobne, ponieważ celem działania bezlotoksumabu jest toksyna egzogenna.

Jednocześnie z produktem leczniczym ZINPLAVA podawano standardową doustną antybiotykoterapię stosowaną z powodu CDI.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania bezlotoksumabu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wskazują na istnienie szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Produktu leczniczego ZINPLAVA nie należy stosować w ciąży, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga podawania bezlotoksumabu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy bezlotoksumab przenika do mleka ludzkiego. Przeciwciała monoklonalne mogą być wydzielane do mleka ludzkiego, dlatego należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią czy nie podawać produktu ZINPLAVA, biorąc pod uwagę znaczenie stosowania produktu leczniczego ZINPLAVA dla matki.

Płodność

Brak dostępnych danych klinicznych dotyczących potencjalnego wpływu bezlotoksumabu na płodność. Nie przeprowadzono badań dotyczących płodności u zwierząt. W badaniach tkankowej reaktywności krzyżowej nie stwierdzono wiązania bezlotoksumabu z tkankami układu rozrodczego ani nie wykazano zauważalnego wpływu na narządy rozrodcze osobników żeńskich i męskich w badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym u myszy (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn

Bezlotoksumab nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa produktu leczniczego ZINPLAVA oceniono w dwóch badaniach klinicznych fazy III u dorosłych. Do najczęstszych działań niepożądanych występujących po leczeniu produktem ZINPLAVA (zgłoszonych u $\geq 4\%$ pacjentów w ciągu pierwszych 4 tygodni po podaniu wlewu dożylnego) należały nudności, biegunka, gorączka i ból głowy. Te działania niepożądane występowały z podobną częstością u pacjentów którym podawano placebo w porównaniu do pacjentów którym podawano produkt leczniczy ZINPLAVA.

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

W Tabeli 1 przedstawiono działania niepożądane zgłoszone w ciągu 4 tygodni po podaniu wlewu dożylnego pacjentom leczonym produktem ZINPLAVA wymienione zgodnie z klasyfikacją układów

i narządów. Częstość występowania działań niepożądanych określono w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się częstością.

Tabela 1: Działania niepożądane produktu leczniczego ZINPLAVA

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Ból głowy
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Nudności, biegunka
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Gorączka
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Często	Reakcje związane z infuzją†

† Patrz Opis wybranych działań niepożądanych poniżej.

Opis wybranych działań niepożądanych

Ciężkie działania niepożądane

W badaniach klinicznych ciężkie działania niepożądane występujące w ciągu 12 tygodni po podaniu wlewu dożylnego zgłoszono u 29% pacjentów leczonych produktem ZINPLAVA i u 33% pacjentów otrzymujących placebo.

Reakcje związane z infuzją

Łącznie, u 10% osób z grupy leczonej produktem ZINPLAVA i u 8% osób z grupy otrzymującej placebo w dniu podania wlewu lub dzień później wystąpiło co najmniej jedno działanie niepożądane typowe dla wlewu dożylnego. Typowe dla wlewu dożylnego działania niepożądane zgłoszone u $\geq 0,5\%$ osób otrzymujących produkt leczniczy ZINPLAVA oraz występujące z częstością większą niż w grupie placebo to nudności (3%), zmęczenie (1%), gorączka (1%), zawroty głowy (1%), ból głowy (2%), duszność (1%) i nadciśnienie (1%). Większość pacjentów, u których wystąpiło działanie niepożądane typowe dla wlewu dożylnego, zgłosiła działanie o maksymalnym nasileniu uznanym za łagodne (78%) lub umiarkowane (20%), a większość tych działań ustąpiła w ciągu 24 godzin po wystąpieniu.

Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego

W badaniu klinicznym fazy I, zdrowym osobom podano kolejno dwie dawki bezlotoksumabu wynoszące 10 mg/kg mc., w odstępie 12-tygodniowym. Działania niepożądane występujące po drugiej dawce nie różniły się znacząco od obserwowanych po podaniu pierwszej dawki i odpowiadały działaniom niepożądanym odnotowanym w dwóch badaniach klinicznych fazy III (MODIFY I i MODIFY II; patrz punkt 5.1), w których wszyscy pacjenci otrzymali pojedynczą dawkę leku.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego ZINPLAVA oceniono w jednym badaniu klinicznym fazy III (MODIFY III), w którym 107 pacjentów pediatrycznych w wieku od 1 roku do < 18 lat (4 pacjentów w wieku od 1 do < 2 lat, 33 pacjentów w wieku od 2 do < 6 lat, 26 pacjentów w wieku od 6 do < 12 lat i 44 pacjentów w wieku od 12 do < 18 lat) otrzymało pojedynczą dawkę 10 mg/kg mc. produktu leczniczego ZINPLAVA. Profil bezpieczeństwa u dzieci i młodzieży był zgodny z profilem bezpieczeństwa u dorosłych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania

produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Brak doświadczeń klinicznych związanych z przedawkowaniem produktu leczniczego ZINPLAVA. W badaniach klinicznych zdrowym ochotnikom podawano dawki do 20 mg/kg mc., które były ogólnie dobrze tolerowane. W przypadku przedawkowania pacjent powinien pozostać pod ścisłą obserwacją w kierunku występowania przedmiotowych lub podmiotowych objawów działań niepożądanych. Należy również zastosować odpowiednie leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w leczeniu zakażeń do stosowania ogólnego, przeciwbakteryjne przeciwciała monoklonalne. Kod ATC: J06BC03

Mechanizm działania

Bezlotoxumab jest ludzkim monoklonalnym przeciwciałem antytoksynowym, które wiąże się z wysokim powinowactwem z toksyną B *C. difficile* i neutralizuje jej aktywność. Bezlotoxumab zapobiega nawrotowi CDI, zapewniając odporność bierną na toksynę wytwarzaną w wyniku rozrostu pozostałych w organizmie lub nowo nabytych przetrwalników *C. difficile*.

Działanie farmakodynamiczne

Mikrobiologia

Aktywność in vitro i in vivo

Epitop toksyny B do którego wiąże się bezlotoxumab jest zachowany, chociaż nie identyczny ze wszystkimi znanymi sekwencjami toksyny.

Badania kliniczne

Skuteczność produktu leczniczego ZINPLAVA (bezlotoxumab) oceniano w dwóch wieloośrodkowych badaniach fazy III z randomizacją, podwójnie ślełą próbą i grupą kontrolną placebo (MODIFY I i MODIFY II) w których 810 pacjentów randomizowano do grupy leczonej bezlotoxumabem a 803 do grupy otrzymującej placebo. Liczba pacjentów którzy ukończyli badanie, włączonych do pełnej analizy (FAS; ang. full analysis set) w grupie przyjmującej produkt leczniczy ZINPLAVA wynosiła 781, natomiast w grupie przyjmującej placebo 773. Wszyscy pacjenci przyjmowali jednocześnie standardową antybiotykoterapię z powodu CDI. Randomizację stratyfikowano w zależności od stosowanego leku przeciwbakteryjnego i statusu hospitalizacji (leczenie szpitalne lub ambulatoryjne) w momencie przystąpienia do badania. Dorośli pacjenci mieli potwierdzone rozpoznanie CDI, które zdefiniowano jako biegunkę (3 lub więcej luźnych stolców typu 5 do 7 według Bristolskiej skali uformowania stolca, w okresie nie dłuższym niż 24 godziny) i dodatni wynik testu na obecność toksynotwórczych szczepów *C. difficile* w próbce kału pobranej nie wcześniej niż 7 dni przed przystąpieniem do badania.

Przez 10 do 14 dni pacjenci przyjmowali doustnie antybiotykoterapię w leczeniu CDI (metronidazol, wankomycynę lub fidaksoamycynę, zgodnie z wyborem badacza). Pacjenci przyjmujący doustnie wankomycynę lub fidaksoamycynę mogli również otrzymywać metronidazol podawany dożylnie.

Pojedynczy wlew dożylny produktu leczniczego ZINPLAVA lub placebo był podany przed zakończeniem antybiotykoterapii, a pacjentów obserwowano przez 12 tygodni po podaniu wlewu

dożylnego. Wlewy dożylnie produktu leczniczego ZINPLAVA lub placebo miały miejsce w terminach od dnia poprzedzającego rozpoczęcie antybiotykoterapii do 14 dni po jej rozpoczęciu, z medianą w 3. dniu antybiotykoterapii.

Wyjściowa charakterystyka 781 pacjentów, otrzymujących produkt leczniczy ZINPLAVA i 773 pacjentów otrzymujących placebo była w zasadzie zbliżona we wszystkich grupach leczonych. Mediana wieku wynosiła 65 lat, 85% pacjentów stanowiły osoby rasy białej, 57% stanowiły kobiety, a 68% pacjentów było hospitalizowanych. Podobny odsetek pacjentów otrzymywał doustnie metronidazol (48%) lub wankomycynę (48%) i tylko 4% pacjentów otrzymywało fidaksonomycynę jako antybiotykoterapię w leczeniu CDI.

Częstotliwość nawrotów CDI przedstawiono w Tabeli 2.

Tabela 2: Częstość nawrotów CDI w okresie 12 tygodni po podaniu wlewu dożylnego (badania MODIFY I i MODIFY II, Pełna analiza *)

ZINPLAVA z leczeniem standardowym[†] Procent (n/N)	Placebo z leczeniem standardowym[†] Procent (n/N)	Różnica po korekcie (95% CI)[‡]	Wartość p
16,5 (129/781)	26,6 (206/773)	-10,0 (-14,0; -6,0)	< 0,0001
n = liczba pacjentów w grupie wyodrębnionej do analizy spełniających kryteria dotyczące punktu końcowego N = liczba pacjentów włączonych do grupy wyodrębnionej do analizy * Cała populacja wyodrębniona do analizy (ang. <i>Full Analysis Set</i>) = podgrupa wszystkich randomizowanych pacjentów badania z wyjątkiem: (i) osób, którym nie podano badanego leku we wlewie dożylnym, (ii) osób, u których nie wykazano dodatniego wyniku miejscowego testu na obecność toksynotwórczych szczepów <i>C. difficile</i> w kale; (iii) osób, u których nie zastosowano standardowego leczenia określonego w protokole, w przedziale czasowym wynoszącym 1 dzień w stosunku do terminu podania wlewu dożylnego; (iv) przypadków, w których nie przestrzegano zasad dobrej praktyki klinicznej [†] Leczenie standardowe = standardowa antybiotykoterapia (metronidazol lub wankomycyna lub fidaksonomycyna) [‡] Wartość p w teście jednostronnym ustalona na podstawie metody Miettinen i Nurminen ze stratyfikacją w zależności od protokołu (MODIFY I i MODIFY II), standardowej antybiotykoterapii (metronidazol lub wankomycyna lub fidaksonomycyna) oraz statusu hospitalizacji (leczenie szpitalne lub ambulatoryjne)			

W Tabeli 3. przedstawiono wyniki zaplanowanej prospektywnie łączonej analizy częstości nawrotów CDI w określonych wcześniej podgrupach pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu CDI w dwóch badaniach klinicznych fazy III. Łącznie 51% pacjentów było w wieku 65 lat lub powyżej, 29% w wieku 75 lat lub powyżej i 39% pacjentów otrzymywało jeden lub więcej ogólnoustrojowych leków przeciwbakteryjnych w czasie trwającego 12 tygodni okresu obserwacji. Spośród wszystkich pacjentów u 28% wystąpił co najmniej jeden epizod CDI w okresie 6 miesięcy przed epizodem leczonym (u 18% pacjentów wystąpił jeden, u 7% pacjentów wystąpiły dwa, a u kilku pacjentów wystąpiły 3 lub więcej wcześniejsze epizody). Dwadzieścia jeden (21) procent pacjentów miało upośledzoną odporność, a u 16% pacjentów występowała ciężka klinicznie postać CDI. Spośród 976/1554 (62%) pacjentów, u których na początku badania potwierdzono obecność *C. difficile* w kale, hiperwirulentny szczep (rybotypy 027, 078 lub 244) wyizolowano u 22% (217 z 976 pacjentów), z których większość (87%, 189 z 217 szczepów) stanowił rybotyp 027.

U tych pacjentów występowały czynniki ryzyka głównie, ale nie wyłącznie związane z wyższym ryzykiem nawrotu CDI. Wyniki dotyczące skuteczności nie wskazywały na korzyści ze stosowania produktu leczniczego ZINPLAVA u pacjentów bez znanych czynników ryzyka CDI.

Tabela 3: Częstość nawrotów CDI według podgrupy czynnika ryzyka (badania MODIFY I i MODIFY II, Pełna analiza*)

Charakterystyka pacjentów w momencie przystąpienia do badania	ZINPLAVA z leczeniem standardowym [†] Procent (n/m)	Placebo z leczeniem standardowym [†] Procent (n/m)	Różnica (95% CI) [‡]
Wiek ≥ 65 lat	15,4 (60/390)	31,4 (127/405)	-16,0 (-21,7; -10,2)
Jeden lub więcej epizod CDI w ciągu ostatnich 6 miesięcy	25,0 (54/216)	41,1 (90/219)	-16,1 (-24,7; -7,3)
Osoby z upośledzoną odpornością [§]	14,6 (26/178)	27,5 (42/153)	-12,8 (-21,7; -4,1)
Ciężka postać CDI [¶]	10,7 (13/122)	22,4 (28/125)	-11,7 (-21,1; -2,5)
Osoby zakażone szczepem hiperwirulentnym [#]	21,6 (22/102)	32,2 (37/115)	-10,6 (-22,1; 1,3)
Osoby zakażone rybotypem 027	23,6 (21/89)	34,0 (34/100)	-10,4 (-23,0; 2,6)
n = liczba pacjentów w podgrupie spełniających kryteria dotyczące punktu końcowego m = liczba pacjentów w podgrupie * Cała populacja wyodrębniona do analizy (ang. <i>Full Analysis Set</i>) = podgrupa wszystkich randomizowanych uczestników badania z wyjątkiem: (i) osób, którym nie podano badanego leku we wlewie dożylnym, (ii) osób, u których nie wykazano dodatniego wyniku miejscowego testu na obecność toksynotwórczych szczepów <i>C. difficile</i> w kale; (iii) osób, u których nie zastosowano standardowego leczenia określonego w protokole, w przedziale czasowym wynoszącym 1 dzień w stosunku do terminu podania wlewu dożylnego † Leczenie standardowe = standardowa antybiotykoterapia (metronidazol lub wankomycyna, lub fidaksumycyna) ‡ Dane ustalone w oparciu o metodę Miettinen'a i Nurminen'a bez stratyfikacji § Dane ustalone na podstawie stwierdzonych schorzeń lub stosowanych leków mogących powodować immunosupresję ¶ Wynik w skali Zar ≥ 2 # Do szczepów hiperwirulentnych zaliczono: rybotypy 027, 078 lub 244			

W badaniach, częstości klinicznego wyleczenia trwającego epizodu CDI były zbliżone w badanych grupach.

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy ZINPLAVA oceniono w wielośrodkowym badaniu z randomizacją, podwójnie ślepą próbą i grupą kontrolną placebo (MODIFY III) u dzieci i młodzieży w wieku od 1 roku do < 18 lat. Włączeni pacjenci mieli rozpoznaną CDI i otrzymywali leczenie standardowe (wankomycynę, metronidazol lub fidaksumycynę) w początkowym epizodzie CDI. W tym badaniu losowo przydzielono i leczono 143 pacjentów, z których 107 otrzymało pojedynczy wlew produktu leczniczego ZINPLAVA (10 mg/kg mc.), a 36 otrzymało wlew placebo. Spośród tych randomizowanych pacjentów 58% było w wieku od 1 roku do < 12 lat, 52% stanowili chłopcy, 80% było rasy białej, a 7% rasy wielorasowej. U większości (94%) pacjentów występował co najmniej jeden czynnik ryzyka nawrotu CDI. Najczęstszymi czynnikami ryzyka były obniżona odporność (72,7%) oraz leczenie 1 lub większą liczbą ogólnoustrojowych leków przeciwbakteryjnych podczas leczenia CDI w początkowym epizodzie (62,6%).

Głównymi celami tego badania była ocena bezpieczeństwa stosowania i farmakokinetyki bezlotoksumabu; skuteczność była drugorzędowym opisowym punktem końcowym. Wyniki dotyczące farmakokinetyki przedstawiono w punkcie 5.2. Po podaniu pojedynczego wlewu bezlotoksumabu lub placebo odsetek pacjentów w populacji mITT z początkową odpowiedzią kliniczną, u których wystąpił nawrót CDI w ciągu 12 tygodni, i którzy byli narażeni na wysokie ryzyko nawrotu CDI, wynosił odpowiednio 12,1% (11/91) w porównaniu do 15,2% (5/33).

Immunogenność

Immunogenność produktu leczniczego ZINPLAVA oceniano w badaniach MODIFY I, MODIFY II i MODIFY III metodą elektrochemiluminescencji (ECL).

Po leczeniu produktem ZINPLAVA w badaniach MODIFY I i MODIFY II u żadnego spośród 710 pacjentów podlegających ocenie nie wykazano dodatniego miana przeciwciał przeciwko bezlotoksumabowi związanych ze stosowanym leczeniem. Chociaż produkt leczniczy ZINPLAVA jest przeznaczony do podawania w pojedynczej dawce, u 29 zdrowych pacjentów oceniano immunogenność bezlotoksumabu po podaniu drugiej dawki wynoszącej 10 mg/kg mc. 12 tygodni po pierwszej dawce. Po podaniu drugiej dawki nie wykryto przeciwciał przeciwko bezlotoksumabowi.

Po leczeniu produktem leczniczym ZINPLAVA w badaniu MODIFY III, u 2 ze 100 pacjentów pediatrycznych podlegających ocenie uzyskano wynik pozytywny na obecność przeciwciał przeciwko bezlotoksumabowi; żadne z nich nie miało przeciwciał neutralizujących.

Nie ma danych dotyczących wielokrotnego podawania bezlotoksumabu pacjentom z CDI.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Bezlotoksumab jest podawany dożylnie, wykazuje zatem natychmiastową i całkowitą biodostępność. Po podaniu dożylnym bezlotoksumabu w pojedynczej dawce wynoszącej 10 mg/kg mc. średnia geometryczna (%CV) AUC_(0-∞), C_{max} i C₁₂ tygodni wyniosła odpowiednio 53 000 µg.h/ml (40,2%), 185 µg/ml (20,7%) i 3,23 µg/ml (120,7%), u pacjentów z CDI. U zdrowych osób ekspozycja na bezlotoksumab zwiększyła się mniej więcej w sposób proporcjonalny do dawki w zakresie dawek od 0,3 do 20 mg/kg mc.

Dystrybucja

Dystrybucja pozanaczyniowa bezlotoksumabu jest ograniczona. Średnia objętość dystrybucji bezlotoksumabu wyniosła 7,33 l (CV: 16%).

Metabolizm

Bezlotoksumab jest katabolizowany w procesie rozkładu białek; metabolizm leku nie przyczynia się do jego eliminacji.

Eliminacja

Bezlotoksumab jest eliminowany z organizmu głównie w procesie rozkładu białek. Średni klirens bezlotoksumabu wynosi 0,317 l na dobę (CV: 41 %), a czas półtrwania w końcowej fazie eliminacji (t_{1/2}) wynosi około 19 dni (28%).

Szczególne grupy pacjentów

Wpływ różnych czynników na farmakokinetykę bezlotoksumabu oceniano w populacyjnej analizie farmakokinetyki. Klirens bezlotoksumabu wzrastał proporcjonalnie do masy ciała; wynikające z tego różnice w ekspozycji na lek są w odpowiedni sposób eliminowane poprzez podanie dawki ustalonej w przeliczeniu na masę ciała.

Wymienione niżej czynniki nie mają znaczącego klinicznie wpływu na ekspozycję na bezlotoksumab i nie jest wymagana modyfikacja dawki: wiek (od 18 do 100 lat), płeć, rasa, pochodzenie etniczne, zaburzenia czynności nerek, zaburzenia czynności wątroby oraz obecność schorzeń współistniejących.

Zaburzenia czynności nerek

Wpływ zaburzeń czynności nerek na farmakokinetykę bezlotoksumabu oceniano u pacjentów z łagodnymi (eGFR 60 do < 90 ml/min/1,73 m²), umiarkowanymi (eGFR 30 do < 60 ml/min/1,73 m²) lub ciężkimi (eGFR 15 do < 30 ml/min/1,73 m²) zaburzeniami czynności nerek, albo z krańcową niewydolnością nerek (eGFR < 15 ml/min/1,73 m²) w porównaniu z pacjentami, u których czynność nerek była prawidłowa (eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m²). Nie stwierdzono znaczących klinicznie różnic dotyczących ekspozycji na bezlotoksumab u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i u pacjentów z prawidłową czynnością nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Wpływ zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę bezlotoksumabu oceniano u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (zdefiniowanymi jako obecność co najmniej dwóch z następujących czynników: [1] stężenie albuminy ≤ 3,1 g/dl; [2] AlAT ≥ 2 x GGN; [3] stężenie bilirubiny całkowitej ≥ 1,3 x GGN; lub [4] łagodna, umiarkowana albo ciężka choroba wątroby według oceny na podstawie wskaźnika chorób współwystępujących [ang. Charlson Co-morbidity Index]) w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością wątroby. Nie stwierdzono znaczących klinicznie różnic dotyczących ekspozycji na bezlotoksumab u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością wątroby.

Osoby w podeszłym wieku

Wpływ wieku na farmakokinetykę bezlotoksumabu oceniano u pacjentów w wieku od 18 do 100 lat. Nie stwierdzono znaczących klinicznie różnic dotyczących ekspozycji na bezlotoksumab u pacjentów w wieku 65 lat lub starszych w porównaniu z pacjentami w wieku poniżej 65 lat.

Dzieci i młodzież

Farmakokinetykę bezlotoksumabu u dzieci i młodzieży w wieku 1 roku i starszych (N=91), którym podano pojedynczy wlew dożylny 10 mg/kg mc. bezlotoksumabu przedstawiono w Tabeli 4. Ekspozycja na bezlotoksumab (AUC_{0-inf}) u dzieci i młodzieży była podobna do tej u dorosłych.

Tabela 4: Podsumowanie farmakokinetyki bezlotoksumabu po podaniu pojedynczego wlewu 10 mg/kg mc. bezlotoksumabu według grup wiekowych u dzieci i młodzieży

	Grupa Wiekowa			
	1 do < 4 lat (N=20)	4 do < 7 lat (N=13)	7 do < 12 lat (N=21)	12 do < 18 lat (N=37)
Parametr PK	Średnia Geometryczna (%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 tygodni} (µg/ml)	2,70 (83,2%) [‡]	1,46 (196,6%)	2,45 (88,7%) [‡]	3,85 (73,0%) [†]
Czas półtrwania w końcowej fazie eliminacji (dni)	18,4 (32,0%)	17,6 (36,6%)	18,2 (35,3%)	21,7 (22,1%) [†]
Klirens (l/dzień)	0,070 (33,2%)	0,116 (44,2%)	0,171 (45,0%)	0,240 (33,7%) [†]
Objętość dystrybucji (l)	1,85 (39,1%)	2,95 (36,8%)	4,51 (27,7%)	7,50 (33,3%) [†]

[†]- N=36; Nie można było określić parametrów PK z wyjątkiem C_{max} u jednej osoby ze względu na niepełny profil stężenia w czasie

[‡]- N=19; C_{12 tygodni} nie określono dla 1 lub 2 osób

Table 5: Podsumowanie farmakokinetyki bezlotoksumabu po podaniu pojedynczego wlewu 10 mg/kg mc. bezlotoksumabu według masy ciała u dzieci i młodzieży

	Grupa według masy ciała				
	<15 kg (N=14)	15 do <20 kg (N=13)	20 do <30 kg (N=17)	30 do <40 kg (N=13)	≥40 kg (N=34)
Parametr PK	Średnia Geometryczna (%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 tygodni (µg/ml)	2,32 (67,8%)‡	2,81 (92,9%)	1,84 (199,5%)§	2,49 (80,0%)	3,79 (82,6%)†
Czas półtrwania w końcowej fazie eliminacji (dni)	17,3 (29,7%)	20,3 (26,2%)	17,7 (46,5%)	20,2 (23,4%)	20,9 (24,4%)†
Klirens (l/dzień)	0,063 (29,5%)	0,093 (32,0%)	0,146 (47,0%)	0,191 (23,8%)	0,250 (35,0%)†
Objętość dystrybucji (l)	1,57 (31,4%)	2,72 (33,3%)	3,72 (31,2%)	5,56 (21,8%)	7,51 (35,2%)†

† N=33; Nie można było określić parametrów PK z wyjątkiem C_{max} u jednej osoby ze względu na niepełny profil stężenia w czasie

‡ N=13; C₁₂ tygodni nie określono dla 1 osoby

§ N=15; C₁₂ tygodni nie określono dla 2 osób

Nie ma wyraźnego związku pomiędzy ekspozycją na bezlotoksumab a masą ciała po dawkowaniu bezlotoksumabu w oparciu o masę ciała u dzieci i młodzieży. Z analizy farmakokinetyki populacyjnej bezlotoksumabu wynika, że następujące czynniki nie miały klinicznie istotnego wpływu na ekspozycję na bezlotoksumab: wiek, płeć, zaburzenia czynności nerek i rasa.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. Nie przeprowadzono oceny genotoksyczności ani rakotwórczości.

Nie przeprowadzono badań dotyczących toksycznego wpływu bezlotoksumabu na rozród i rozwój u zwierząt. W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym nie stwierdzono zauważalnego wpływu na męskie i żeńskie narządy rozrodcze u myszy, a w badaniach reaktywności krzyżowej nie wykazano wiązania z tkankami układu rozrodczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kwas cytrynowy jednowodny (E330)

Kwas dietylenotriaminopentaoctowy

Polisorbat 80 (E433)
Sodu chlorek
Sodu cytrynian dwuwodny (E331)
Woda do wstrzykiwań
Sodu wodorotlenek (E524) (do ustalenia pH).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka: 3 lata.

Roztwór do wlewu dożylnego: Wykazano, że w czasie stosowania produkt zachowuje trwałość pod względem chemicznym i fizycznym przez 24 godziny w temperaturze 2 °C – 8 °C lub przez 16 godzin w temperaturze pokojowej (25 °C lub poniżej). Te ramy czasowe obejmują przechowywanie roztworu do wlewu w worku infuzyjnym przez cały czas trwania wlewu dożylnego. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt musi zostać zużyty natychmiast. Jeśli produkt nie zostanie niezwłocznie podany, za czas i warunki jego przechowywania przed podaniem odpowiedzialność ponosi użytkownik; lek nie może być przechowywany przez czas dłuższy niż 24 godziny w temperaturze 2 °C – 8 °C lub przez 16 godzin w temperaturze pokojowej (25 °C lub poniżej).

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce w temperaturze 2 °C-8 °C. Nie zamrażać. Przechowywać fiolkę w zewnętrznym pudełku tekturowym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka ze szkła typu I zawierająca 40 ml lub 25 ml roztworu, z korkiem chlorobutylovym, zabezpieczona kapslem typu flip-off.

Każde pudełko tekturowe zawiera jedną fiolkę.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Przygotowanie rozcieńczonego roztworu

- Rozcieńczony roztwór należy przygotować niezwłocznie po wyjęciu fiołki/fiolek z lodówki, lub fiołki można przechowywać w temperaturze pokojowej, zabezpieczone przed dostępem światła, maksymalnie przez 24 godziny przed przygotowaniem rozcieńczonego roztworu.
- Przed rozcieńczeniem należy sprawdzić, czy zawartość fiołki nie zmieniła zabarwienia i czy nie ma w niej widocznych cząstek stałych. Produkt leczniczy ZINPLAVA ma postać przejrzystego do umiarkowanie opalizującego, bezbarwnego do barwy bladożółtej płynu. Nie należy używać zawartości fiołki, jeśli roztwór zmienił kolor lub zawiera widoczne cząstki stałe.
- Nie należy wstrząsać fiołki.
- Pobrać z fiołki/fiolek odpowiednią objętość roztworu określoną na podstawie masy ciała pacjenta (w kilogramach) i dodać do worka infuzyjnego zawierającego 0,9% roztwór chlorku sodu do wstrzykiwania lub 5% roztwór glukozy do wstrzykiwania w celu otrzymania rozcieńczonego roztworu o końcowym stężeniu mieszczącym się w zakresie od 1 do 10 mg/ml. Rozcieńczony roztwór wymieszać delikatnie odwracając worek.
- Wyrzucić fiolkę/fiołki wraz z całą niewykorzystaną zawartością.

- Jeśli rozcieńczony roztwór zostanie schłodzony w lodówce, przed użyciem należy worek infuzyjny pozostawić do momentu osiągnięcia temperatury pokojowej.
- Roztworu po rozcieńczeniu nie należy zamrażać.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18 styczeń 2017
 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 01 wrzesień 2021

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA) <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ
ORAZ WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA
ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

Lonza Biologics Inc.
101 International Drive
Portsmouth
New Hampshire
03801
Stany Zjednoczone

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

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

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;

- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III
OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ZINPLAVA 25 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
bezlotoksumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka o pojemności 40 ml zawiera 1000 mg bezlotoksumabu.
Każdy ml zawiera 25 mg bezlotoksumabu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: Kwas cytrynowy jednowodny, kwas dietylenotriaminopentaoctowy, polisorbat 80, sodu chlorek, sodu cytrynian dwuwodny, woda do wstrzykiwań, sodu wodorotlenek.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
1 fiolka
1000 mg/40 ml

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie dożylne po rozcieńczeniu
Fiolka jednodawkowa

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać. Przechowywać fiolkę w zewnętrznym pudełku tekturowym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1156/001

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

OZNAKOWANIE FIOŁKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ZINPLAVA 25 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
bezlotoxumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiołka zawiera 1000 mg bezlotoxumabu.
Każdy ml zawiera 25 mg bezlotoxumabu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: Kwas cytrynowy jednowodny, kwas dietylenotriaminopentaoctowy, polisorbit 80, sodu chlorek, sodu cytrynian dwuwodny, woda do wstrzykiwań, sodu wodorotlenek.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
1 fiołka
1000 mg/40 ml

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie dożylnie po rozcieńczeniu
Fiołka jednodawkowa

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać. Przechowywać fiołkę w zewnętrznym pudełku tekturowym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

MSD

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1156/001

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ZINPLAVA 25 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
bezlotoxumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka o pojemności 25 ml zawiera 625 mg bezlotoxumabu.
Każdy ml zawiera 25 mg bezlotoxumabu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: Kwas cytrynowy jednowodny, kwas dietylenotriaminopentaoctowy,
polisorbat 80, sodu chlorek, sodu cytrynian dwuwodny, woda do wstrzykiwań, sodu wodorotlenek.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
1 fiolka
625 mg/25 ml

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie dożylne po rozcieńczeniu
Fiolka jednodawkowa

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać. Przechowywać fiolkę w zewnętrznym pudełku
tekturowym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1156/002

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

OZNAKOWANIE FIOŁKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ZINPLAVA 25 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
bezlotoxumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiołka zawiera 625 mg bezlotoxumabu.
Każdy ml zawiera 25 mg bezlotoxumabu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: Kwas cytrynowy jednowodny, kwas dietylenotriaminopentaoctowy, polisorbit 80, sodu chlorek, sodu cytrynian dwuwodny, woda do wstrzykiwań, sodu wodorotlenek.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
1 fiołka
625 mg/25 ml

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie dożylnie po rozcieńczeniu
Fiołka jednodawkowa

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać. Przechowywać fiołkę w zewnętrznym pudełku tekturowym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

MSD

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1156/002

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: Informacja dla pacjenta

ZINPLAVA 25 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji bezlotoxumab

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek ZINPLAVA i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku ZINPLAVA
3. Jak stosować lek ZINPLAVA
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek ZINPLAVA
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek ZINPLAVA i w jakim celu się go stosuje

Lek ZINPLAVA zawiera substancję czynną bezlotoxumab.

ZINPLAVA jest lekiem podawanym razem z antybiotykiem w celu zapobiegania nawrotom zakażenia bakterią *Clostridioides difficile* (CDI, ang. *Clostridioides difficile* infection) u dorosłych i dzieci w wieku 1 roku lub starszych, u których ryzyko nawrotu CDI jest wysokie.

Jak działa lek ZINPLAVA

- W przypadku CDI zazwyczaj podaje się antybiotyk zwalczający zakażenie, jednak często CDI może nawrócić w ciągu kilku tygodni lub miesięcy.
- Bakteria odpowiedzialna za CDI wytwarza toksynę, która może powodować zapalenie i uszkodzenie jelita grubego, powodując ból brzucha oraz silną biegunkę. Lek ZINPLAVA działa łącząc się z toksyną i blokując ją, przez co zapobiega nawrotom objawów CDI.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku ZINPLAVA

Przed rozpoczęciem stosowania leku ZINPLAVA należy omówić to z lekarzem.

Kiedy nie stosować leku ZINPLAVA:

- jeśli pacjent ma uczulenie na bezlotoxumab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Lek ZINPLAVA nie leczy CDI. Lek ZINPLAVA nie wpływa na obecnie trwające CDI.

Lek ZINPLAVA jest podawany z antybiotykoterapią przyjmowaną w celu leczenia CDI.

Dzieci

Leku ZINPLAVA nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 1 roku życia.

Lek ZINPLAVA a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Ciąża i karmienie piersią

- Jeśli pacjentka jest w ciąży lub gdy stara się o dziecko, powinna powiedzieć o tym lekarzowi.
- Nie wiadomo, czy lek ZINPLAVA zaszkodzi dziecku w czasie ciąży.
- Pacjentki karmiące piersią lub zamierzające karmić piersią powinny najpierw skonsultować się z lekarzem.
- Nie wiadomo, czy lek ZINPLAVA przenika do mleka ludzkiego i do organizmu dziecka.
- Pacjentki powinny razem z lekarzem podjąć decyzję, czy będą stosować lek ZINPLAVA.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek ZINPLAVA nie wpływa lub wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Lek ZINPLAVA zawiera sól

Lek zawiera do 182,8 mg sodu (głównego składnika soli kuchennej) w każdej fiołce. Odpowiada to 9,1% maksymalnej zalecanej dobowej dawki sodu w diecie u osób dorosłych.

3. Jak stosować lek ZINPLAVA

- Lek ZINPLAVA będzie podany we wlewie (kroplówka) dożylnym.
- Lek ZINPLAVA zostanie podany w jednej dawce w czasie około 1 godziny. Dawka leku zostanie wyliczona na podstawie masy ciała pacjenta.
- Należy kontynuować przyjmowanie antybiotyku stosowanego w CDI zgodnie z zaleceniami lekarza.

Jeśli pacjent nie zgłosi się na wizytę w celu przyjęcia leku ZINPLAVA

- Powinien niezwłocznie skontaktować się z lekarzem lub pracownikiem fachowego personelu medycznego, aby uzgodnić datę kolejnej wizyty.
- Niezwykle ważne jest, aby nie pominąć dawki leku.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

W badaniach klinicznych zgłaszano następujące działania niepożądane:

Często (mogą występować nie częściej niż u 1 osoby na 10)

- biegunka
- zawroty głowy
- mdłości (nudności)
- gorączka
- ból głowy
- wysokie ciśnienie krwi
- duszność
- zmęczenie

Jeśli wystąpi którykolwiek z wymienionych wyżej objawów niepożądanych, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pracownikowi fachowego personelu medycznego.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek ZINPLAVA

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i etykiecie fiolki po skrócie „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce w temperaturze 2°C - 8°C. Nie zamrażać. Przechowywać fiolkę w zewnętrznym pudełku tekturowym w celu ochrony przed światłem.

Rozcieńczony roztwór leku ZINPLAVA można przechowywać w temperaturze pokojowej przez maksymalnie 16 godzin lub w lodówce w temperaturze od 2°C do 8°C przez maksymalnie 24 godziny. Jeśli produkt zostanie schłodzony w lodówce, przed użyciem należy worek infuzyjny pozostawić do momentu osiągnięcia temperatury pokojowej.

Nie należy przechowywać niezużytej porcji roztworu do ponownego zastosowania. Wszelkie niewykorzystane resztki leku lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek ZINPLAVA

- Substancją czynną leku jest bezlotoksumab. Każdy ml koncentratu zawiera 25 mg bezlotoksumabu.
Jedna fiolka o pojemności 40 ml zawiera 1000 mg bezlotoksumabu.
Jedna fiolka o pojemności 25 ml zawiera 625 mg bezlotoksumabu.
- Pozostałe składniki to: kwas cytrynowy jednowodny (E330), kwas dietylenotriaminopentaoctowy, polisorbát 80 (E433), sodu chlorek, sodu cytrynian dwuwodny (E331), woda do wstrzykiwań i sodu wodorotlenek (E524) (do ustalenia pH).

Jak wygląda lek ZINPLAVA i co zawiera opakowanie

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji ma postać przejrzystego do umiarkowanie opalizującego, bezbarwnego do barwy bladożółtej płynu.

Lek dostępny jest w pudełkach tekturowych zawierających jedną szklaną fiolkę.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

MSD 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

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 1 520 4201
msd.slovenia@merck.com

Ísland

Vistor ehf.
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)
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

Data ostatniej aktualizacji ulotki {miesiąc RRRR}.

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:
<https://www.ema.europa.eu>.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:**Przygotowanie rozcieńczonego roztworu**

- Rozcieńczony roztwór należy przygotować niezwłocznie po wyjęciu fiołki/fiolek z lodówki, lub fiołki można przechowywać w temperaturze pokojowej, zabezpieczone przed dostępem światła, maksymalnie przez 24 godziny przed przygotowaniem rozcieńczonego roztworu.
- Przed rozcieńczeniem należy sprawdzić, czy zawartość fiołki nie zmieniła zabarwienia i czy nie ma w niej widocznych cząstek stałych. Produkt leczniczy ZINPLAVA ma postać przejrzystego do umiarkowanie opalizującego, bezbarwnego do barwy bladożółtej płynu. Nie należy używać zawartości fiołki, jeśli roztwór zmienił kolor lub zawiera widoczne cząstki stałe.
- Nie należy wstrząsać fiołki.
- Pobrać z fiołki/fiolek odpowiednią objętość roztworu określoną na podstawie masy ciała pacjenta (w kilogramach) i dodać do worka infuzyjnego zawierającego 0,9% roztwór chlorku sodu do wstrzykiwania lub 5% roztwór glukozy do wstrzykiwania w celu otrzymania rozcieńczonego roztworu o końcowym stężeniu mieszczącym się w zakresie od 1 do 10 mg/ml. Rozcieńczony roztwór wymieszać delikatnie odwracając worek.
- Wyrzucić fiołkę/fiołki wraz z całą niewykorzystaną zawartością.
- Jeśli rozcieńczony roztwór zostanie schłodzony w lodówce, przed użyciem należy worek infuzyjny pozostawić do momentu osiągnięcia temperatury pokojowej.
- Roztworu po rozcieńczeniu nie należy zamrażać.

Sposób podawania

- Rozcieńczony roztwór do infuzji należy podawać dożylnie w czasie 60 minut, używając sterylnego, niepirogenego filtra o średnicy porów 0,2-5 μm , o małej zdolności wiązania białek, wbudowanego lub dołączonego do zestawu do wlewów. Produkt leczniczy ZINPLAVA nie powinien być podawany we wstrzyknięciu dożylnym ani w bolusie.
- Rozcieńczony roztwór może być podawany we wlewie przez centralny dostęp naczyniowy lub przez cewnik obwodowy.
- Produktu leczniczego ZINPLAVA nie wolno podawać jednocześnie z innymi produktami leczniczymi, używając tego samego zestawu do wlewów dożylnych.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.