

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

ZINPLAVA 25 mg/ml concentrado para solução para perfusão

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml de concentrado contém 25 mg de bezlotoxumab.

Um frasco para injetáveis de 40 ml contém 1000 mg de bezlotoxumab.

Um frasco para injetáveis de 25 ml contém 625 mg de bezlotoxumab.

Bezlotoxumab é um anticorpo humano monoclonal produzido em células de ovários de hamsters Chineses por tecnologia de ADN recombinante. Liga-se à toxina B do *C. difficile*.

### Excipiente com efeito conhecido

Cada ml de concentrado contém 0,2 mmol de sódio, ou seja, 4,57 mg de sódio.

Corresponde a 182,8 mg de sódio por frasco para injetáveis (para a apresentação frasco para injetáveis de 40 ml) ou 114,3 mg de sódio por frasco para injetáveis (para a apresentação frasco para injetáveis de 25 ml).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para solução para perfusão.

Líquido límpido a moderadamente opalescente, incolor a amarelo-pálido.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

ZINPLAVA é indicado para a prevenção da recorrência da infeção por *Clostridioides difficile* (ICD) em doentes adultos e pediátricos com idade igual ou superior a 1 ano com risco elevado de recorrência de ICD (ver secções 4.2, 4.4 e 5.1).

### 4.2 Posologia e modo de administração

#### Posologia

ZINPLAVA deve ser administrado durante o ciclo de terapêutica antibacteriana para ICD (ver secções 4.4 e 5.1).

*Doentes adultos e pediátricos com idade igual ou superior a 1 ano*

ZINPLAVA deve ser administrado por perfusão intravenosa única de 10 mg/kg (ver abaixo e secção 6.6).

A experiência com ZINPLAVA em doentes está limitada a um único episódio de ICD e a uma única administração (ver secção 4.4).

#### Populações especiais

*Idosos*

Não é necessário ajuste de dose em doentes  $\geq 65$  anos de idade (ver secção 5.2).

#### *Compromisso renal*

Não é necessário ajuste de dose em doentes com compromisso renal (ver secção 5.2).

#### *Compromisso hepático*

Não é necessário ajuste de dose em doentes com compromisso hepático (ver secção 5.2).

#### *População pediátrica*

Não existe utilização relevante de bezlotoxumab em crianças com menos de 1 ano de idade para a prevenção de ICD.

#### Modo de administração

- Administrar a solução diluída por perfusão intravenosa durante 60 minutos usando um filtro, em linha ou adicionado, de 0,2 a 5 µm, estéril, não-pirogénico, com baixa ligação às proteínas. ZINPLAVA não deve ser administrado como injeção intravenosa ou bólus.
- A solução diluída pode ser administrada em perfusão numa linha central ou por cateter periférico.
- ZINPLAVA não pode ser administrado concomitantemente com outros medicamentos na mesma linha de perfusão.

Para instruções acerca da diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

#### Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

ZINPLAVA não é um tratamento para a ICD e não tem efeito no episódio de ICD atual. ZINPLAVA deve ser administrado durante o ciclo de terapêutica antibacteriana para ICD. Não existem dados sobre a eficácia de ZINPLAVA administrado após os 10 a 14 dias iniciais de terapêutica antibacteriana para ICD.

ZINPLAVA não deve ser administrado por injeção intravenosa ou bólus.

Não existe experiência com dose repetida de ZINPLAVA em doentes com ICD. Em ensaios clínicos, foi administrada apenas uma dose única de ZINPLAVA a doentes com ICD (ver secção 5.1).

#### Sódio

Este medicamento contém até 182,8 mg de sódio por frasco para injetáveis, equivalente a 9,1% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Não foram realizados estudos formais de interação com outros medicamentos. Tipicamente, os anticorpos monoclonais terapêuticos não têm potencial para interações fármaco-fármaco significativas, uma vez que não afetam diretamente as enzimas do citocromo P450 e não são substratos de transportadores hepáticos ou renais.

As interações fármaco-fármaco mediadas por bezlotoxumab são pouco prováveis uma vez que o alvo de bezlotoxumab é uma toxina exógena.

A terapêutica antibacteriana oral de referência para ICD foi administrada concomitantemente com ZINPLAVA.

#### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

##### Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de bezlotoxumab em mulheres grávidas é limitada. Os estudos em animais não indicam toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). ZINPLAVA não deve ser utilizado durante a gravidez a menos que o estado clínico da mulher exija tratamento com bezlotoxumab.

##### Amamentação

Desconhece-se se bezlotoxumab é excretado no leite humano. Como os anticorpos monoclonais podem ser excretados no leite humano, deve ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a não administração de ZINPLAVA, considerando a importância de ZINPLAVA para a mãe.

##### Fertilidade

Não estão disponíveis dados sobre os possíveis efeitos de bezlotoxumab na fertilidade. Não foram efetuados estudos de fertilidade em animais. Não houve ligação do bezlotoxumab aos tecidos reprodutores em estudos de reatividade cruzada com tecidos, nem efeitos relevantes nos órgãos reprodutores masculinos e femininos em estudos de toxicidade de dose repetida em ratinhos (ver secção 5.3).

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os efeitos de bezlotoxumab sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

##### Resumo do perfil de segurança

O perfil de segurança de ZINPLAVA foi avaliado em dois ensaios clínicos de Fase 3 em adultos. As reações adversas mais frequentes após o tratamento com ZINPLAVA (notificadas em  $\geq 4\%$  dos doentes durante as primeiras 4 semanas após perfusão) foram náuseas, diarreia, pirexia e cefaleia. Estas reações adversas foram reportadas numa frequência semelhante em doentes tratados com placebo e em doentes tratados com ZINPLAVA.

##### Lista tabelada de reações adversas

A tabela 1 apresenta reações adversas reportadas num prazo de 4 semanas após a perfusão em doentes tratados com ZINPLAVA e listadas por Classes de Sistemas de Órgãos. A frequência de reações adversas é definida da seguinte forma: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1000$ ); muito raras ( $< 1/10\ 000$ ); desconhecidas (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequências, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de frequência.

**Tabela 1: Reações adversas com ZINPLAVA**

<b>Classes de Sistemas de Órgãos segundo a base de dados MedDRA</b>	<b>Frequência</b>	<b>Reação(ões) Adversa(s)</b>
Doenças do sistema nervoso	Frequente	Cefaleia
Doenças gastrointestinais	Frequente	Náuseas, diarreia
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Frequente	Pirexia
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	Frequente	Reações relacionadas com a perfusão†

† Ver Descrição das reações adversas selecionadas em baixo.

### Descrição das reações adversas selecionadas

#### *Reações adversas graves*

Em estudos clínicos, foram reportadas reações adversas graves que ocorreram num prazo de 12 semanas após a perfusão em 29 % de doentes tratados com ZINPLAVA e em 33 % de doentes a receber placebo.

#### *Reações relacionadas com a perfusão*

Em geral, 10 % dos indivíduos no grupo ZINPLAVA tiveram uma ou mais reações adversas específicas da perfusão no dia da perfusão, ou no dia a seguir, comparados com 8 % do grupo placebo. As reações adversas específicas da perfusão reportadas em  $\geq 0,5$  % dos indivíduos a receber ZINPLAVA e numa frequência maior do que com placebo foram náuseas (3 %), fadiga (1 %), pirexia (1 %), tonturas (1 %), cefaleia (2 %), dispneia (1 %) e hipertensão (1 %). Dos doentes que tiveram uma reação adversa específica da perfusão, a maioria reportou uma reação com uma intensidade máxima de ligeira (78 %) ou moderada (20 %), e a maioria das reações resolveram em 24 horas após o seu início.

#### *Reações adversas imunológicas*

Num ensaio clínico de Fase 1, indivíduos saudáveis receberam duas doses consecutivas de 10 mg/kg de bezlotoxumab com um intervalo de 12 semanas. As reações adversas após a segunda dose não foram significativamente diferentes das observadas após a primeira dose, e são consistentes com as reações adversas observadas nos dois ensaios clínicos de Fase 3 (MODIFY I e MODIFY II; ver secção 5.1) nos quais todos os doentes receberam uma única dose.

### População pediátrica

A segurança de ZINPLAVA foi avaliada num ensaio clínico de Fase 3 (MODIFY III) no qual 107 doentes pediátricos com 1 a < 18 anos de idade (4 doentes com 1 a < 2 anos, 33 doentes com 2 a < 6 anos, 26 doentes com 6 a < 12 anos e 44 doentes com 12 a < 18 anos) receberam uma dose única de 10 mg/kg de ZINPLAVA. O perfil de segurança nos doentes pediátricos foi consistente com o dos adultos.

### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

## 4.9 Sobredosagem

Não há experiência clínica de sobredosagem com ZINPLAVA. Em ensaios clínicos, indivíduos saudáveis receberam até 20 mg/kg, dose que, no geral, foi bem tolerada. Em caso de sobredosagem, os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados para sinais ou sintomas de reações adversas, e deve ser instituído tratamento sintomático apropriado.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Anti-infecciosos de uso sistêmico, anticorpos monoclonais antibacterianos. Código ATC: J06BC03

#### Mecanismo de ação

Bezlotoxumab é um anticorpo monoclonal humano antitoxina que se liga com elevada afinidade à toxina B de *C. difficile* e neutraliza a sua atividade. Bezlotoxumab previne a recorrência de ICD por fornecer imunidade passiva contra a toxina produzida pelo crescimento de esporos de *C. difficile* persistentes ou adquiridos de novo.

#### Efeitos farmacodinâmicos

##### *Microbiologia*

##### *Atividade in vitro e in vivo*

O epítipo da toxina B ao qual bezlotoxumab se liga é mantido, apesar de não ser idêntico, em todas as sequências conhecidas da toxina.

#### Ensaio clínico

A eficácia de ZINPLAVA (bezlotoxumab) foi investigada em dois ensaios de Fase 3 aleatorizados, duplamente cegos, controlados por placebo, multicêntricos (MODIFY I e MODIFY II) onde 810 doentes foram aleatorizados para bezlotoxumab e 803 para placebo. O número de doentes que completaram o estudo e incluídos no Grupo de Análise Completa (GAC) foi de 781 no grupo ZINPLAVA versus 773 no grupo placebo. Todos os doentes receberam concomitantemente terapêutica antibacteriana de referência para ICD. A aleatorização foi estratificada por agente antibacteriano e estado de hospitalização (doente internado vs. doente não internado) aquando da entrada no estudo. Os doentes adultos tinham um diagnóstico confirmado de ICD, definido como diarreia (passagem de 3 ou mais evacuações moles como definido na escala fecal de Bristol como tipos 5 a 7 em 24 horas ou menos) e teste fecal positivo para *C. difficile* toxigénico numa amostra de fezes colhida não mais do que 7 dias antes da entrada no ensaio.

Os doentes receberam um ciclo de 10 a 14 dias de terapêutica antibacteriana oral para a ICD (metronidazol, vancomicina ou fidaxomicina, escolhida pelo investigador). Doentes sob terapêutica com vancomicina oral ou fidaxomicina oral podem também ter sido tratados com metronidazol IV.

Foi administrada uma perfusão única de ZINPLAVA ou placebo antes de terminar a terapêutica antibacteriana e os doentes foram seguidos durante 12 semanas após a perfusão. O dia da perfusão de ZINPLAVA ou placebo foi desde antes do início da terapêutica antibacteriana até 14 dias após o início desta terapêutica, sendo a mediana o dia 3.

As características de base dos 781 doentes a receber ZINPLAVA e 773 a receber placebo foram em geral semelhantes entre os grupos de tratamento. A mediana de idade foi de 65 anos, 85 % eram caucasianos, 57 % do sexo feminino, e 68 % eram doentes internados. Uma proporção semelhante de

doentes estava sob terapêutica com metronidazol oral (48 %) ou vancomicina oral (48 %) e apenas 4 % estavam sob terapêutica com fidaxomicina como tratamento antibacteriano para ICD.

As taxas de recorrência são apresentadas na Tabela 2.

**Tabela 2: Taxa de recorrência de ICD durante 12 Semanas Após a Perfusão (MODIFY I e MODIFY II, Grupo de Análise Completa\*)**

ZINPLAVA com Referência <sup>†</sup> Porcentagem (n/N)	Placebo com Referência <sup>†</sup> Porcentagem (n/N)	Diferença Ajustada (95% IC) <sup>‡</sup>	valor-p
16,5 (129/781)	26,6 (206/773)	-10,0 (-14,0; -6,0)	<0,0001

n = Número de doentes na população em análise que cumpriam os critérios do parâmetro de avaliação  
N = Número de doentes incluídos na população em análise  
\* Grupo de Análise Completa = subgrupo de todos os doentes aleatorizados com exclusão por: (i) não ter recebido a perfusão do medicamento em estudo, (ii) não ter no local um teste fecal positivo para *C. difficile* toxigénico; (iii) não ter recebido a terapêutica de referência definida no protocolo no prazo de 1 dia após perfusão; (iv) não conformidade com as BPC  
<sup>†</sup> Referência = Antibacteriano de Referência (metronidazol ou vancomicina ou fidaxomicina)  
<sup>‡</sup> Valor-p unilateral com base no método de Miettinen e Nurminen estratificado por protocolo (MODIFY I e MODIFY II), antibacteriano de referência (metronidazol vs. vancomicina vs. fidaxomicina) e estado de hospitalização (doente internado vs. doente não internado)

A Tabela 3 apresenta os resultados de uma análise combinada planeada prospetiva das taxas de recorrência de ICD em subgrupos pré-específicos de doentes com risco elevado de recorrência de ICD nos dois ensaios clínicos de Fase 3. Em geral, 51 % tinham  $\geq 65$  anos, 29% tinham  $\geq 75$  anos e 39 % receberam um ou mais agentes antibacterianos sistêmicos durante o período de seguimento de 12 semanas. Do total 28 % tiveram um ou mais episódios de ICD nos seis meses anteriores ao episódio em tratamento (18 % dos doentes tiveram um, 7 % tiveram dois e alguns doentes tiveram 3 ou mais episódios anteriores). Vinte e um (21) por cento dos doentes eram doentes imunocomprometidos e 16 % apresentavam ICD clinicamente grave. Dos 976/1554 (62 %) doentes que tiveram uma cultura de fezes positiva no início para *C. difficile*, foi isolada uma estirpe hipervirulenta (ribotipos 027, 078 ou 244) em 22 % (217 de 976 doentes), das quais a maioria (87 %, 189 de 217 estirpes) eram ribotipo 027.

Estes doentes apresentavam fatores de risco, principalmente mas não exclusivamente associados a um risco mais elevado de recorrência de ICD. Os resultados de eficácia não apontaram para um benefício de ZINPLAVA em doentes sem fatores de risco conhecidos de ICD.

**Tabela 3: Taxa de Recorrência de ICD por Subgrupo de Fator de Risco (MODIFY I e MODIFY II, Grupo de Análise Completa\*)**

Caraterísticas no início do estudo	ZINPLAVA com Referência <sup>†</sup> Porcentagem (n/m)	Placebo com Referência <sup>†</sup> Porcentagem (n/m)	Diferença (95% IC) <sup>‡</sup>
Idade ≥ 65 anos	15,4 (60/390)	31,4 (127/405)	-16,0 (-21,7; -10,2)
História de um ou mais episódios de ICD nos últimos 6 meses	25,0 (54/216)	41,1 (90/219)	-16,1 (-24,7; -7,3)
Compromisso do sistema imunitário <sup>§</sup>	14,6 (26/178)	27,5 (42/153)	-12,8 (-21,7; -4,1)
ICD grave <sup>¶</sup>	10,7 (13/122)	22,4 (28/125)	-11,7 (-21,1; -2,5)
Infeção por estirpe hipervirulenta <sup>#</sup>	21,6 (22/102)	32,2 (37/115)	-10,6 (-22,1; 1,3)
Infeção por ribotipo 027	23,6 (21/89)	34,0 (34/100)	-10,4 (-23,0; 2,6)

n = Número de doentes no subgrupo que cumpriu os critérios do parâmetro de avaliação  
m = Número de doentes no subgrupo  
\* Grupo de Análise Completa = subgrupo de todos os doentes aleatorizados com exclusões por: (i) não ter recebido perfusão do medicamento em estudo, (ii) não ter no local um teste fecal positivo para *C. difficile* toxigénico; (iii) não ter recebido a terapêutica de referência definida no protocolo no prazo de 1 dia após perfusão  
<sup>†</sup> Referência = Antibacteriano de Referência (metronidazol ou vancomicina ou fidaxomicina)  
<sup>‡</sup> Com base no método de Miettinen e Nurminen sem estratificação  
<sup>§</sup> Com base nas condições médicas ou nos medicamentos recebidos que podem resultar em imunossupressão  
<sup>¶</sup> Pontuação Zar ≥ 2  
<sup>#</sup> Estirpe hipervirulenta incluiu os seguintes: ribotipos 027, 078, ou 244

Nos estudos, as taxas de cura clínica do episódio de ICD em questão foram comparáveis entre os braços de tratamento.

### População pediátrica

ZINPLAVA foi avaliado num ensaio aleatorizado, duplamente cego, controlado por placebo, multicêntrico (MODIFY III) em doentes pediátricos com 1 a < 18 anos de idade. Os doentes incluídos tinham um diagnóstico de ICD e receberam terapêutica de referência (vancomicina, metronidazol ou fidaxomicina) para o episódio de ICD de base. Neste ensaio, 143 doentes foram aleatorizados e tratados, dos quais 107 receberam uma perfusão única de ZINPLAVA (10 mg/kg) e 36 receberam uma perfusão de placebo. Destes doentes aleatorizados, 58% tinham 1 a < 12 anos de idade, 52% eram do sexo masculino, 80% eram caucasianos e 7% eram multirraciais. A maioria (94%) dos doentes apresentou um ou mais fatores de risco para recorrência de ICD. Os fatores de risco mais frequentes foram estar imunocomprometidos (72,7%) e terem recebido tratamento com 1 ou mais agentes antibacterianos sistémicos durante o tratamento de ICD ao longo do episódio de base (62,6%).

Os objetivos primários neste estudo foram avaliar a segurança e farmacocinética de bezlotoxumab; a eficácia foi um parâmetro de avaliação descritivo secundário. Para resultados relacionados com farmacocinética, por favor consultar a secção 5.2. Após administração de uma perfusão única de bezlotoxumab ou placebo, a percentagem de doentes na população de intenção de tratar modificada (mITT) com resposta clínica inicial que tiveram recorrência de ICD em 12 semanas e tinham risco elevado de recorrência de ICD foi de 12,1% (11/91) vs. 15,2% (5/33), respetivamente.

### Imunogenicidade

A imunogenicidade de ZINPLAVA foi avaliada utilizando ensaios de eletroquimioluminescência (EQL) no MODIFY I, MODIFY II e MODIFY III.

Após tratamento com ZINPLAVA no MODIFY I e MODIFY II, nenhum dos 710 doentes avaliáveis apresentou teste positivo para anticorpos anti-bezlotoxumab resultantes do tratamento. Apesar de ZINPLAVA estar planeado para administração como dose única, a imunogenicidade de bezlotoxumab



foi avaliada em 29 indivíduos saudáveis após uma segunda administração de 10 mg/kg, 12 semanas após a primeira dose. Não foram detetados anticorpos anti-bezlotoxumab após a segunda dose.

Após tratamento com ZINPLAVA no MODIFY III, 2 dos 100 doentes pediátricos avaliáveis apresentou teste positivo para anticorpos anti-bezlotoxumab; nenhum apresentou anticorpos neutralizantes.

Não existem dados disponíveis sobre a administração repetida de bezlotoxumab em doentes com ICD.

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

### Absorção

Bezlotoxumab é administrado por via IV e por isso fica imediata e completamente biodisponível. Após uma dose única IV de 10 mg/kg de bezlotoxumab, as médias geométricas (% CV) de AUC<sub>(0-∞)</sub>, de C<sub>max</sub> e de C<sub>12 semanas</sub> foram 53 000 µg.h/ml (40,2%), 185 µg/ml (20,7%) e 3,23 µg/ml (120,7%), respetivamente, em doentes com ICD. A exposição de indivíduos saudáveis a bezlotoxumab aumentou de forma proporcional à dose ao longo do intervalo de doses de 0,3 a 20 mg/kg.

### Distribuição

Bezlotoxumab tem distribuição extravascular limitada. O volume médio de distribuição de bezlotoxumab foi de 7,33 l (CV: 16 %).

### Biotransformação

Bezlotoxumab é catabolizado por processos de degradação proteica; o metabolismo não contribui para a sua depuração.

### Eliminação

Bezlotoxumab é eliminado do organismo principalmente por degradação proteica. A depuração média de bezlotoxumab foi 0,317 l/dia (CV: 41 %) e o tempo de semivida terminal (t<sub>1/2</sub>) foi de aproximadamente 19 dias (28 %).

### Populações especiais

Foram avaliados os efeitos de várias covariáveis na farmacocinética de bezlotoxumab numa análise farmacocinética populacional. A depuração de bezlotoxumab aumentou com o aumento do peso corporal; as diferenças de exposição resultantes são adequadamente solucionadas pela administração de uma dose baseada no peso.

Os seguintes fatores não tiveram efeito clinicamente significativo na exposição a bezlotoxumab não sendo necessário ajuste de dose: idade (intervalo de 18 a 100 anos), género, raça, etnia, compromisso renal, compromisso hepático e presença de co-morbilidades.

#### *Compromisso renal*

Avaliou-se o efeito do compromisso renal na farmacocinética de bezlotoxumab em doentes com compromisso renal ligeiro (eTFG 60 a < 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), moderado (eTFG 30 a < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), ou grave (eTFG 15 a < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), ou com doença renal terminal (eTFG < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), comparados com doentes com função renal normal (eTFG ≥ 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Não se encontraram diferenças clinicamente significativas na exposição a bezlotoxumab entre doentes com compromisso renal e doentes com função renal normal.

### Compromisso hepático

Avaliou-se o efeito do compromisso hepático na farmacocinética de bezlotoxumab em doentes com compromisso hepático (definido como cumprindo dois ou mais dos seguintes critérios: [1] albumina  $\leq 3,1$  g/dl; [2] ALT  $\geq 2$  X LSN; [3] bilirrubina total  $\geq 1,3$  X LSN; ou [4] doença hepática ligeira, moderada ou grave como reportado pelo Índice de Co-morbilidade de Charlson), em comparação com doentes com função hepática normal. Não se encontraram diferenças clinicamente significativas na exposição a bezlotoxumab entre doentes com compromisso hepático e doentes com função hepática normal.

### Idosos

Avaliou-se o efeito de idade na farmacocinética de bezlotoxumab em doentes num intervalo de idades de 18 a 100 anos de idade. Não se encontraram diferenças clinicamente significativas na exposição a bezlotoxumab entre doentes com 65 anos ou mais e doentes com menos de 65 anos de idade.

### População pediátrica

A farmacocinética de bezlotoxumab em doentes pediátricos com idade igual ou superior a 1 ano (N=91) aos quais foi administrada uma perfusão intravenosa única de 10 mg/kg de bezlotoxumab é apresentada na Tabela 4. A exposição a bezlotoxumab ( $AUC_{0-inf}$ ) em doentes pediátricos foi semelhante à dos adultos.

**Tabela 4: Resumo da farmacocinética de bezlotoxumab por grupo etário em doentes pediátricos após a administração de uma perfusão única de 10 mg/kg de bezlotoxumab**

Parâmetro farmacocinético	Grupo etário			
	1 a < 4 anos (N=20)	4 a < 7 anos (N=13)	7 a < 12 anos (N=21)	12 a < 18 anos (N=37)
<b>Parâmetro farmacocinético</b>	<b>Média geométrica (%CV)</b>			
$C_{max}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	112 (37,4%)	136 (32,2%)	143 (24,0%)	155 (28,2%)
$AUC_{inf}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ )	44 500 (33,4%)	40 400 (33,7%)	43 600 (38,5%)	56 100 (30,7%) <sup>†</sup>
$C_{12\text{ semanas}}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	2,70 (83,2%) <sup>‡</sup>	1,46 (196,6%)	2,45 (88,7%) <sup>‡</sup>	3,85 (73,0%) <sup>†</sup>
Semi-vida terminal (dias)	18,4 (32,0%)	17,6 (36,6%)	18,2 (35,3%)	21,7 (22,1%) <sup>†</sup>
Depuração (l/dia)	0,070 (33,2%)	0,116 (44,2%)	0,171 (45,0%)	0,240 (33,7%) <sup>†</sup>
Volume de distribuição (l)	1,85 (39,1%)	2,95 (36,8%)	4,51 (27,7%)	7,50 (33,3%) <sup>†</sup>

<sup>†</sup>- N=36; Parâmetros farmacocinéticos exceto  $C_{max}$  não puderam ser determinados num indivíduo devido ao perfil de concentração-tempo incompleto

<sup>‡</sup>- N=19;  $C_{12\text{ semanas}}$  não determinada para 1 ou 2 indivíduos

**Tabela 5: Resumo da farmacocinética de bezlotoxumab por peso corporal em doentes pediátricos após a administração de uma perfusão única de 10 mg/kg de bezlotoxumab**

	Grupo por Peso Corporal				
	<15 kg (N=14)	15 a <20 kg (N=13)	20 a <30 kg (N=17)	30 a <40 kg (N=13)	≥40 kg (N=34)
Parâmetro farmacocinético	Média Geométrica (%CV)				
C <sub>max</sub> (µg/ml)	123 (31,5%)	116 (49,4%)	130 (20,4%)	144 (25,8%)	160 (26,4%)
AUC <sub>inf</sub> (µg*h/ml)	43 400 (35,3%)	44 400 (32,5%)	39 000 (41,1%)	44 800 (25,4%)	58 900 (28,0%) <sup>†</sup>
C <sub>12 semanas</sub> (µg/ml)	2,32 (67,8%) <sup>‡</sup>	2,81 (92,9%)	1,84 (199,5%) <sup>§</sup>	2,49 (80,0%)	3,79 (82,6%) <sup>†</sup>
Semi-vida Terminal (dias)	17,3 (29,7%)	20,3 (26,2%)	17,7 (46,5%)	20,2 (23,4%)	20,9 (24,4%) <sup>†</sup>
Depuração (l/dia)	0,063 (29,5%)	0,093 (32,0%)	0,146 (47,0%)	0,191 (23,8%)	0,250 (35,0%) <sup>†</sup>
Volume de Distribuição (l)	1,57 (31,4%)	2,72 (33,3%)	3,72 (31,2%)	5,56 (21,8%)	7,51 (35,2%) <sup>†</sup>

<sup>†</sup> N=33; Parâmetros farmacocinéticos exceto C<sub>max</sub> não puderam ser determinados num indivíduo devido ao perfil de concentração-tempo incompleto

<sup>‡</sup> N=13; C<sub>12 semanas</sub> não determinada para 1 indivíduo

<sup>§</sup> N=15; C<sub>12 semanas</sub> não determinada para 1 ou 2 indivíduos

Não há relação aparente entre a exposição a bezlotoxumab e o peso corporal segundo a posologia baseada no peso de bezlotoxumab em doentes pediátricos. Tendo por base a análise farmacocinética populacional de bezlotoxumab, os fatores seguintes não tiveram efeito clinicamente significativo na exposição de bezlotoxumab: idade, género, compromisso renal e raça.

### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de toxicidade de dose repetida. A genotoxicidade e o potencial carcinogénico não foram avaliados.

Não foram conduzidos estudos de reprodução animal nem estudos de toxicidade no desenvolvimento com bezlotoxumab. Não se observaram efeitos relevantes nos órgãos reprodutores femininos ou masculinos em ratinhos com base nos estudos de toxicidade de dose repetida e não houve ligação a tecidos reprodutores em estudos de reatividade cruzada dos tecidos.

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1 Lista dos excipientes

Ácido cítrico mono-hidratado (E330)

Ácido dietilenotriaminopentacético

Polissorbato 80 (E433)

Cloreto de sódio

Citrato de sódio di-hidratado (E331)

Água para preparações injetáveis

Hidróxido de sódio (E524) (para ajuste do pH).

## 6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

## 6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis fechado: 3 anos.

Solução para perfusão: a estabilidade química e física em uso foi demonstrada durante 24 horas entre 2 °C e 8 °C ou 16 horas à temperatura ambiente (igual ou inferior a 25 °C). Estas durações incluem o armazenamento da solução para perfusão no saco IV durante o tempo de perfusão. Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, os períodos e condições de conservação antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e não devem ser superiores a 24 horas entre 2 °C e 8 °C ou 16 horas à temperatura ambiente (igual ou inferior a 25 °C).

## 6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2 °C - 8 °C). Não congelar. Manter o frasco para injetáveis na embalagem exterior para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após diluição, ver secção 6.3.

## 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injetáveis de vidro tipo I contendo 40 ml ou 25 ml de solução, com rolha clorobutílica, e cápsula de fecho *flip-off*.

Cada embalagem contém um frasco para injetáveis.

## 6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

### Preparação da solução diluída

- Preparar a solução diluída imediatamente após retirar o(s) frasco(s) para injetáveis do frigorífico, ou o(s) frasco(s) para injetáveis pode(m) ser armazenado(s) à temperatura ambiente protegido(s) da luz até 24 horas antes da preparação da solução diluída.
- Inspeccionar o conteúdo do frasco para injetáveis antes da diluição para verificar se há descoloração ou partículas. ZINPLAVA é um líquido límpido a moderadamente opalescente, incolor a amarelo-pálido. Não usar o frasco para injetáveis em caso de descoloração da solução ou na presença de partículas visíveis.
- Não agitar o frasco para injetáveis.
- Retirar o volume necessário do(s) frasco(s) para injetáveis com base no peso corporal do doente (em kg) e transferir para o saco IV contendo Cloreto de Sódio a 0,9 %, ou Dextrose a 5 %, para preparar a solução diluída com uma concentração final entre 1 a 10 mg/ml. Misturar a solução diluída invertendo suavemente.
- Descartar o(s) frasco(s) para injetáveis e o conteúdo não utilizado.
- Se a solução diluída for conservada no frigorífico, o saco IV deve atingir a temperatura ambiente antes de utilizar.
- Não congelar a solução diluída.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

**7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 18 de janeiro de 2017  
Data da última renovação: 1 de setembro de 2021

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

**A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

Lonza Biologics Inc.  
101 International Drive  
Portsmouth  
New Hampshire  
03801  
Estados Unidos

Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

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

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

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

**B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

• **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

**D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

• **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-

risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).



**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

ZINPLAVA 25 mg/ml concentrado para solução para perfusão  
bezlotoxumab

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada frasco para injetáveis de 40 ml contém 1000 mg de bezlotoxumab.  
Cada ml contém 25 mg de bezlotoxumab.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Excipientes: Ácido cítrico mono-hidratado, ácido dietilenotriaminopentacético, polissorbatos 80, cloreto de sódio, citrato de sódio di-hidratado, água para preparações injetáveis, hidróxido de sódio.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Concentrado para solução para perfusão  
1 frasco para injetáveis  
1000 mg/40 ml

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via intravenosa após diluição  
Frasco para injetáveis para utilização única

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**Conservar no frigorífico. Não congelar.** Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/16/1156/001

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO  
RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

ZINPLAVA 25 mg/ml concentrado para solução para perfusão  
bezlotoxumab

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada frasco para injetáveis contém 1000 mg de bezlotoxumab.  
Cada ml contém 25 mg de bezlotoxumab.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Excipientes: Ácido cítrico mono-hidratado, ácido dietilenotriaminopentacético, polissorbato 80, cloreto de sódio, citrato de sódio di-hidratado, água para preparações injetáveis, hidróxido de sódio.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Concentrado para solução para perfusão  
1 frasco para injetáveis  
1000 mg/40 ml

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via intravenosa após diluição  
Frasco para injetáveis para utilização única

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**Conservar no frigorífico. Não congelar.** Manter o frasco para injetáveis na embalagem exterior para proteger da luz.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

MSD

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/16/1156/001

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

ZINPLAVA 25 mg/ml concentrado para solução para perfusão  
bezlotoxumab

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada frasco para injetáveis de 25 ml contém 625 mg de bezlotoxumab.  
Cada ml contém 25 mg de bezlotoxumab.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Excipientes: Ácido cítrico mono-hidratado, ácido dietilenotriaminopentacético, polissorbatos 80, cloreto de sódio, citrato de sódio di-hidratado, água para preparações injetáveis, hidróxido de sódio.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Concentrado para solução para perfusão  
1 frasco para injetáveis  
625 mg/25 ml

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via intravenosa após diluição  
Frasco para injetáveis para utilização única

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**Conservar no frigorífico. Não congelar.** Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/16/1156/002

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN



**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO  
RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

ZINPLAVA 25 mg/ml concentrado para solução para perfusão  
bezlotoxumab

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada frasco para injetáveis contém 625 mg de bezlotoxumab.  
Cada ml contém 25 mg de bezlotoxumab.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Excipientes: Ácido cítrico mono-hidratado, ácido dietilenotriaminopentacético, polissorbato 80, cloreto de sódio, citrato de sódio di-hidratado, água para preparações injetáveis, hidróxido de sódio.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Concentrado para solução para perfusão  
1 frasco para injetáveis  
625 mg/25 ml

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via intravenosa após diluição  
Frasco para injetáveis para utilização única

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**Conservar no frigorífico. Não congelar.** Manter o frasco para injetáveis na embalagem exterior para proteger da luz.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

MSD

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/16/1156/002

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o doente

### ZINPLAVA 25 mg/ml concentrado para solução para perfusão bezlotoxumab

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto:**

1. O que é ZINPLAVA e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar ZINPLAVA
3. Como utilizar ZINPLAVA
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar ZINPLAVA
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é ZINPLAVA e para que é utilizado**

ZINPLAVA contém a substância ativa bezlotoxumab.

ZINPLAVA é um medicamento administrado juntamente com um antibiótico para prevenção da reincidência da infeção por *Clostridioides difficile* (ICD) em adultos e crianças com idade igual ou superior a 1 ano, com elevado risco de reincidência de ICD.

#### **Como funciona ZINPLAVA**

- Quando há uma ICD, é frequentemente administrado um antibiótico ao doente para tratar a infeção, mas a ICD pode voltar algumas semanas ou meses depois.
- A bactéria responsável pela ICD produz uma toxina que pode inflamar e danificar o cólon, causando dor de estômago e diarreia grave. ZINPLAVA atua por ligação à toxina bloqueando-a, prevenindo assim a reincidência dos sintomas da ICD.

#### **2. O que precisa de saber antes de utilizar ZINPLAVA**

Fale com o seu médico antes de utilizar ZINPLAVA.

#### **Não utilize ZINPLAVA se:**

- tem alergia ao bezlotoxumab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

#### **Advertências e precauções**

ZINPLAVA não é um tratamento para a ICD. ZINPLAVA não tem efeito na ICD atual.

ZINPLAVA é administrado com a terapêutica antibiótica que está a tomar para a ICD.

#### **Crianças**

ZINPLAVA não deve ser utilizado em crianças com menos de 1 ano de idade.

#### **Outros medicamentos e ZINPLAVA**

Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

### **Gravidez e amamentação**

- Se está grávida ou a tentar engravidar, informe o seu médico.
- Não se sabe se ZINPLAVA será prejudicial ao seu bebé enquanto está grávida.
- Se está a amamentar ou planeia amamentar, consulte o seu médico antecipadamente.
- Não se sabe se ZINPLAVA passa para o leite materno e se passa para o seu bebé.
- Você e o seu médico devem decidir conjuntamente se vai utilizar ZINPLAVA.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

ZINPLAVA não tem ou tem poucos efeitos na capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

### **ZINPLAVA contém sódio**

Este medicamento contém até 182,8 mg de sódio (principal componente de sal de cozinha/sal de mesa) em cada frasco para injetáveis. Isto é equivalente a 9,1% da ingestão diária máxima de sódio recomendada para um adulto.

## **3. Como utilizar ZINPLAVA**

- Ser-lhe-á administrado ZINPLAVA por perfusão numa veia
- Ser-lhe-á administrado ZINPLAVA em dose única e demorará cerca de 1 hora. A sua dose será calculada com base no seu peso corporal.
- Deve continuar a tomar o antibiótico para a ICD conforme indicado pelo seu médico.

### **Se faltar a uma consulta para administração de ZINPLAVA**

- Fale imediatamente com o seu médico ou outro profissional de saúde para remarcar a consulta.
- É muito importante não falhar a dose deste medicamento.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico.

## **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Foram comunicados os seguintes efeitos indesejáveis em ensaios clínicos:

### **Frequentes** (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- diarreia
- tonturas
- sensação de enjojo (náuseas)
- febre
- dor de cabeça
- tensão arterial elevada
- falta de ar
- cansaço

Fale com o seu médico ou profissional de saúde se tiver qualquer um dos efeitos indesejáveis mencionados acima.

### **Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## 5. Como conservar ZINPLAVA

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo do frasco para injetáveis, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico entre 2 °C a 8 °C. Não congelar. Manter o frasco para injetáveis na embalagem exterior para proteger da luz.

A solução diluída de ZINPLAVA pode ser conservada até 16 horas à temperatura ambiente ou até 24 horas no frigorífico a 2 °C - 8 °C. Se conservada no frigorífico, o saco IV deve atingir a temperatura ambiente antes da utilização.

Não guardar qualquer remanescente da solução para perfusão para reutilização. Qualquer parte do medicamento não utilizada ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## 6. Conteúdo da embalagem e outras informações

### Qual a composição de ZINPLAVA

- A substância ativa é o bezlotoxumab. Cada ml de concentrado contém 25 mg de bezlotoxumab. Um frasco para injetáveis de 40 ml contém 1000 mg de bezlotoxumab. Um frasco para injetáveis de 25 ml contém 625 mg de bezlotoxumab.
- Os outros excipientes são ácido cítrico mono-hidratado (E330), ácido dietilenotriaminopentacético, polissorbato 80 (E433), cloreto de sódio, citrato de sódio di-hidratado (E331), água para preparações injetáveis e hidróxido de sódio (E524) (para ajuste do pH).

### Qual o aspeto de ZINPLAVA e conteúdo da embalagem

O concentrado para solução para perfusão é um líquido límpido a moderadamente opalescente, incolor a amarelo-pálido.

Está disponível em embalagens contendo um frasco para injetáveis de vidro.

### Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

### Fabricante

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

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Ireland**

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

**Slovenija**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

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

**Latvija**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Este folheto foi revisto pela última vez em {MM/AAAA}.**

**Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

---

**A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:****Preparação da solução diluída**

- Preparar a solução diluída imediatamente após retirar o(s) frasco(s) para injetáveis do frigorífico, ou o(s) frasco(s) para injetáveis pode(m) ser armazenado(s) à temperatura ambiente protegido(s) da luz até 24 horas antes da preparação da solução diluída.
- Inspeccionar o conteúdo do frasco para injetáveis antes da diluição para verificar se há descoloração ou partículas. ZINPLAVA é um líquido límpido a moderadamente opalescente, incolor a amarelo-pálido. Não usar o frasco para injetáveis em caso de descoloração da solução ou na presença de partículas visíveis.
- Não agitar o frasco para injetáveis.
- Retirar o volume necessário do(s) frasco(s) para injetáveis com base no peso corporal do doente (em kg) e transferir para o saco IV contendo Cloreto de Sódio a 0,9 %, ou Dextrose a 5 %, para preparar a solução diluída com uma concentração final entre 1 a 10 mg/ml. Misturar a solução diluída invertendo suavemente.
- Descartar o(s) frasco(s) para injetáveis e o conteúdo não utilizado.
- Se a solução diluída for conservada no frigorífico, o saco IV deve atingir a temperatura ambiente antes de utilizar.
- Não congelar a solução diluída.



#### Modo de administração

- Administrar a solução diluída por perfusão intravenosa durante 60 minutos usando um filtro, em linha ou adicionado, de 0,2 a 5  $\mu\text{m}$ , estéril, não-pirogénico, com baixa ligação às proteínas. ZINPLAVA não deve ser administrado como injeção intravenosa ou bólus.
- A solução diluída pode ser administrada em perfusão numa linha central ou por cateter periférico.
- ZINPLAVA não pode ser administrado concomitantemente com outros medicamentos na mesma linha de perfusão.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.