

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ZINPLAVA 25 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml de concentrat conține bezlotoxumab 25 mg.

Un flacon de 40 ml conține bezlotoxumab 1 000 mg.

Un flacon de 25 ml conține bezlotoxumab 625 mg.

Bezlotoxumab este un anticorp monoclonal uman produs în celule ovariene de hamster chinezesc prin tehnologia ADN-ului recombinant. Acesta se leagă de toxina B exprimată de *C. difficile*.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare ml de concentrat conține sodiu 0,2 mmoli, echivalent cu sodiu 4,57 mg.

Aceasta corespunde la 182,8 mg de sodiu per flacon (pentru flaconul de 40 ml) sau 114,3 mg de sodiu per flacon (pentru flaconul de 25 ml).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Lichid incolor până la galben deschis, limpede până la moderat opalescent.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

ZINPLAVA este indicat pentru prevenirea recurenței infecției cu *Clostridioides difficile* (ICD) la adulți și copii și adolescenți cu vârsta de 1 an și peste cu risc crescut de recurență a ICD (vezi pct. 4.2, 4.4 și 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

ZINPLAVA trebuie administrat în timpul ciclului de tratament antibacterian pentru ICD (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Adulți și copii și adolescenți cu vârsta de 1 an și peste

ZINPLAVA trebuie administrat sub forma unei perfuzii intravenoase în doză unică de 10 mg/kg (vezi mai jos și pct. 6.6).

Experiența privind administrarea ZINPLAVA la pacienți este limitată la un singur episod ICD și o singură administrare (vezi pct. 4.4).

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârsta ≥ 65 ani (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Nu este relevantă utilizarea bezlotoxumab la copii cu vârsta sub 1 an pentru indicația de prevenire a ICD.

Mod de administrare

- Soluția perfuzabilă diluată se administrează intravenos pe durata a 60 minute, utilizând un filtru steril, apirogen, cu afinitate redusă pentru proteine și pori cu dimensiuni de 0,2 micrometri până la 5 micrometri, încorporat sau aplicat liniei intravenoase. ZINPLAVA nu trebuie administrat prin injectare intravenoasă rapidă sau în bolus.
- Soluția diluată poate fi perfuzată prin intermediul unei linii centrale sau a unui cateter periferic.
- ZINPLAVA nu trebuie administrat concomitent cu alte medicamente prin aceeași linie de perfuzie.

Pentru instrucțiuni privind diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

ZINPLAVA nu este un tratament pentru ICD și nu are niciun efect asupra episodului de ICD curent. ZINPLAVA trebuie administrat în timpul ciclului de tratament antibacterian pentru ICD. Nu există date referitoare la eficacitatea ZINPLAVA dacă este administrat după primele 10-14 zile de tratament antibacterian pentru ICD.

ZINPLAVA nu trebuie administrat prin injectare intravenoasă rapidă sau în bolus.

Nu există experiență privind administrarea repetată de ZINPLAVA la pacienți cu ICD. În cadrul studiilor clinice, pacienților cu ICD li s-a administrat doar o singură doză de ZINPLAVA (vezi pct. 5.1).

Sodiu

Acest medicament conține până la 182,8 mg sodiu pe flacon echivalent cu 9,1 % din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii dedicate privind interacțiunile cu alte medicamente. De obicei, anticorpilor monoclonali terapeutici nu au un potențial semnificativ de interacțiune medicamentoasă, deoarece aceștia nu afectează în mod direct enzimele citocromului P450 și nu sunt substraturi ale transportorilor hepatici sau renali.

Nu se anticipează interacțiuni medicamentoase mediate de bezlotoxumab, deoarece ținta bezlotoxumab este o toxină exogenă.

Tratamentul antibacterian oral standard de îngrijire pentru ICD a fost administrat concomitent cu ZINPLAVA.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea bezlotoxumab la femeile gravide sunt limitate. Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). ZINPLAVA nu trebuie utilizat în timpul sarcinii cu excepția cazului în care starea clinică a femeii impune tratamentul cu bezlotoxumab.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă bezlotoxumab se excretă în laptele uman. Deoarece este posibil ca anticorpul monoclonal să se excrete în laptele uman, trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a nu administra ZINPLAVA, având în vedere importanța tratamentului cu ZINPLAVA pentru mamă.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date clinice privind posibilele efecte ale bezlotoxumab asupra fertilității. Nu s-au efectuat studii privind fertilitatea la animale. În studiile de reactivitate tisulară încrucișată nu s-a observat legarea bezlotoxumab de țesuturile aparatului reproducător, iar în studiile privind toxicitatea după doze repetate efectuate la șoarece nu au existat efecte notabile la nivelul organelor reproducătoare la oricare dintre sexe (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Bezlotoxumab nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Profilul de siguranță al ZINPLAVA a fost evaluat în cadrul a două studii clinice de fază 3 la adulți. Cele mai frecvente reacții adverse după tratamentul cu ZINPLAVA (raportate la $\geq 4\%$ dintre pacienți pe durata primelor 4 săptămâni de la administrarea în perfuzie) au fost greața, diareea, febra și cefaleea. Aceste reacții adverse au fost raportate cu frecvență similară la pacienții tratați cu placebo, comparativ cu cei tratați cu ZINPLAVA.

Prezentarea sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Tabelul 1 prezintă reacțiile adverse raportate în interval de 4 săptămâni de la administrarea în perfuzie la pacienții tratați cu ZINPLAVA, enumerate în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe. Frecvența reacțiilor adverse este definită după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$); foarte rare ($< 1/10\ 000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei categorii de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a frecvenței.

Tabelul 1: Reacții adverse asociate tratamentului cu ZINPLAVA

Clasificare MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă/Reacții adverse
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Cefalee
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente	Greață, diaree
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente	Febră
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	Frecvente	Reacții asociate administrării în perfuzie†

† Vezi „Descrierea reacțiilor adverse selectate” mai jos.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Reacții adverse grave

În studiile clinice, reacțiile adverse grave care au survenit în interval de 12 săptămâni după administrarea în perfuzie au fost raportate la 29% dintre pacienții tratați cu ZINPLAVA și la 33% dintre cei cărora li s-a administrat placebo.

Reacții asociate administrării în perfuzie

Per total, 10% dintre subiecții din grupul de tratament cu ZINPLAVA au prezentat una sau mai multe reacții adverse specifice administrării în perfuzie în ziua administrării acesteia sau în ziua următoare comparativ cu 8% în grupul placebo. Reacțiile adverse specifice administrării în perfuzie raportate la $\geq 0,5\%$ dintre subiecții cărora li s-a administrat ZINPLAVA și cu o frecvență mai mare comparativ cu placebo au fost greață (3%), fatigabilitate (1%), febră (1%), amețeli (1%), cefalee (2%), dispnee (1%) și hipertensiune arterială (1%). Dintre pacienții care au prezentat o reacție adversă specifică administrării în perfuzie, majoritatea au raportat o reacție ușoară (78%) sau moderată (20%) ca nivel maxim de intensitate, iar majoritatea reacțiilor s-au remis în interval de 24 ore după debut.

Reacții adverse mediate imun

Într-un studiu clinic de fază 1, subiecților sănătoși li s-au administrat două doze consecutive de bezlotoxumab de 10 mg/kg, la distanță de 12 săptămâni. Reacțiile adverse după administrarea celei de-a doua doze nu au fost semnificativ diferite față de cele observate după prima doză și sunt concordante cu reacțiile adverse observate în cele două studii clinice de fază 3 (MODIFY I și MODIFY II; vezi pct 5.1), în cadrul cărora tuturor pacienților li s-a administrat o doză unică.

Copii și adolescenți

Siguranța ZINPLAVA a fost evaluată într-un studiu clinic de fază 3 (MODIFY III), în cadrul căruia, la 107 copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 1 până la < 18 ani (4 pacienți cu vârsta cuprinsă între 1 < 2 ani, 33 pacienți cu vârsta cuprinsă între 2 și < 6 ani, 26 pacienți cu vârsta cuprinsă între 6 și < 12 ani și 44 pacienți cu vârsta cuprinsă între 12 și < 18 ani) s-a administrat o doză unică de 10 mg/kg ZINPLAVA. Profilul de siguranță la copii și adolescenți a fost în concordanță cu cel înregistrat la adulți.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu există experiență clinică în ceea ce privește supradozajul cu ZINPLAVA. În studiile clinice, subiecților sănătoși li s-a administrat până la 20 mg/kg, doză care a fost în general bine tolerată. În cazul unui supradozaj, pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru semne sau simptome de reacții adverse și trebuie inițiat tratament simptomatic adecvat.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antiinfecțioase de uz sistemic, anticorpi monoclonali antibacterieni.
Codul ATC: J06BC03

Mecanism de acțiune

Bezlotoxumab este un anticorp monoclonal uman antitoxină care se leagă cu afinitate mare de toxina B exprimată de *C. difficile* și îi neutralizează activitatea. Bezlotoxumab previne recurența ICD prin inducerea imunității pasive împotriva toxinei produse de proliferarea sporilor persistenți sau nou apăruiți de *C. difficile*.

Efecte farmacodinamice

Date microbiologice

Activitatea in vitro și in vivo

Epitopul toxinei B de care se leagă bezlotoxumab se conservă, deși nu este identic, pentru toate tipurile cunoscute de secvențe de toxine.

Studii clinice

Eficacitatea ZINPLAVA (bezlotoxumab) a fost investigată în două studii clinice de fază 3, randomizate, dublu-orb, placebo-controlate, multicentrice (MODIFY I și MODIFY II) în cadrul cărora 810 pacienți au fost randomizați pentru a li se administra bezlotoxumab și 803 pentru a li se administra placebo. Numărul de pacienți care au finalizat studiile și care au fost incluși în setul pentru analiza completă (SAC) a fost de 781 în grupul tratat cu ZINPLAVA, comparativ cu 773 în grupul tratat cu placebo. Toți pacienții au fost tratați concomitent cu tratament antibacterian standard de îngrijire pentru ICD. Randomizarea a fost stratificată în funcție de medicamentul antibacterian și de statusul spitalizării (pacienți internați față de pacienți în ambulatoriu) la momentul includerii în studiu. Pacienții adulți au avut diagnostic confirmat de ICD, definită ca diaree (eliminarea a ≥ 3 scaune moi definite ca tipuri de la 5 la 7 în cadrul scalei Bristol de evaluare a consistenței scaunului în interval de maximum 24 ore) și coprocultură pozitivă pentru prezența *C. difficile* toxigen dintr-o probă de materii fecale colectată cu maximum 7 zile înainte de includerea în studiu.

Pacienților li s-a administrat tratament antibacterian oral pentru ICD (metronidazol, vancomicină sau fidaxomicină, ales de investigator) pe o durată de 10-14 zile. Este posibil ca pacienților cărora li s-a administrat tratament oral cu vancomicină sau cu fidaxomicină să li se fi administrat și metronidazol intravenos.

A fost administrată o singură perfuzie cu ZINPLAVA sau placebo înainte de încheierea tratamentului antibacterian, iar pacienții au fost urmăriți timp de 12 săptămâni după administrarea perfuziei. Ziua administrării perfuziei de ZINPLAVA sau placebo a variat de la înainte de inițierea tratamentului antibacterian, până la ziua 14 a tratamentului, mediana fiind ziua 3 a tratamentului.

Caracteristicile inițiale ale celor 781 pacienți cărora li s-a administrat ZINPLAVA și ale celor 773 pacienți cărora li s-a administrat placebo au fost în general similare între grupurile de tratament.

Vârsta mediană a fost de 65 ani, 85% au fost de rasă caucaziană, 57% au fost femei și 68% au fost pacienți internați. Unei proporții similare de pacienți i s-a administrat tratament oral cu metronidazol (48%) sau cu vancomicină (48%) și doar la 4% s-a administrat fidaxomicină ca tratament antibacterian pentru ICD.

Incidența recurenței ICD este prezentată în Tabelul 2.

Tabelul 2: Incidența recurenței ICD pe durata a 12 săptămâni după administrarea perfuziei (studiile MODIFY I și MODIFY II, Setul pentru analiza completă*)

ZINPLAVA și tratamentul standard de îngrijire [†] % (n/N)	Placebo și tratamentul standard de îngrijire [†] % (n/N)	Diferența ajustată (ÎI 95%) [‡]	Valoarea p
16,5 (129/781)	26,6 (206/773)	-10,0 (-14,0; -6,0)	<0,0001

n = Număr de pacienți din populația analizată care au întrunit criteriile obiectivului
N = Număr de pacienți incluși în populația analizată
* Setul pentru analiza completă = un subset alcătuit din toți pacienții randomizați, cu următoarele criterii de excludere: (i) nu li s-a administrat perfuzie în cadrul tratamentului de studiu, (ii) nu au avut rezultat pozitiv la coprocultura efectuată local pentru depistarea *C. difficile* toxigene; (iii) nu li s-a administrat tratamentul standard de îngrijire definit în protocol la distanță de 1 zi de administrarea perfuziei; (iv) nerespectarea Bunelor Practici Clinice
[†] Tratamentul standard de îngrijire: standard de îngrijire antibacterian (metronidazol sau vancomicină sau fidaxomicină)
[‡] Valoarea p unidirecțională bazată pe metoda Miettinen-Nurminen stratificată în funcție de protocol (studiile MODIFY I și MODIFY II), de standardul de îngrijire antibacterian utilizat (metronidazol față de vancomicină față de fidaxomicină) și statusul spitalizării (pacienți internați față de pacienți în ambulatoriu)

Tabelul 3 prezintă rezultatele unei analize combinate, planificată prospectiv, a incidenței recurenței ICD în cadrul subgrupurilor prespecificate de pacienți cu risc crescut de recurență a ICD în cadrul celor două studii clinice de fază 3. În total, 51% au avut vârsta ≥ 65 ani, 29% au avut vârsta ≥ 75 ani și la 39% s-au administrat unul sau mai multe medicamente antibacteriene sistemice pe parcursul perioadei de monitorizare de 12 săptămâni. Din total, 28% au avut unul sau mai multe episoade de ICD pe parcursul celor șase luni dinaintea episodului aflat sub tratament (18% dintre pacienți au avut un episod, 7% au avut două episoade și mai puțini pacienți au avut 3 sau mai multe episoade anterioare). Douăzeci și unu (21) la sută dintre pacienți au avut status imunocompromis și 16% au prezentat ICD severă din punct de vedere clinic. Dintre cei 976/1554 pacienți (62%) care au avut la momentul inițial rezultat pozitiv pentru *C. difficile* în coprocultură, la 22% (217 din 976 pacienți) a fost izolată o tulpină cu nivel înalt de virulență (ribotipurile 027, 078 sau 244), majoritatea (87%, 189 din 217 tulpini) fiind reprezentată de ribotipul 027.

Acești pacienți au prezentat factori de risc asociați în principal, dar nu exclusiv, cu risc crescut de recurență a ICD. Rezultatele de eficacitate nu au indicat existența unui beneficiu al administrării ZINPLAVA la pacienții fără factori de risc cunoscuți pentru ICD.

Tabelul 3: Incidența recurenței ICD în funcție de subgrupurile de factori de risc (studiile MODIFY I și MODIFY II, Setul pentru analiza completă*)

Caracteristică la includerea în studiu	ZINPLAVA și tratamentul standard de îngrijire [†] % (n/m)	Placebo și tratamentul standard de îngrijire [†] % (n/m)	Diferența (Î 95%) [‡]
Vârsta ≥ 65 ani	15,4 (60/390)	31,4 (127/405)	-16,0 (-21,7; -10,2)
Unul sau mai multe episoade de ICD survenite în ultimele 6 luni	25,0 (54/216)	41,1 (90/219)	-16,1 (-24,7; -7,3)
Imunocompromis [§]	14,6 (26/178)	27,5 (42/153)	-12,8 (-21,7; -4,1)
ICD severă [¶]	10,7 (13/122)	22,4 (28/125)	-11,7 (-21,1; -2,5)
Infecție cu o tulpină cu un nivel înalt de virulență [#]	21,6 (22/102)	32,2 (37/115)	-10,6 (-22,1; 1,3)
Infecție cu ribotipul 027	23,6 (21/89)	34,0 (34/100)	-10,4 (-23,0; 2,6)

n = Număr de pacienți din cadrul subgrupului care au întrunit criteriile obiectivului
m = Număr de pacienți din cadrul subgrupului
* Setul pentru analiza completă = un subset alcătuit din toți pacienții randomizați, cu următoarele criterii de excludere: (i) nu li s-a administrat perfuzie în cadrul tratamentului de studiu; (ii) nu au avut rezultat pozitiv la coprocultura efectuată local pentru depistarea *C. difficile* toxigene; (iii) nu li s-a administrat tratamentul standard de îngrijire definit în protocol la distanță de 1 zi de administrarea perfuziei
[†] Tratamentul standard de îngrijire: standard de îngrijire antibacterian (metronidazol sau vancomicină sau fidaxomicină)
[‡] Pe baza metodei Miettinen-Nurminen nestratificate
[§] Pe baza afecțiunilor medicale sau a medicamentelor administrate care ar putea duce la imunosupresie
[¶] Scor Zar ≥ 2
[#] Tulpina cu nivel înalt de virulență a inclus următoarele: ribotipurile 027, 078 sau 244

În cadrul acestor studii, ratele de vindecare clinică a episodului de ICD curent au fost comparabile între brațele de tratament.

Copii și adolescenți

ZINPLAVA a fost evaluat la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 1 și < 18 ani, în cadrul unui studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo (MODIFY III). Pacienții înrolați au avut diagnostic de ICD și li s-a administrat tratamentul standard de îngrijire antibacterian (vancomicină, metronidazol sau fidaxomicină) pentru episodul inițial de ICD. În cadrul acestui studiu au fost randomizați și tratați 143 pacienți, dintre care, la 107 pacienți s-a administrat o singură perfuzie de ZINPLAVA (10 mg/kg) și la 36 pacienți s-a administrat o perfuzie placebo. Dintre acești pacienți randomizați, 58% au avut vârsta cuprinsă între 1 și < 12 ani, 52% au fost bărbați, 80% au fost de rasă caucaziană și 7% au fost multirasiali. Majoritatea (94%) dintre pacienți a prezentat unul sau mai mulți factori de risc pentru incidența recurenței ICD. Factorii de risc cei mai frecvenți au fost statusul imunocompromis (72,7%) și administrarea tratamentului cu unul sau mai mulți agenți antibacterieni sistemici în timpul tratamentului pentru ICD în timpul episodului inițial (62,6%).

Criteriile primare ale acestui studiu au fost evaluarea siguranței și farmacocineticii bezlotoxumab; eficacitatea a fost un criteriu final descriptiv secundar. Pentru rezultatele privind farmacocinetica, vă rugăm să consultați pct. 5.2. După administrarea unei singure perfuzii de bezlotoxumab sau placebo, procentul de pacienți din populația mITT cu răspuns clinic inițial care a avut recurență ICD în interval de 12 săptămâni și care prezentau un risc crescut de incidență a recurenței ICD a fost de 12,1% (11/91), respectiv 15,2% (5/33).

Imunogenitate

În studiile MODIFY I, MODIFY II și MODIFY III, imunogenitatea ZINPLAVA a fost evaluată utilizând testul prin electrochemiluminiscență (ECLIA).

După tratamentul cu ZINPLAVA în studiile MODIFY I și MODIFY II, niciunul dintre cei 710 pacienți evaluabili nu au avut rezultate pozitive la testul pentru depistarea anticorpilor

anti-bezlotoxumab asociați tratamentului. Cu toate că ZINPLAVA este destinat administrării în doză unică, a fost evaluată imunogenitatea bezlotoxumab după o a doua administrare de 10 mg/kg, la distanță de 12 săptămâni după prima doză, la 29 subiecți sănătoși. Nu s-au detectat anticorpi anti-bezlotoxumab după administrarea celei de-a doua doze.

După tratamentul cu ZINPLAVA în studiul MODIFY III, 2 din cei 100 copii și adolescenți evaluabili au avut rezultate pozitive la testul pentru depistarea anticorpilor anti-bezlotoxumab; niciunul nu a avut anticorpi neutralizanți.

Nu există date privind administrarea repetată de bezlotoxumab la pacienții cu ICD.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Bezlotoxumab se administrează pe cale intravenoasă și de aceea biodisponibilitatea sa este imediată și completă. După administrarea unei doze intravenoase unice de 10 mg/kg bezlotoxumab, valorile medii geometrice (%CV) ale $ASC_{(0-\infty)}$, C_{max} și C_{12} săptămâni au fost de 53000 $\mu\text{g}\cdot\text{oră}/\text{ml}$ (40,2%) și respectiv de 185 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (20,7%), și 3,23 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (120,7%) la pacienții cu ICD. Expunerea la bezlotoxumab la subiecții sănătoși a crescut în manieră aproximativ proporțională cu doza pentru intervalul de doze cuprins între 0,3 și 20 mg/kg.

Distribuție

Bezlotoxumab are distribuție extravasculară limitată. Volumul mediu de distribuție al bezlotoxumab a fost de 7,33 l (CV: 16%).

Metabolizare

Bezlotoxumab este catabolizat prin procese de degradare proteică; metabolizarea nu are niciun rol la eliminarea acestuia.

Eliminare

Bezlotoxumab este eliminat din organism în principal prin degradare proteică. Valoarea medie a eliminării bezlotoxumab a fost de 0,317 l/zi (CV: 41%), iar timpul terminal de înjumătățire plasmatică ($t_{1/2}$) a fost de aproximativ 19 zile (28%).

Grupe speciale de pacienți

Efectele unor covariabile diferite asupra profilului farmacocinetic al bezlotoxumab au fost evaluate într-o analiză de farmacocinetică populațională. Clearance-ul bezlotoxumab a crescut odată cu creșterea greutatei corporale; diferențele de expunere rezultate sunt abordate în manieră adecvată prin administrarea unei doze stabilite în funcție de greutatea corporală.

Următorii factori nu au avut niciun efect semnificativ din punct de vedere clinic asupra expunerii la bezlotoxumab și nu impun ajustarea dozei: vârstă (interval 18 - 100 ani), sex, rasă, apartenență etnică, insuficiență renală, insuficiență hepatică și prezența co-morbidităților.

Insuficiență renală

Efectul insuficienței renale asupra profilului farmacocinetic al bezlotoxumab a fost evaluat la pacienți cu insuficiență renală ușoară (RFGe între 60 și < 90 ml/minut/1,73 m²), moderată (RFGe între 30 și < 60 ml/minut/1,73 m²) sau severă (RFGe între 15 și < 30 ml/minut/1,73 m²) sau cu boală renală în stadiu terminal (RFGe < 15 ml/minut/1,73 m²), comparativ cu pacienții care au prezentat funcție renală normală (RFGe \geq 90 ml/minut/1,73 m²). Nu s-au identificat diferențe semnificative clinic în

cea ce privește expunerea la bezlotoxumab între pacienții cu insuficiență renală și cei cu funcție renală normală.

Insuficiență hepatică

Efectul insuficienței hepatice asupra profilului farmacocinetic al bezlotoxumab a fost evaluat la pacienți cu insuficiență hepatică (definită ca prezența a două sau mai multe dintre următoarele: [1] valoarea albuminei $\leq 3,1$ g/dl; [2] ALT ≥ 2 X LSVN; [3] valoarea bilirubinei totale $\geq 1,3$ X LSVN sau [4] hepatopatie ușoară, moderată sau severă raportată conform Indicelui Charlson de evaluare a co-morbidităților), comparativ cu pacienții cu funcție hepatică normală. Nu s-au identificat diferențe semnificative clinic în ceea ce privește expunerea la bezlotoxumab între pacienții cu insuficiență hepatică și cei cu funcție hepatică normală.

Pacienți vârstnici

Efectul vârstei asupra profilului farmacocinetic al bezlotoxumab a fost evaluat la pacienți cu vârsta cuprinsă între 18 și 100 ani. Nu s-au identificat diferențe semnificative clinic în ceea ce privește expunerea la bezlotoxumab între pacienții vârstnici cu vârsta ≥ 65 ani și pacienții cu vârsta < 65 ani.

Copii și adolescenți

Profilul farmacocinetic al bezlotoxumab la copii și adolescenți cu vârsta de 1 an și peste (N=91) cărora li s-a administrat o singură perfuzie intravenoasă de 10 mg/kg bezlotoxumab este prezentat în Tabelul 4. Expunerea la bezlotoxumab (ASC_{0-inf}) la copii și adolescenți a fost similară cu cea la adulți.

Tabelul 4: Rezumatul profilului farmacocinetic al bezlotoxumab după administrarea unei singure perfuzii de 10 mg/kg bezlotoxumab la copii și adolescenți în funcție de grupa de vârstă

	Grupa de vârstă			
	1 până la < 4 ani (N=20)	4 până la < 7 ani (N=13)	7 până la < 12 ani (N=21)	12 până la < 18 ani (N=37)
Parametrii farmacocinetici	Media geometrică (%CV)			
C _{max} (μg/ml)	112 (37,4%)	136 (32,2%)	143 (24,0%)	155 (28,2%)
ASC _{inf} (μg*oră/ml)	44 500 (33,4%)	40 400 (33,7%)	43 600 (38,5%)	56 100 (30,7%) [†]
C _{12 săptămâni} (μg/ml)	2,70 (83,2%) [‡]	1,46 (196,6%)	2,45 (88,7%) [‡]	3,85 (73,0%) [†]
Timpul terminal de înjumătățire plasmatică (zile)	18,4 (32,0%)	17,6 (36,6%)	18,2 (35,3%)	21,7 (22,1%) [†]
Eliminare (l/zi)	0,070 (33,2%)	0,116 (44,2%)	0,171 (45,0%)	0,240 (33,7%) [†]
Volum de distribuție (l)	1,85 (39,1%)	2,95 (36,8%)	4,51 (27,7%)	7,50 (33,3%) [†]

[†]- N=36; Parametrii farmacocinetici, cu excepția C_{max}, nu au putut fi determinați la un subiect din cauza profilului incomplet concentrație-timp

[‡]-N=19; C_{12 săptămâni} nu a fost determinată la 1 sau 2 subiecți

Tabelul 5: Rezumatul profilului farmacocinetic al bezlotoxumab după administrarea unei singure perfuzii de 10 mg/kg bezlotoxumab în funcție de greutatea corporală la copii și adolescenți

	Grupa de greutate corporală				
	<15 kg (N=14)	15 până la <20 kg (N=13)	20 până la <30 kg (N=17)	30 până la <40 kg (N=13)	≥40 kg (N=34)
Parametrii farmacocinetici	Media geometrică (%CV)				
C _{max} (μg/ml)	123 (31,5%)	116 (49,4%)	130 (20,4%)	144 (25,8%)	160 (26,4%)
ASC _{inf} (μg*oră/ml)	43 400 (35,3%)	44 400 (32,5%)	39 000 (41,1%)	44 800 (25,4%)	58 900 (28,0%) [†]
C _{12 săptămâni} (μg/ml)	2,32 (67,8%) [‡]	2,81 (92,9%)	1,84 (199,5%) [§]	2,49 (80,0%)	3,79 (82,6%) [†]
Timpul terminal de înjumătățire plasmatică (zile)	17,3 (29,7%)	20,3 (26,2%)	17,7 (46,5%)	20,2 (23,4%)	20,9 (24,4%) [†]
Eliminare (l/zi)	0,063 (29,5%)	0,093 (32,0%)	0,146 (47,0%)	0,191 (23,8%)	0,250 (35,0%) [†]
Volum de distribuție (l)	1,57 (31,4%)	2,72 (33,3%)	3,72 (31,2%)	5,56 (21,8%)	7,51 (35,2%) [†]

[†] N=33; Parametrii farmacocinetici, cu excepția C_{max}, nu au putut fi determinați la un subiect din cauza profilului incomplet concentrație-timp

[‡] N=13; C_{12 săptămâni} nu a fost determinată la 1 subiect

[§] N=15; C_{12 săptămâni} nu a fost determinată la 2 subiecți

Nu există nicio relație aparentă între expunerea la bezlotoxumab și greutatea corporală după administrarea bezlotoxumab în funcție de greutate la copii și adolescenți. Pe baza analizei farmacocinetice populaționale a bezlotoxumab, următorii factori nu au avut un efect semnificativ clinic asupra expunerii la bezlotoxumab: vârstă, sex, insuficiență renală și rasă.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind toxicitatea după doze repetate. Genotoxicitatea și carcinogenitatea nu au fost evaluate.

Nu s-au efectuat studii cu bezlotoxumab pentru a evalua toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării la animale. Nu au existat efecte notabile la nivelul organelor reproducătoare masculine sau feminine la șoarece în studiile privind toxicitatea după doze repetate, iar în studiile de reactivitate tisulară încrucișată nu s-a observat legarea de țesuturile aparatului reproducător.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Acid citric monohidrat (E330)
Acid pentaacetic dietilen triamină
Polisorbat 80 (E433)
Clorură de sodiu
Citrat de sodiu dihidrat (E331)
Apă pentru preparate injectabile
Hidroxid de sodiu (E524) (pentru ajustarea pH-ului)

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon sigilat: 3 ani.

Soluție perfuzabilă: Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată pentru un interval de 24 ore la temperaturi între 2°C – 8°C sau de 16 ore la temperatura camerei (25°C sau mai puțin). Aceste intervale de timp includ păstrarea soluției perfuzabile în punga pentru administrare intravenoasă pe durata perfuziei. Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, perioada de timp și condițiile de păstrare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și nu trebuie să depășească un interval total de 24 ore la temperaturi între 2°C – 8°C sau 16 ore la temperatura camerei (25°C sau mai puțin).

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C - 8°C). A nu se congela. A se păstra flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din sticlă de tip I conținând 40 ml sau 25 ml de soluție, cu un dop din clorobutil și un sigiliu cu capac detașabil.

Fiecare cutie conține un flacon.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Pregătirea soluției diluate

- Soluția diluată se pregătește imediat după scoaterea flaconului/flacoanelor de la frigider sau flaconul/flacoanele pot fi păstrate la temperatura camerei protejate de lumină timp de până la maxim 24 ore înainte de pregătirea soluției diluate.
- Conținutul flaconului trebuie inspectat vizual pentru depistarea modificărilor de culoare și a prezenței particulelor înainte de diluare. ZINPLAVA este un lichid limpede până la moderat opalescent, incolor până la galben deschis. Dacă soluția prezintă modificări de culoare sau conține particule vizibile, flaconul nu trebuie utilizat.
- Flaconul nu trebuie agitat.
- Se extrage volumul necesar din flacon/flacoane în funcție de greutatea corporală a pacientului (exprimată în kg) și se transferă într-o pungă pentru administrare intravenoasă care conține fie

clorură de sodiu 0,9% pentru preparate injectabile, fie soluție dextroză 5% pentru preparate injectabile, pentru a pregăti o soluție diluată cu o concentrație finală care variază între 1 și 10 mg/ml. Se omogenizează soluția diluată prin răsucire ușoară.

- Flaconul/flacoanele și conținutul neutilizat se aruncă.
- Dacă soluția diluată este păstrată la frigider, punga pentru administrare intravenoasă trebuie lăsată să ajungă la temperatura camerei înainte de utilizare.
- Soluția diluată nu trebuie congelată.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 18 ianuarie 2017
Data ultimei reînnoiri: 01 septembrie 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului substanței biologice active

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

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

ZINPLAVA 25 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă
bezlotoxumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare flacon de 40 ml conține bezlotoxumab 1 000 mg.
Fiecare ml conține bezlotoxumab 25 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: acid citric monohidrat, acid pentaacetic dietilen triamină, polisorbitat 80, clorură de sodiu, citrat de sodiu dihidrat, apă pentru preparate injectabile, hidroxid de sodiu.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat pentru soluție perfuzabilă

1 flacon

1 000 mg/40 ml

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare intravenoasă după diluare

Flacon cu doză unică

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela. A se păstra flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1156/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

ETICHETĂ DE FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ZINPLAVA 25 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă
bezlotoxumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține bezlotoxumab 1 000 mg.
Fiecare ml conține bezlotoxumab 25 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: acid citric monohidrat, acid pentaacetic dietilen triamină, polisorbitat 80, clorură de sodiu, citrat de sodiu dihidrat, apă pentru preparate injectabile, hidroxid de sodiu.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat pentru soluție perfuzabilă
1 flacon
1 000 mg/40 ml

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare intravenoasă după diluare
Flacon cu doză unică

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela. A se păstra flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

MSD

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1156/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

ZINPLAVA 25 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă
bezlotoxumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare flacon de 25 ml conține bezlotoxumab 625 mg.
Fiecare ml conține bezlotoxumab 25 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: acid citric monohidrat, acid pentaacetic dietilen triamină, polisorbitat 80, clorură de sodiu, citrat de sodiu dihidrat, apă pentru preparate injectabile, hidroxid de sodiu.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat pentru soluție perfuzabilă

1 flacon

625 mg/25 ml

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare intravenoasă după diluare
Flacon cu doză unică

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela. A se păstra flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1156/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

ETICHETĂ DE FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ZINPLAVA 25 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă
bezlotoxumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține bezlotoxumab 625 mg.
Fiecare ml conține bezlotoxumab 25 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: acid citric monohidrat, acid pentaacetic dietilen triamină, polisorbitat 80, clorură de sodiu, citrat de sodiu dihidrat, apă pentru preparate injectabile, hidroxid de sodiu.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat pentru soluție perfuzabilă
1 flacon
625 mg/25 ml

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare intravenoasă după diluare
Flacon cu doză unică

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela. A se păstra flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

MSD

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1156/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

ZINPLAVA 25 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă bezlotoxumab

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a vi se administra acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este ZINPLAVA și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte de a vi se administra ZINPLAVA
3. Cum vi se administrează ZINPLAVA
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează ZINPLAVA
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este ZINPLAVA și pentru ce se utilizează

ZINPLAVA conține substanța activă bezlotoxumab.

ZINPLAVA este un medicament care se administrează împreună cu un antibiotic pentru a preveni reparația infecției cu *Clostridioides difficile* (ICD) la adulți și copii cu vârsta de 1 an sau peste care prezintă un risc crescut de reparație a ICD.

Cum acționează ZINPLAVA

- De obicei, în cazul apariției ICD, pacienților li se administrează un antibiotic pentru vindecarea infecției, dar ICD poate să repara adesea în decurs de săptămâni sau luni.
- Bacteria responsabilă de ICD produce o toxină care vă poate inflama și afecta colonul, provocând dureri de stomac și diaree severă. ZINPLAVA acționează prin atașarea la toxină și blocarea ei, prevenind astfel reparația simptomelor de ICD.

2. Ce trebuie să știți înainte de a vi se administra ZINPLAVA

Înainte de a vi se administra ZINPLAVA, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Nu trebuie să vi se administreze ZINPLAVA dacă:

- sunteți alergic la bezlotoxumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerare la pct. 6).

Atenționări și precauții

ZINPLAVA nu este un tratament pentru ICD. ZINPLAVA nu are niciun efect asupra ICD pe care o aveți în prezent.

ZINPLAVA se administrează împreună cu tratamentul cu antibiotic pe care îl utilizați pentru ICD.

Copii

ZINPLAVA nu trebuie utilizat la copii cu vârsta sub 1 an.

ZINPLAVA împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Sarcina și alăptarea

- Dacă sunteți gravidă sau încercați să rămâneți gravidă, spuneți medicului dumneavoastră.
- Nu se știe dacă ZINPLAVA va avea efecte dăunătoare asupra copilului dumneavoastră în timpul sarcinii.
- Dacă alăptați sau intenționați să alăptați, discutați mai întâi cu medicul dumneavoastră.
- Nu se știe dacă ZINPLAVA ajunge în laptele dumneavoastră și astfel la copilul pe care îl alăptați.
- Trebuie să decideți împreună cu medicul dumneavoastră dacă veți utiliza ZINPLAVA.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

ZINPLAVA nu are niciun efect sau are un efect foarte redus asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

ZINPLAVA conține sodiu

Acest medicament conține până la 182,8 mg sodiu (componenta principală stabilă/sare de masă) în fiecare flacon. Aceasta este echivalentă cu 9,1 % din maximul recomandat.

3. Cum vi se administrează ZINPLAVA

- Vi se va administra ZINPLAVA sub formă de perfuzie (picurare) într-o venă.
- Vi se va administra ZINPLAVA într-o singură doză și administrarea va dura aproximativ 1 oră. Doza va fi calculată în funcție de greutatea dumneavoastră corporală.
- Trebuie să continuați să luați antibioticul pentru ICD conform recomandărilor medicului dumneavoastră.

Dacă nu vă prezentați la programarea pentru administrarea ZINPLAVA

- Contactați-l imediat pe medicul dumneavoastră sau pe profesionistul din domeniul sănătății care se ocupă de dumneavoastră pentru reprogramarea consultației.
- Este foarte important să nu omiteți administrarea dozei acestui medicament.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Următoarele reacții adverse au fost raportate în studiile clinice:

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- diaree
- amețeli
- senzație de rău (greață)
- febră
- durere de cap
- valori crescute ale tensiunii arteriale
- senzație de scurtare a respirației
- oboseală

Spuneți medicului dumneavoastră sau profesionistului din domeniul sănătății care se ocupă de dumneavoastră dacă observați oricare dintre reacțiile adverse enumerate mai sus.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează ZINPLAVA

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe eticheta de flacon după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C - 8°C). A nu se congela. A se ține flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

Soluția diluată de ZINPLAVA poate fi păstrată fie la temperatura camerei timp de până la 16 ore sau la frigider la temperaturi între 2°C și 8°C timp de până la 24 ore. Dacă este păstrată la frigider, punga pentru administrare intravenoasă trebuie lăsată să ajungă la temperatura camerei înainte de utilizare.

A nu se păstra niciun rest de soluție perfuzabilă în vederea reutilizării. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține ZINPLAVA

- Substanța activă este bezlotoxumab. Fiecare ml de concentrat conține bezlotoxumab 25 mg.
Un flacon de 40 ml conține bezlotoxumab 1 000 mg.
Un flacon de 25 ml conține bezlotoxumab 625 mg.
- Celelalte componente sunt acid citric monohidrat (E330), acid pentaacetic dietilen triamină, polisorbit 80 (E433), clorură de sodiu, citrat de sodiu dihidrat (E331), apă pentru preparate injectabile și hidroxid de sodiu (E524) (pentru ajustarea pH-ului).

Cum arată ZINPLAVA și conținutul ambalajului

Concentratul pentru soluție perfuzabilă este un lichid limpede până la moderat opalescent, incolor până la galben deschis.

Este disponibil în cutii care conțin un flacon din sticlă.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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 A.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

Acest prospect a fost revizuit în {luna AAAA}.

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:**Pregătirea soluției diluate**

- Soluția diluată se pregătește imediat după scoaterea flaconului/flacoanelor de la frigider sau flaconul/flacoanele pot fi păstrate la temperatura camerei protejate de lumină timp de până la maxim 24 ore înainte de pregătirea soluției diluate.
- Conținutul flaconului trebuie inspectat vizual pentru depistarea modificărilor de culoare și a prezenței particulelor înainte de diluare. ZINPLAVA este un lichid limpede până la moderat opalescent, incolor până la galben deschis. Dacă soluția prezintă modificări de culoare sau conține particule vizibile, flaconul nu trebuie utilizat.
- Flaconul nu trebuie agitat.
- Se extrage volumul necesar din flacon/flacoane în funcție de greutatea corporală a pacientului (exprimată în kg) și se transferă într-o pungă pentru administrare intravenoasă care conține fie clorură de sodiu 0,9% pentru preparate injectabile, fie soluție dextroză 5% pentru preparate injectabile, pentru a pregăti o soluție diluată cu o concentrație finală care variază între 1 și 10 mg/ml. Se omogenizează soluția diluată prin răsucire ușoară.
- Flaconul/flacoanele și conținutul neutilizat se aruncă.
- Dacă soluția diluată este păstrată la frigider, punga pentru administrare intravenoasă trebuie lăsată să ajungă la temperatura camerei înainte de utilizare.
- Soluția diluată nu trebuie congelată.

Mod de administrare

- Soluția perfuzabilă diluată se administrează intravenos pe durata a 60 minute, utilizând un filtru steril, apirogen, cu afinitate redusă pentru proteine și pori cu dimensiuni de 0,2 micrometri până la 5 micrometri, încorporat sau aplicat liniei intravenoase. ZINPLAVA nu trebuie administrat prin injecție intravenoasă rapidă sau în bolus.
- Soluția diluată poate fi perfuzată prin intermediul unei linii centrale sau a unui cateter periferic.
- ZINPLAVA nu trebuie administrat concomitent cu alte medicamente prin aceeași linie de perfuzie.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.