

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

ZINPLAVA 25 mg/ml koncentrát na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý ml koncentrátu obsahuje 25 mg bezlotoxumabu.

Jedna 40 ml injekčná liekovka obsahuje 1 000 mg bezlotoxumabu.

Jedna 25 ml injekčná liekovka obsahuje 625 mg bezlotoxumabu.

Bezlotoxumab je humánna monoklonálna protilátka produkovaná v bunkách ovárií čínskeho škrečka technológiou rekombinantnej DNA. Viaže sa na toxín B *C. difficile*.

Pomocná látka so známym účinkom

Každý ml koncentrátu obsahuje 0,2 mmol sodíka, čo predstavuje 4,57 mg sodíka.

To zodpovedá 182,8 mg sodíka na injekčnú liekovku (pre balenie so 40 ml injekčnou liekovkou) alebo 114,3 mg sodíka na injekčnú liekovku (pre balenie s 25 ml injekčnou liekovkou).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Koncentrát na infúzny roztok.

Číra až mierne opalescenčná, bezfarebná až svetložltá kvapalina.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

ZINPLAVA je indikovaná na prevenciu rekurentnej infekcie spôsobenej *Clostridioides difficile* (*Clostridioides difficile* infection, CDI) dospelým a pediatrickým pacientom vo veku 1 rok a starším s vysokým rizikom rekurencie CDI (pozri časti 4.2, 4.4 a 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

ZINPLAVA sa má podať v priebehu antibakteriálnej liečby proti CDI (pozri časti 4.4 a 5.1).

Dospelí a pediatrickí pacienti vo veku 1 rok a starší

ZINPLAVA sa má podať ako jednorazová intravenózna infúzia v dávke 10 mg/kg (pozri nižšie a časť 6.6).

Skúsenosti so ZINPLAVOU u pacientov sú obmedzené na jednu epizódu CDI a jednorazové podanie (pozri časť 4.4).

Osobitné skupiny pacientov

Staršie osoby

U pacientov vo veku ≥ 65 rokov nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Použitie bezlotoxumabu sa netýka detí mladších ako 1 rok pre indikáciu prevencie CDI.

Spôsob podávania

- Zriedený infúzny roztok podajte intravenózne počas 60 minút s použitím sterilného, apyrogénneho, bielkoviny málo viažuceho, 0,2-mikrónového až 5-mikrónového in-line alebo prídavného filtra. ZINPLAVA sa nemá podávať pretlakovou infúziou alebo ako intravenózný bolus.
- Zriedený roztok možno infúzne podať cez centrálny alebo periférny katéter.
- ZINPLAVA sa nesmie podávať súčasne s inými liekmi cez rovnakú infúznú súpravu.

Pokyny na riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

ZINPLAVA nie je liečbou proti CDI a nemá žiadny účinok na súčasnú epizódu CDI. ZINPLAVA sa má podať v priebehu antibakteriálnej liečby proti CDI. K dispozícii nie sú žiadne údaje o účinnosti ZINPLAVY, ak sa podá po úvodnej 10- až 14-dňovej antibakteriálnej liečbe proti CDI.

ZINPLAVA sa nemá podávať pretlakovou infúziou alebo ako intravenózný bolus.

K dispozícii nie sú žiadne skúsenosti s opakovaným podávaním ZINPLAVY u pacientov s CDI. V klinických skúšaníach bola pacientom s CDI podaná len jednorazová dávka ZINPLAVY (pozri časť 5.1).

Sodík

Tento liek obsahuje až do 182,8 mg sodíka na injekčnú liekovku, čo zodpovedá 9,1 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne formálne interakčné štúdie s inými liekmi. Monoklonálne protilátky na liečebné účely zvyčajne nemajú významný potenciál pre liekové interakcie, keďže priamo neovplyvňujú enzýmy cytochrómu P450 a nie sú substrátmi hepatálnych alebo renálnych transportérov.

Liekové interakcie sprostredkované bezlotoxumabom nie sú pravdepodobné, keďže cieľom pre bezlotoxumab je exogénny toxín.

Spolu so ZINPLAVOU sa súbežne podávala perorálna štandardná antibakteriálna liečba proti CDI.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

K dispozícii je iba obmedzené množstvo údajov o použití bezlotoxumabu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách nepreukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). ZINPLAVA sa nemá používať počas gravidity, pokiaľ klinický stav ženy nevyžaduje liečbu bezlotoxumabom.

Dojčenie

Nie je známe, či sa bezlotoxumab vylučuje do ľudského mlieka. Vzhľadom na to, že sa monoklonálne protilátky môžu vylučovať do ľudského mlieka, rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo či nepodať ZINPLAVU sa má urobiť po zvážení významu ZINPLAVY pre matku.

Fertilita

K dispozícii nie sú žiadne klinické údaje týkajúce sa možných účinkov bezlotoxumabu na fertilitu. Štúdie fertility na zvieratách sa neuskutočnili. V štúdiách skríženej reaktivity tkanív sa nepozorovala žiadna väzba bezlotoxumabu na tkanivo reprodukčného systému a v štúdiách toxicity po opakovanom podávaní u myši sa nepozorovali žiadne významné účinky na reprodukčné orgány samcov a samíc (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Bezlotoxumab nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Bezpečnostný profil ZINPLAVY sa hodnotil v dvoch klinických štúdiách fázy 3 u dospelých. Najčastejšími nežiaducimi reakciami súvisiacimi s liečbou ZINPLAVOU (hlásené u $\geq 4\%$ pacientov v priebehu prvých 4 týždňov po infúzii) boli nauzea, hnačka, pyrexia a bolesť hlavy. Tieto nežiaduce reakcie sa hlásili s podobnou frekvenciou u pacientov dostávajúcich placebo v porovnaní s pacientmi liečenými ZINPLAVOU.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie hlásené v priebehu 4 týždňov po infúzii u pacientov liečených ZINPLAVOU sú uvedené v tabuľke 1 a sú zoskupené podľa triedy orgánového systému. Frekvencie nežiaducich reakcií sú odvodené podľa nasledujúceho pravidla: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$); neznáme (z dostupných údajov). V rámci každej skupiny frekvencie sú nežiaduce reakcie zoradené podľa klesajúcej frekvencie.

Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie pri ZINPLAVE

Trieda orgánového systému MedDRA	Frekvencia	Nežiaduca reakcia (nežiaduce reakcie)
Poruchy nervového systému	časté	bolesť hlavy
Poruchy gastrointestinálneho traktu	časté	nauzea, hnačka
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	časté	pyrexia
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	časté	reakcie súvisiace s infúziou†

† Pozri „Popis vybraných nežiaducich reakcií“ nižšie.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Závažné nežiaduce reakcie

V klinických štúdiách sa závažné nežiaduce reakcie, vyskytujúce sa v priebehu 12 týždňov po infúzii, hlásili u 29 % pacientov liečených ZINPLAVOU a 33 % pacientov dostávajúcich placebo.

Reakcie súvisiace s infúziou

U celkovo 10 % osôb v skupine so ZINPLAVOU sa v deň infúzie alebo deň po infúzii vyskytla jedna alebo viacero nežiaducich reakcií súvisiacich s infúziou v porovnaní s 8 % v skupine s placebom.

Nežiaduce reakcie súvisiace s infúziou hlásené u $\geq 0,5$ % osôb dostávajúcich ZINPLAVU a s frekvenciou vyššou ako pri placebe boli nauzea (3 %), únava (1 %), pyrexia (1 %), závrat (1 %), bolesť hlavy (2 %), dyspnoe (1 %) a hypertenzia (1 %). Spomedzi pacientov, u ktorých sa vyskytla nežiaduca reakcia súvisiaca s infúziou, väčšina hlásila reakciu maximálne miernej (78 %) alebo strednej intenzity (20 %) a väčšina reakcií odznela v priebehu 24 hodín od nástupu.

Imunitne podmienené nežiaduce reakcie

V klinickom skúšaní fázy 1 dostali zdravé osoby dve po sebe nasledujúce dávky 10 mg/kg bezlotoxumabu s odstupom 12 týždňov. Nežiaduce reakcie po druhej dávke neboli výrazne odlišné od nežiaducich reakcií pozorovaných po prvej dávke a sú v súlade s nežiaducimi reakciami pozorovanými v dvoch skúšaniach fázy 3 (MODIFY I a MODIFY II; pozri časť 5.1), v ktorých všetci pacienti dostali jednorazovú dávku.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť ZINPLAVY sa hodnotila v jednom klinickom skúšaní fázy 3 (MODIFY III), v ktorom 107 pediatrických pacientov vo veku 1 až < 18 rokov (4 pacienti vo veku 1 až < 2 roky, 33 pacientov vo veku 2 až < 6 rokov, 26 pacientov vo veku 6 až < 12 rokov a 44 pacientov vo veku 12 až < 18 rokov) dostalo jednorazovú dávku 10 mg/kg ZINPLAVY. Bezpečnostný profil u pediatrických pacientov bol v súlade s bezpečnostným profilom u dospelých.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#)**.

4.9 Predávkovanie

Nie sú klinické skúsenosti s predávkovaním ZINPLAVOU. V klinických skúšaniach dostali zdravé osoby dávku až do 20 mg/kg, ktorá bola vo všeobecnosti dobre znášaná. V prípade predávkovania sa majú pacienti pozorne sledovať na prejavy alebo príznaky nežiaducich reakcií a má sa podať vhodná symptomatická liečba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antiinfektíva na systémové použitie, antibakteriálne monoklonálne protilátky. ATC kód: J06BC03

Mechanizmus účinku

Bezlotoxumab je humánna monoklonálna antitoxínová protilátka, ktorá sa s vysokou afinitou viaže na toxín B *C. difficile* a neutralizuje jeho účinok. Bezlotoxumab bráni rekurencii CDI tým, že poskytuje pasívnu imunitu voči toxínu produkovanému premnoženými prežívajúcimi alebo novo získanými spórami *C. difficile*.

Farmakodynamické účinky

Mikrobiológia

Aktivita in vitro a in vivo

Epitop toxínu B, na ktorý sa bezlotoxumab viaže, je konzervovaný, aj keď nie identický, v rámci všetkých známych sekvencií toxínu.

Klinické skúšania

Účinnosť ZINPLAVY (bezlotoxumab) sa skúmala v dvoch randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných, multicentrických štúdiách fázy 3 (MODIFY I a MODIFY II), v ktorých bolo 810 pacientov randomizovaných na podávanie bezlotoxumabu a 803 na podávanie placeba. Počet pacientov, ktorí dokončili štúdie a ktorí boli zahrnutí v celej analyzovanej skupine bol 781 v skupine so ZINPLAVOU oproti 773 v skupine s placebom. Všetci pacienti súbežne dostávali štandardnú antibakteriálnu liečbu proti CDI. Randomizácia bola stratifikovaná podľa antibiotika a stavu hospitalizácie (hospitalizovaní pacienti vs. ambulantne liečení pacienti) pri vstupe do štúdie. Dospelí pacienti mali potvrdenú diagnózu CDI, ktorá bola definovaná ako hnačka (3 alebo viacero riedkych stolíc typov 5 až 7 podľa definície Bristolskej škály foriem stolice v priebehu 24 hodín alebo menej) a pozitívny výsledok vyšetrenia stolice na toxigénnu *C. difficile* vo vzorke stolice odobratej nie viac ako 7 dní pred vstupom do štúdie.

Pacienti dostávali 10- až 14-dňovú perorálnu antibakteriálnu liečbu proti CDI (metronidazol, vankomycín alebo fidaxomicín, podľa voľby skúšajúceho). Pacienti užívajúci perorálny vankomycín alebo perorálny fidaxomicín tiež mohli dostávať i.v. metronidazol.

Pred ukončením antibakteriálnej liečby sa podala jednorazová infúzia ZINPLAVY alebo infúzia s placebom a pacienti boli po infúzii sledovaní nasledujúcich 12 týždňov. Deň infúzie ZINPLAVY alebo infúzie s placebom sa pohyboval od dňa predchádzajúceho začiatku antibakteriálnej liečby až do 14. dňa liečby, s mediánom v 3. deň.

Východiskové charakteristiky 781 pacientov dostávajúcich ZINPLAVU a 773 pacientov dostávajúcich placebo boli v rámci liečebných skupín vo všeobecnosti podobné. Medián veku bol 65 rokov, 85 % bolo bielej rasy, 57 % bolo žien a 68 % bolo hospitalizovaných pacientov. Podobný podiel pacientov dostával ako antibakteriálnu liečbu proti CDI perorálny metronidazol (48 %) alebo perorálny vankomycín (48 %), iba 4 % dostávali fidaxomicín.

Miery rekurencie CDI sú uvedené v tabuľke 2.

**Tabuľka 2: Miera rekurencie CDI v priebehu 12 týždňov po infúzii
(štúdia MODIFY I a MODIFY II, celá analyzovaná skupina*)**

ZINPLAVA so štandardnou liečbou[†] percentá (n/N)	Placebo so štandardnou liečbou[†] percentá (n/N)	Upravený rozdiel (95 % IS)[‡]	Hodnota p
16,5 (129/781)	26,6 (206/773)	-10,0 (-14,0; -6,0)	< 0,0001
n = počet pacientov v analyzovanej populácii, ktorí spĺňali kritériá ukazovateľa N = počet pacientov zahrnutých v analyzovanej populácii * celá analyzovaná skupina = podskupina všetkých randomizovaných pacientov s výnimkou tých, ktorí: (i) nedostali infúziu skúšaného lieku; (ii) nemali pozitívny výsledok lokálneho vyšetrenia stolice na toxigénnu <i>C. difficile</i>; (iii) nedostávali protokolom definovanú štandardnú liečbu v priebehu 1-dňového intervalu infúzie; (iv) nedodržanie správnej klinickej praxe [†] štandardná antibakteriálna liečba (metronidazol alebo vankomycín alebo fidaxomicín) [‡] jednostranná hodnota p založená na metóde podľa Miettina a Nurminena stratifikovaná podľa protokolu (štúdia MODIFY I a MODIFY II), štandardnej antibakteriálnej liečby (metronidazol vs. vankomycín vs. fidaxomicín) a stavu hospitalizácie (hospitalizovaní pacienti vs. ambulantne liečení pacienti)			

Tabuľka 3 uvádza výsledky prospektívne plánovanej kombinovanej analýzy mier rekurencie CDI vo vopred špecifikovaných podskupinách pacientov s vysokým rizikom rekurencie CDI v rámci týchto

dvoch skúšaní fázy 3. Celkovo 51 % bolo vo veku ≥ 65 rokov, 29 % bolo vo veku ≥ 75 rokov a 39 % dostávalo jedno alebo viacero systémových antibiotík počas 12-týždňového obdobia sledovania. Celkovo 28 % malo jednu alebo viacero epizód CDI v priebehu šiestich mesiacov pred liečenou epizódou (18 % pacientov malo jednu epizódu, 7 % malo dve epizódy a niekoľko pacientov malo 3 alebo viac predošlých epizód). 21 % pacientov bolo imunokompromitovaných a 16 % malo prejavy klinicky ťažkej CDI. Spomedzi 976/1 554 (62 %) pacientov, ktorí mali východiskový pozitívny výsledok kultivácie *C. difficile* zo stolice, sa hypervirulentný kmeň (ribotypy 027, 078 alebo 244) izoloval u 22 % (217 z 976 pacientov), z ktorých väčšina (87 %, 189 z 217 kmeňov) bola ribotyp 027.

Títo pacienti mali rizikové faktory primárne, avšak nie výlučne súvisiace s vyšším rizikom rekurencie CDI. Výsledky týkajúce sa účinnosti nepoukázali na prínos ZINPLAVY u pacientov bez žiadnych známych rizikových faktorov CDI.

Tabuľka 3: Miera rekurencie CDI podľa podskupiny rizikového faktora (štúdiá MODIFY I a MODIFY II, celá analyzovaná skupina*)

Charakteristika pri vstupe do štúdie	ZINPLAVA so štandardnou liečbou [†] percentá (n/m)	Placebo so štandardnou liečbou [†] percentá (n/m)	Rozdiel (95 % IS) [‡]
Vek ≥ 65 rokov	15,4 (60/390)	31,4 (127/405)	-16,0 (-21,7; -10,2)
Anamnéza jednej alebo viacerých epizód CDI v uplynulých 6 mesiacoch	25,0 (54/216)	41,1 (90/219)	-16,1 (-24,7; -7,3)
Imunokompromitovaní [§]	14,6 (26/178)	27,5 (42/153)	-12,8 (-21,7; -4,1)
Ťažká CDI [¶]	10,7 (13/122)	22,4 (28/125)	-11,7 (-21,1; -2,5)
Infikovaní hypervirulentným kmeňom [#]	21,6 (22/102)	32,2 (37/115)	-10,6 (-22,1; 1,3)
Infikovaní ribotypom 027	23,6 (21/89)	34,0 (34/100)	-10,4 (-23,0; 2,6)

n = počet pacientov v rámci podskupiny, ktorí spĺňali kritériá ukazovateľa
m = počet pacientov v rámci podskupiny
* celá analyzovaná skupina = podskupina všetkých randomizovaných pacientov s výnimkou tých, ktorí: (i) nedostali infúziu skúšaného lieku; (ii) nemali pozitívny výsledok lokálneho vyšetrenia stolice na toxigénnu *C. difficile*; (iii) nedostávali protokolom definovanú štandardnú liečbu v priebehu 1-dňového intervalu infúzie
[†] štandardná antibakteriálna liečba (metronidazol alebo vankomycín alebo fidaxomicín)
[‡] založený na metóde podľa Miettina a Nurmina bez stratifikácie
[§] založené na zdravotných stavoch alebo užívaných liekoch, ktoré môžu viesť k imunosupresii
[¶] skóre Zar ≥ 2
[#] hypervirulentný kmeň zahŕňal nasledujúce ribotypy: 027, 078 alebo 244

Miery klinického vyliečenia súčasnej epizódy CDI boli v štúdiách medzi liečebnými skupinami porovnateľné.

Pediatrická populácia

ZINPLAVA sa hodnotila v randomizovanom, dvojito zaslepenom, placebom kontrolovanom, multicentrickom skúšaní (MODIFY III) u pediatrických pacientov vo veku 1 až < 18 rokov. Zaradení pacienti mali diagnózu CDI a dostávali štandardnú liečbu (vankomycín, metronidazol alebo fidaxomicín) pre východiskovú epizódu CDI. V tomto skúšaní bolo randomizovaných a liečených 143 pacientov, z ktorých 107 dostalo jednorazovú infúziu ZINPLAVY (10 mg/kg) a 36 dostalo infúziu s placebom. Z týchto randomizovaných pacientov bolo 58 % vo veku 1 až < 12 rokov, 52 % bolo mužov, 80 % bolo bielej rasy a 7 % bolo zmiešanej rasy. Väčšina (94 %) pacientov mala jeden alebo viacero rizikových faktorov pre rekurenciu CDI. Najčastejšími rizikovými faktormi boli imunokompromitovaný stav (72,7 %) a predchádzajúca liečba 1 alebo viacerými systémovými antibiotikami počas liečby CDI v rámci východiskovej epizódy (62,6 %).

Primárnymi cieľmi tejto štúdie boli hodnotenia bezpečnosti a farmakokinetiky bezlotoxumabu; účinnosť bola sekundárnym deskriptívnym ukazovateľom. Výsledky týkajúce sa farmakokinetiky, pozri časť 5.2. Po podaní jednorazovej infúzie bezlotoxumabu alebo placeba bolo percento pacientov v mITT populácii s úvodnou klinickou odpoveďou, u ktorých došlo k rekurencii CDI v priebehu 12

týždňov a ktorí mali vysoké riziko rekurencie CDI, 12,1 % (11/91) oproti 15,2 % (5/33), v uvedenom poradí.

Imunogenicitá

Imunogenicitá ZINPLAVY sa hodnotila použitím elektrochemiluminiscenčných (ECL) analýz v štúdiách MODIFY I, MODIFY II a MODIFY III.

Po liečbe ZINPLAVOU v štúdiách MODIFY I a MODIFY II sa u žiadneho zo 710 hodnotiteľných pacientov neobjavil pozitívny výsledok vyšetrenia na protilátky proti bezlotoxumabu vyvolané liečbou. Napriek tomu, že ZINPLAVA je určená na podanie ako jednorazová dávka, u 29 zdravých osôb sa hodnotila imunogenicitá bezlotoxumabu po druhom podaní dávky 10 mg/kg, 12 týždňov po prvej dávke. Po druhej dávke sa nezistili žiadne protilátky proti bezlotoxumabu.

Po liečbe ZINPLAVOU v štúdii MODIFY III sa u 2 zo 100 hodnotiteľných pediatrických pacientov objavil pozitívny výsledok vyšetrenia na protilátky proti bezlotoxumabu; žiadny z pacientov nemal neutralizačné protilátky.

K dispozícii nie sú žiadne údaje týkajúce sa opakovaného podávania bezlotoxumabu pacientom s CDI.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Bezlotoxumab sa podáva i.v. cestou a preto má okamžitú a úplnú biologickú dostupnosť. Po jednorazovej i.v. dávke 10 mg/kg bezlotoxumabu u pacientov s CDI bol geometrický priemer (%CV) $AUC_{(0-\infty)}$ 53 000 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (40,2 %), C_{max} 185 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (20,7 %) a $C_{12 \text{ týždňov}}$ 3,23 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (120,7 %). Expozícia bezlotoxumabu u zdravých osôb sa zvyšovala približne dávkovo úmerným spôsobom v rámci rozmedzia dávky 0,3 až 20 mg/kg.

Distribúcia

Bezlotoxumab podlieha obmedzenej extravaskulárnej distribúcii. Priemerný distribučný objem bezlotoxumabu bol 7,33 l (CV: 16 %).

Biotransformácia

Bezlotoxumab je katabolizovaný prostredníctvom degradačných procesov bielkovín; metabolizmus neprispieva k jeho klírensu.

Eliminácia

Bezlotoxumab je z tela eliminovaný predovšetkým degradáciou bielkovín. Priemerný klírens bezlotoxumabu bol 0,317 l/deň (CV: 41 %) a terminálny polčas ($t_{1/2}$) bol približne 19 dní (28 %).

Osobitné skupiny pacientov

Účinky rôznych kovariátov na farmakokinetiku bezlotoxumabu sa hodnotili v populačnej farmakokinetickej analýze. Klírens bezlotoxumabu sa zvyšoval so zvyšujúcou sa telesnou hmotnosťou; výsledné rozdiely v expozícii sú primerane upravené podávaním dávky založenej na hmotnosti.

Nasledujúce faktory nemali žiadny klinicky významný vplyv na expozíciu bezlotoxumabu a nevyžadujú žiadnu úpravu dávky: vek (rozmedzie 18 až 100 rokov), pohlavie, rasa, etnická príslušnosť, porucha funkcie obličiek, porucha funkcie pečene a prítomnosť komorbídnych stavov.

Porucha funkcie obličiek

Účinok poruchy funkcie obličiek na farmakokinetiku bezlotoxumabu sa hodnotil u pacientov s miernou (eGFR 60 až < 90 ml/min/1,73 m²), stredne ťažkou (eGFR 30 až < 60 ml/min/1,73 m²) alebo ťažkou (eGFR 15 až < 30 ml/min/1,73 m²) poruchou funkcie obličiek alebo u pacientov s terminálnym štádiom ochorenia obličiek (eGFR < 15 ml/min/1,73 m²) v porovnaní s pacientmi s normálnou (eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m²) funkciou obličiek. Medzi pacientmi s poruchou funkcie obličiek a pacientmi s normálnou funkciou obličiek sa nezistili žiadne klinicky významné rozdiely v expozícii bezlotoxumabu.

Porucha funkcie pečene

Účinok poruchy funkcie pečene na farmakokinetiku bezlotoxumabu sa hodnotil u pacientov s poruchou funkcie pečene (definovaná ako prítomnosť dvoch alebo viacerých z nasledujúcich: [1] albumín ≤ 3,1 g/dl; [2] ALT ≥ 2 x horná hranica normálu (upper limit of normal, ULN); [3] celkový bilirubín ≥ 1,3 x ULN; alebo [4] mierne, stredne ťažké alebo ťažké ochorenie pečene hlásené ako Charlsonov index komorbidít) v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou pečene. Medzi pacientmi s poruchou funkcie pečene a pacientmi s normálnou funkciou pečene sa nezistili žiadne klinicky významné rozdiely v expozícii bezlotoxumabu.

Staršie osoby

Účinok veku na farmakokinetiku bezlotoxumabu sa hodnotil u pacientov vo veku od 18 do 100 rokov. Medzi staršími pacientmi vo veku 65 rokov a staršími a pacientmi mladšími ako 65 rokov sa nezistili žiadne klinicky významné rozdiely v expozícii bezlotoxumabu.

Pediatrická populácia

Farmakokinetika bezlotoxumabu u pediatrických pacientov vo veku 1 rok a starších (N = 91), ktorým bola podaná jednorazovaná intravenózna infúzia 10 mg/kg bezlotoxumabu, je uvedená v tabuľke 4. Expozícia bezlotoxumabu (AUC_{0-∞}) u pediatrických pacientov bola podobná expozícii u dospelých.

Tabuľka 4: Súhrn farmakokinetiky bezlotoxumabu podľa vekovej skupiny po podaní jednorazovej infúzie 10 mg/kg bezlotoxumabu u pediatrických pacientov

	Veková skupina			
	1 až < 4 roky (N = 20)	4 až < 7 rokov (N = 13)	7 až < 12 rokov (N = 21)	12 až < 18 rokov (N = 37)
FK parameter	Geometrický priemer (%CV)			
C _{max} (µg/ml)	112 (37,4 %)	136 (32,2 %)	143 (24,0 %)	155 (28,2 %)
AUC _∞ (µg*h/ml)	44 500 (33,4 %)	40 400 (33,7 %)	43 600 (38,5 %)	56 100 (30,7 %) [†]
C _{12 týždňov} (µg/ml)	2,70 (83,2 %) [‡]	1,46 (196,6 %)	2,45 (88,7 %) [‡]	3,85 (73,0 %) [†]
Terminálny polčas (dni)	18,4 (32,0 %)	17,6 (36,6 %)	18,2 (35,3 %)	21,7 (22,1 %) [†]
Klírens (l/deň)	0,070 (33,2 %)	0,116 (44,2 %)	0,171 (45,0 %)	0,240 (33,7 %) [†]
Distribučný objem (l)	1,85 (39,1 %)	2,95 (36,8 %)	4,51 (27,7 %)	7,50 (33,3 %) [†]

[†] - N = 36; FK parametre s výnimkou C_{max} nebolo možné stanoviť u jednej osoby z dôvodu neúplného profilu koncentrácia-čas

[‡] - N = 19; C_{12 týždňov} nebola stanovená u 1 alebo 2 osôb

Tabuľka 5: Súhrn farmakokinetiky bezlotoxumabu podľa telesnej hmotnosti po podaní jednorazovej infúzie 10 mg/kg bezlotoxumabu u pediatrických pacientov

	Skupina telesnej hmotnosti				
	< 15 kg (N = 14)	15 až < 20 kg (N = 13)	20 až < 30 kg (N = 17)	30 až < 40 kg (N = 13)	≥ 40 kg (N = 34)
FK parameter	Geometrický priemer (%CV)				
C _{max} (µg/ml)	123 (31,5 %)	116 (49,4 %)	130 (20,4 %)	144 (25,8 %)	160 (26,4 %)
AUC _∞ (µg*h/ml)	43 400 (35,3 %)	44 400 (32,5 %)	39 000 (41,1 %)	44 800 (25,4 %)	58 900 (28,0 %) [†]
C _{12 týždňov} (µg/ml)	2,32 (67,8 %) [‡]	2,81 (92,9 %)	1,84 (199,5 %) [§]	2,49 (80,0 %)	3,79 (82,6 %) [†]
Terminálny polčas (dni)	17,3 (29,7 %)	20,3 (26,2 %)	17,7 (46,5 %)	20,2 (23,4 %)	20,9 (24,4 %) [†]
Klírens (l/deň)	0,063 (29,5 %)	0,093 (32,0 %)	0,146 (47,0 %)	0,191 (23,8 %)	0,250 (35,0 %) [†]
Distribučný objem (l)	1,57 (31,4 %)	2,72 (33,3 %)	3,72 (31,2 %)	5,56 (21,8 %)	7,51 (35,2 %) [†]

[†] - N = 33; FK parametre s výnimkou C_{max} nebolo možné stanoviť u jednej osoby z dôvodu neúplného profilu koncentrácia-čas

[‡] - N = 13; C_{12 týždňov} nebola stanovená u 1 osoby

§ - N = 15; C₁₂ týždňov nebola stanovená u 2 osôb

Pri dávkovaní bezlotoxumabu založenom na telesnej hmotnosti u pediatrických pacientov neexistuje žiadny zjavný vzťah medzi expozíciou bezlotoxumabu a telesnou hmotnosťou. Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy bezlotoxumabu nemali nasledujúce faktory žiadny klinicky významný vplyv na expozíciu bezlotoxumabu: vek, pohlavie, porucha funkcie obličiek a rasa.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých štúdií toxicity po opakovanom podávaní neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Genotoxicita a karcinogénny potenciál sa neskúmali.

Štúdie reprodukčnej alebo vývinovej toxicity na zvieratách s bezlotoxumabom sa neuskutočnili. V štúdiách toxicity po opakovanom podávaní u myši sa nepozorovali žiadne významné účinky na reprodukčné orgány samcov a samíc a v štúdiách skríženej reaktivity tkanív sa nepozorovala žiadna väzba na tkanivá reprodukčného systému.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

monohydrát kyseliny citrónovej (E330)
kyselina pentetová
polysorbát 80 (E433)
chlorid sodný
dihydrát citrónanu sodného (E331)
voda na injekcie
hydroxid sodný (E524) (na úpravu pH)

6.2 Inkompatibility

Nevykonal sa žiadne štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená injekčná liekovka: 3 roky.

Infúzny roztok: Chemická a fyzikálna stabilita pri použití sa preukázala počas 24 hodín pri teplote 2 °C – 8 °C alebo 16 hodín pri izbovej teplote (25 °C alebo nižšej). Tieto časové limity zahŕňajú uchovávanie infúzneho roztoku v i.v. vaku počas trvania infúzie. Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ, pričom nesmie byť dlhší ako celkovo 24 hodín pri teplote 2 °C – 8 °C alebo 16 hodín pri izbovej teplote (25 °C alebo nižšej).

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke (2 °C až 8 °C). Neuchovávajúte v mrazničke. Injekčnú liekovku uchovávajúte vo vonkajšej škatuli na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Injekčná liekovka zo skla typu I obsahujúca 40 ml alebo 25 ml roztoku, s chlórbutylovou zátkou a odklápacím viečkom.

Každá škatuľa obsahuje jednu injekčnú liekovku.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Príprava zriedeného roztoku

- Zriedený roztok pripravte ihneď po vybratí injekčnej liekovky (injekčných liekoviek) z chladničky, injekčná liekovka (injekčné liekovky) sa môže (môžu) pred prípravou zriedeného roztoku uchovávať aj pri izbovej teplote, chránená (chránené) pred svetlom, až počas 24 hodín.
- Obsah injekčnej liekovky pred zriedením skontrolujte na zmenu farby a prítomnosť pevných častíc. ZINPLAVA je číra až mierne opalescenčná, bezfarebná až svetložltá kvapalina. Injekčnú liekovku nepoužívajte, ak je farba roztoku zmenená alebo obsahuje viditeľné častice.
- Injekčnou liekovkou netraste.
- Z injekčnej liekovky (injekčných liekoviek) odoberte potrebný objem na základe telesnej hmotnosti pacienta (v kg) a preneste do i.v. vaku obsahujúceho buď 0,9 % roztok chloridu sodného na injekciu, alebo 5 % roztok glukózy na injekciu, aby ste pripravili zriedený roztok s výslednou koncentráciou v rozsahu od 1 do 10 mg/ml. Zriedený roztok premiešajte jemným prevrátením.
- Injekčnú liekovku (injekčné liekovky) a všetok nepoužitý obsah zlikvidujte.
- Ak sa zriedený roztok uchovával v chladničke, nechajte i.v. vak pred použitím dosiahnuť izbovú teplotu.
- Zriedený roztok neuchovávajte v mrazničke.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 18. januára 2017
Dátum posledného predĺženia registrácie: 1. septembra 2021

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

**A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA (VÝROBCOVIA)
ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

Názov a adresa výrobcu biologického liečiva

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

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

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

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

**D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO
POUŽÍVANIA LIEKU**

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠIA ŠKATUĽA****1. NÁZOV LIEKU**

ZINPLAVA 25 mg/ml koncentrát na infúzny roztok
bezlotoxumab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá 40 ml injekčná liekovka obsahuje 1 000 mg bezlotoxumabu.
Každý ml obsahuje 25 mg bezlotoxumabu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: monohydrát kyseliny citrónovej, kyselina pentetová, polysorbát 80, chlorid sodný, dihydrát citrónanu sodného, voda na injekcie, hydroxid sodný.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Koncentrát na infúzny roztok

1 injekčná liekovka

1 000 mg/40 ml

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na intravenózne použitie po zriedení

Jednodávková injekčná liekovka

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke. Neuchovávajte v mrazničke. Injekčnú liekovku uchovávajte vo vonkajšej škatuli na ochranu pred svetlom.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/16/1156/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

ŠTÍTOK INJEKČNEJ LIEKOVKY

1. NÁZOV LIEKU

ZINPLAVA 25 mg/ml koncentrát na infúzny roztok
bezlotoxumab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka obsahuje 1 000 mg bezlotoxumabu.
Každý ml obsahuje 25 mg bezlotoxumabu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: monohydrát kyseliny citrónovej, kyselina pentetová, polysorbát 80, chlorid sodný, dihydrát citrónanu sodného, voda na injekcie, hydroxid sodný.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Koncentrát na infúzny roztok
1 injekčná liekovka
1 000 mg/40 ml

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na intravenózne použitie po zriedení
Jednodávková injekčná liekovka

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke. Neuchovávajte v mrazničke. Injekčnú liekovku uchovávajte vo vonkajšej škatuli na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

MSD

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/16/1156/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠIA ŠKATUĽA****1. NÁZOV LIEKU**

ZINPLAVA 25 mg/ml koncentrát na infúzny roztok
bezlotoxumab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá 25 ml injekčná liekovka obsahuje 625 mg bezlotoxumabu.
Každý ml obsahuje 25 mg bezlotoxumabu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: monohydrát kyseliny citrónovej, kyselina pentetová, polysorbát 80, chlorid sodný, dihydrát citrónanu sodného, voda na injekcie, hydroxid sodný.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Koncentrát na infúzny roztok
1 injekčná liekovka
625 mg/25 ml

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na intravenózne použitie po zriedení
Jednodávková injekčná liekovka

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke. Neuchovávajte v mrazničke. Injekčnú liekovku uchovávajte vo vonkajšej škatuli na ochranu pred svetlom.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/16/1156/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

ŠTÍTOK INJEKČNEJ LIEKOVKY

1. NÁZOV LIEKU

ZINPLAVA 25 mg/ml koncentrát na infúzny roztok
bezlotoxumab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka obsahuje 625 mg bezlotoxumabu.
Každý ml obsahuje 25 mg bezlotoxumabu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: monohydrát kyseliny citrónovej, kyselina pentetová, polysorbát 80, chlorid sodný, dihydrát citrónanu sodného, voda na injekcie, hydroxid sodný.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Koncentrát na infúzny roztok
1 injekčná liekovka
625 mg/25 ml

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na intravenózne použitie po zriedení
Jednodávková injekčná liekovka

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke. Neuchovávajte v mrazničke. Injekčnú liekovku uchovávajte vo vonkajšej škatuli na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

MSD

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/16/1156/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

ZINPLAVA 25 mg/ml koncentrát na infúzny roztok bezlotoxumab

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako vám podajú tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je ZINPLAVA a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú ZINPLAVU
3. Ako sa ZINPLAVA podáva
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať ZINPLAVU
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je ZINPLAVA a na čo sa používa

ZINPLAVA obsahuje liečivo bezlotoxumab.

ZINPLAVA je liek, ktorý sa podá spolu s antibiotikom na predchádzanie opätovnému návratu infekcie spôsobenej *Clostridioides difficile* (CDI) u dospelých a detí vo veku 1 rok alebo starších, ktorí majú vysoké riziko opätovného návratu CDI.

Ako ZINPLAVA účinkuje

- Keď sa u vás objaví CDI, zvyčajne budete dostávať antibiotikum na potlačenie infekcie, CDI sa však často môže objaviť opäť v priebehu týždňov alebo mesiacov.
- Baktérie spôsobujúce CDI produkujú toxín, ktorý môže spôsobiť zápal a poškodenie vášho hrubého čreva, čo vedie k bolesti žalúdka a silnej hnačke. ZINPLAVA účinkuje tak, že sa naviaže na toxín a zablokuje jeho účinok, čím predchádza opätovnému návratu príznakov CDI.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú ZINPLAVU

Predtým, ako vám podajú ZINPLAVU, obráťte sa na svojho lekára.

ZINPLAVU vám nesmú podať:

- ak ste alergický na bezlotoxumab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

ZINPLAVA nie je liečbou proti CDI. ZINPLAVA nemá žiadny účinok na CDI, ktorú máte v súčasnosti.

ZINPLAVA sa podá s antibiotickou liečbou, ktorú užívate proti CDI.

Deti

ZINPLAVA sa nesmie používať u detí vo veku menej ako 1 rok.

Iné lieky a ZINPLAVA

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi.

Tehotenstvo a dojčenie

- Ak ste tehotná alebo sa pokúšate otehotnieť, povedzte to svojmu lekárovi.
- Nie je známe, či ZINPLAVA môže počas tehotenstva poškodiť vaše dieťa.
- Ak dojčíte alebo plánujete dojčiť, najprv sa poraďte so svojím lekárom.
- Nie je známe, či ZINPLAVA prechádza do vášho materského mlieka a tým k vášmu dieťaťu.
- Vy a váš lekár rozhodnete, či vám podajú ZINPLAVU.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

ZINPLAVA nemá žiadny alebo má veľmi slabý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

ZINPLAVA obsahuje sodík

Tento liek obsahuje až do 182,8 mg sodíka (hlavnej zložky kuchynskej soli) v každej injekčnej liekovke. To sa rovná 9,1 % odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka v potrave pre dospelých.

3. Ako vám podajú ZINPLAVU

- ZINPLAVU vám podajú vo forme infúzie (po kvapkách) do žily.
- ZINPLAVU vám podajú ako jednu dávku a potrvá to približne 1 hodinu. Vaša dávka sa vypočíta na základe vašej telesnej hmotnosti.
- Pokračujte v užívaní vášho antibiotika proti CDI podľa pokynov vášho lekára.

Ak vynecháte termín podania ZINPLAVY

- Okamžite kontaktujte svojho lekára alebo zdravotníckeho pracovníka, aby ste si dohodli náhradný termín.
- Je veľmi dôležité, aby ste nevynechali dávku tohto lieku.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

V klinických skúšaní sa hlásili nasledujúce vedľajšie účinky:

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- hnačka,
- závrat,
- pocit nevoľnosti (nevoľnosť),
- horúčka,
- bolesť hlavy,
- vysoký krvný tlak,
- dýchavičnosť,
- únava.

Ak spozorujete ktorýkoľvek z vyššie uvedených vedľajších účinkov, povedzte to svojmu lekárovi alebo zdravotníckemu pracovníkovi.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať ZINPLAVU

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a štítku injekčnej liekovky po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávať v chladničke (2 °C až 8 °C). Neuchovávať v mrazničke. Injekčnú liekovku uchovávať vo vonkajšej škatuli na ochranu pred svetlom.

Zriedený roztok ZINPLAVY možno uchovávať buď pri izbovej teplote až počas 16 hodín alebo v chladničke pri teplote 2 °C až 8 °C až počas 24 hodín. Ak sa uchovával v chladničke, nechajte i.v. vak pred použitím dosiahnuť izbovú teplotu.

Neuchovávať podiel nepoužitého infúzneho roztoku na opätovné použitie. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo ZINPLAVA obsahuje

- Liečivo je bezlotoxumab. Každý ml koncentráту obsahuje 25 mg bezlotoxumabu. Jedna 40 ml injekčná liekovka obsahuje 1 000 mg bezlotoxumabu. Jedna 25 ml injekčná liekovka obsahuje 625 mg bezlotoxumabu.
- Ďalšie zložky sú monohydrát kyseliny citrónovej (E330), kyselina pentetová, polysorbát 80 (E433), chlorid sodný, dihydrát citrónanu sodného (E331), voda na injekcie a hydroxid sodný (E524) (na úpravu pH).

Ako vyzerá ZINPLAVA a obsah balenia

Koncentrát na infúzny roztok je číra až mierne opalescenčná, bezfarebná až svetložltá kvapalina. Je dostupná v škatuliach obsahujúcich jednu sklenenú injekčnú liekovku.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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@msd.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 277 050 000
dpoc_czechslovak@msd.com

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

MSD Α.Φ.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc.greece@msd.com

España

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

France

MSD France
Tél: +33 (0)1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: +385 1 6611 333
dpoc.croatia@msd.com

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor ehf.
 Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}.

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:**Príprava zriedeného roztoku**

- Zriedený roztok pripravte ihneď po vybratí injekčnej liekovky (injekčných liekoviek) z chladničky, injekčná liekovka (injekčné liekovky) sa môže (môžu) pred prípravou zriedeného roztoku uchovávať aj pri izbovej teplote, chránená (chránené) pred svetlom, až počas 24 hodín.
- Obsah injekčnej liekovky pred zriedením skontrolujte na zmenu farby a prítomnosť pevných častíc. ZINPLAVA je číra až mierne opalescenčná, bezfarebná až svetložltá kvapalina. Injekčnú liekovku nepoužívajte, ak je farba roztoku zmenená alebo obsahuje viditeľné častice.
- Injekčnou liekovkou netraste.
- Z injekčnej liekovky (injekčných liekoviek) odoberte potrebný objem na základe telesnej hmotnosti pacienta (v kg) a preneste do i.v. vaku obsahujúceho buď 0,9 % roztok chloridu sodného na injekciu, alebo 5 % roztok glukózy na injekciu, aby ste pripravili zriedený roztok s výslednou koncentráciou v rozsahu od 1 do 10 mg/ml. Zriedený roztok premiešajte jemným prevrátením.
- Injekčnú liekovku (injekčné liekovky) a všetok nepoužitý obsah zlikvidujte.
- Ak sa zriedený roztok uchovával v chladničke, nechajte i.v. vak pred použitím dosiahnuť izbovú teplotu.
- Zriedený roztok neuchovávajte v mrazničke.

Spôsob podávania

- Zriedený infúzny roztok podajte intravenózne počas 60 minút s použitím sterilného, apyrogénneho, bielkoviny málo viažuceho, 0,2-mikrónového až 5-mikrónového in-line alebo prídavného filtra. ZINPLAVA sa nemá podávať pretlakovou infúziou alebo ako intravenózny bolus.
- Zriedený roztok možno infúzne podať cez centrálny alebo periférny katéter.
- ZINPLAVA sa nesmie podávať súčasne s inými liekmi cez rovnakú infúznú súpravu.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.