

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

ZINPLAVA 25 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En mililiter koncentrata vsebuje 25 mg bezlotoksumaba.
Ena 40-mililitrska viala vsebuje 1000 mg bezlotoksumaba.
Ena 25-mililitrska viala vsebuje 625 mg bezlotoksumaba.

Bezlotoksumab je humano monoklonsko protitelo, pridobljeno s tehnologijo rekombinantne DNA na ovarijskih celicah kitajskega hrčka. Bezlotoksumab se veže na toksin B bakterije *C. difficile*.

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom:

En mililiter koncentrata vsebuje 0,2 mmol natrija, kar je 4,57 mg natrija.
To ustreza 182,8 mg natrija na vialo (za 40-mililitrsko vialo) ali 114,3 mg natrija na vialo (za 25-mililitrsko vialo).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje
bistra do zmerno opalescentna, brezbarvna do bledorumena raztopina

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo ZINPLAVA je indicirano za preprečevanje ponovitve okužbe z bakterijo *Clostridioides difficile* (CDI – *Clostridioides difficile* infection) pri odraslih in pediatričnih bolnikih, starih 1 leto ali več, z visokim tveganjem za ponovitev CDI (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Zdravilo ZINPLAVA je treba uporabiti tekom protibakterijskega zdravljenja CDI (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Odrasli in pediatrični bolniki, stari 1 leto ali več

Zdravilo ZINPLAVA je treba aplicirati kot enkratno intravensko infuzijo v odmerku 10 mg/kg (glejte spodaj in poglavje 6.6).

Izkušnje z uporabo zdravila ZINPLAVA pri bolnikih so omejene na enkratno epizodo CDI in enkratno uporabo zdravila (glejte poglavje 4.4).

Posebne populacije

Starejši

Pri bolnikih, starih ≥ 65 let, prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Pri bolnikih z okvaro jeter prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Bezlotoksumab ni namenjen za uporabo pri otrocih, mlajših od 1 leta starosti, za indikacijo preprečevanja CDI.

Način uporabe

- Razredčeno raztopino za infundiranje aplicirajte intravensko v 60 minutah; uporabite sterilan, nepirogen 0,2 do 5 µm linijski ali dodatni filter, ki minimalno veže beljakovine. Zdravila ZINPLAVA se ne sme aplicirati s hitro infuzijo ali z bolusno injekcijo.
- Razredčeno raztopino je mogoče infundirati skozi centralno linijo ali periferni kateter.
- Zdravila ZINPLAVA se po isti infuzijski liniji ne sme aplicirati sočasno z nobenim drugim zdravilom.

Za navodila glede redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Zdravilo ZINPLAVA ni zdravilo za CDI in nima vpliva na trenutno epizodo CDI. Zdravilo ZINPLAVA je treba uporabiti tekom protibakterijskega zdravljenja CDI. Podatkov o učinkovitosti zdravila ZINPLAVA, ki bi bilo uporabljeno kasneje kot v prvih 10- do 14-dneh protibakterijskega zdravljenja CDI, ni na voljo.

Zdravila ZINPLAVA se ne sme aplicirati s hitro infuzijo ali z bolusno injekcijo.

Izkušenj s ponavljajočo uporabo zdravila ZINPLAVA pri bolnikih s CDI ni. V kliničnih preskušanjih so bolniki s CDI prejeli samo enkratni odmerek zdravila ZINPLAVA (glejte poglavje 5.1).

Natrij

To zdravilo vsebuje do 182,8 mg natrija na vialo, kar je enako 9,1 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Uradnih študij medsebojnega delovanja z drugimi zdravili niso izvedli. Terapevtska monoklonska protitelesa običajno nimajo pomembnega potenciala za medsebojno delovanje z zdravili, saj neposredno ne vplivajo na encime citokroma P450 in niso substrat za jetrne oziroma ledvične prenašalce.

Medsebojno delovanje z zdravili, povzročeno zaradi bezlotoksumaba, je malo verjetno, saj je tarča bezlotoksumaba eksogeni toksin.

Skupaj z zdravilom ZINPLAVA so bolniki prejeli standardno (SoC – standard of care) protibakterijsko zdravljenje za CDI.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi bezlotoksumaba pri nosečnicah je malo. Študije na živalih ne kažejo na vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Zdravila ZINPLAVA ne smete uporabljati pri nosečnicah, razen če klinično stanje nosečnice zahteva zdravljenje z bezlotoksumabom.

Dojenje

Ni znano, ali se bezlotoksumab izloča v materino mleko. Monoklonska protitelesa se lahko pri človeku izločajo v materino mleko, zato se je treba odločiti med prenehanjem dojenja ali neuporabo zdravila ZINPLAVA, pri čemer je treba upoštevati pomen zdravila ZINPLAVA za mater.

Plodnost

Kliničnih podatkov o možnih učinkih bezlotoksumaba na plodnost ni na voljo. Študij plodnosti na živalih niso izvedli. Študije tkivne navzkrižne reaktivnosti niso pokazale vezave bezlotoksumaba na reproduktivna tkiva, v študijah toksičnosti ponavljajočih odmerkov pri miših pa niso zaznali opaznih učinkov na reproduktivne organe samcev in samic (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Bezlotoksumab nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Varnostni profil zdravila ZINPLAVA so ocenili v dveh kliničnih študijah 3. faze pri odraslih. Najpogostejši neželeni učinki po zdravljenju z zdravilom ZINPLAVA (poročani pri $\geq 4\%$ bolnikov v prvih 4 tednih po infundiranju) so bili navzea, diareja, zvišana telesna temperatura in glavobol. O teh neželenih učinkih so s podobno pogostnostjo poročali pri bolnikih, ki so prejeli placebo, in pri tistih, ki so bili zdravljeni z zdravilom ZINPLAVA.

Seznam neželenih učinkov v preglednici

V preglednici 1 so navedeni neželeni učinki, o katerih so poročali v 4 tednih po infundiranju pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom ZINPLAVA; navedeni so po organskih sistemih. Pogostnosti neželenih učinkov so opredeljene kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči pogostnosti.

Preglednica 1: Neželeni učinki zdravila ZINPLAVA

Organski sistem po MedDRA	Pogostnost	Neželeni učinki
Bolezni živčevja	pogosti	glavobol
Bolezni prebavil	pogosti	navzea, diareja
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pogosti	zvišana telesna temperatura
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih	pogosti	z infundiranjem povezane reakcije†

† Glejte Opis izbranih neželenih učinkov spodaj.

Opis izbranih neželenih učinkov

Resni neželeni učinki

V kliničnih študijah so o resnih neželenih učinkih, ki so se pojavili v 12 tednih po infundiranju, poročali pri 29 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom ZINPLAVA, in pri 33 % bolnikov, ki so prejeli placebo.

Z infundiranjem povezane reakcije

Skupno je imelo na dan infundiranja zdravila ali dan pozneje enega ali več za infuzijo specifičnih neželenih učinkov 10 % preiskovancev v skupini z zdravilom ZINPLAVA in 8 % preiskovancev v skupini s placebom. Neželeni učinki, specifični za infuzijo in poročani pri $\geq 0,5$ % preiskovancev, zdravljenih z zdravilom ZINPLAVA, in s pogostnostjo, ki je bila večja kot pri placebu, so bili navzea (3 %), utrujenost (1 %), zvišana telesna temperatura (1 %), omotica (1 %), glavobol (2 %), dispneja (1 %) in hipertenzija (1 %). Med bolniki, pri katerih so se pojavili za infuzijo specifični neželeni učinki, je večina navedla največjo intenzivnost učinka kot blago (78 %) ali zmerno (20 %); večina učinkov je minila v 24 urah po pojavu.

Imunsko pogojeni neželeni učinki

V kliničnem preskušanju 1. faze so zdravi preiskovanci prejeli dva zaporedna odmerka 10 mg/kg bezlotoksumaba v presledku 12 tednov. Neželeni učinki po drugem odmerku niso bili bistveno drugačni od tistih, ki so jih opazili po prvem odmerku, in so skladni z neželenimi učinki, opaženimi v dveh preskušanjih 3. faze (MODIFY I in MODIFY II; glejte poglavje 5.1), v katerih so vsi bolniki prejeli enkratni odmerek.

Pediatrična populacija

Varnost zdravila ZINPLAVA so ocenili v enem kliničnem preskušanju 3. faze (MODIFY III), v katerem je 107 pediatričnih bolnikov, starih od 1 do < 18 let (4 bolniki v starosti od 1 do < 2 let, 33 bolnikov v starosti od 2 do < 6 let, 26 bolnikov v starosti od 6 do < 12 let in 44 bolnikov v starosti od 12 do < 18 let), prejelo enkratni odmerek 10 mg/kg zdravila ZINPLAVA. Varnostni profil pri pediatričnih bolnikih se je skladal s tistim pri odraslih.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Kliničnih izkušenj s prevelikim odmerjanjem zdravila ZINPLAVA ni. V kliničnih študijah so zdravi preiskovanci prejeli do 20 mg/kg, kar so na splošno dobro prenesli. V primeru prevelikega odmerjanja

je treba bolnike skrbno spremljati glede znakov in simptomov neželenih učinkov in uvesti ustrezno simptomatsko zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za sistemsko zdravljenje infekcij, protibakterijska monoklonska protitelesa. Oznaka ATC: J06BC03.

Mehanizem delovanja

Bezlotoksumab je humano monoklonsko protitelo proti toksinom, ki se z veliko afiniteto veže na toksin B bakterije *C. difficile* in nevtralizira njegovo delovanje. Bezlotoksumab prepreči ponovitev CDI tako, da zagotovi pasivno imunost proti toksinu, ki nastaja zaradi razrasta perzistentnih ali novopridobljenih spor bakterije *C. difficile*.

Farmakodinamični učinki

Mikrobiologija

Aktivnost in vitro in in vivo

Epitop toksina B, na katerega se veže bezlotoksumab, je ohranjen pri vseh znanih zaporedjih toksina, čeprav ne identičen.

Klinična preskušanja

Učinkovitost zdravila ZINPLAVA (bezlotoksumaba) so raziskali v dveh randomiziranih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih multicentričnih študijah 3. faze (MODIFY I in MODIFY II), v katerih je bilo 810 bolnikov randomiziranih na bezlotoksumab in 803 na placebo. 781 bolnikov, ki so zaključili študijo in bili vključeni v celotni nabor za analizo, je bilo v skupini z zdravilom ZINPLAVA in 773 v skupini s placebom. Vsi bolniki so sočasno prejeli standardno protibakterijsko zdravljenje za CDI. Randomizacija je bila stratificirana glede na protibakterijsko zdravilo in hospitalizacijski status (bolnišnični bolniki v primerjavi z ambulantnimi) ob času vključitve v študijo. Odrasli bolniki so imeli potrjeno diagnozo CDI. Diagnoza CDI je bila opredeljena kot diareja (3 ali več iztrebljanj mehkega blata tipa 5 do 7 po Bristolski lestvici blata v 24 urah ali manj) skupaj s pozitivnim fekalnim testom za toksigeno bakterijo *C. difficile* v vzorcu blata, odvzetem ne več kot 7 dni pred vključitvijo v študijo.

Bolniki so prejeli od 10- do 14-dnevno peroralno protibakterijsko zdravljenje za CDI (metronidazol, vankomicin ali fidaksomicin; zdravilo je izbral raziskovalec). Bolniki, ki so prejeli peroralni vankomicin ali peroralni fidaksomicin, so lahko prejeli tudi intravenski metronidazol.

Bolniki so pred zaključkom protibakterijskega zdravljenja prejeli eno infuzijo zdravila ZINPLAVA ali placeba; bolnike so spremljali 12 tednov po infuziji. Bolniki so zdravilo ZINPLAVA oziroma placebo prejeli v obdobju od dneva pred začetkom protibakterijskega zdravljenja do 14. dneva zdravljenja, z mediano na 3. dan zdravljenja.

Izhodiščne značilnosti 781 bolnikov, ki so prejeli zdravilo ZINPLAVA, in 773 bolnikov, ki so prejeli placebo, so bile med terapevtskima skupinama na splošno primerljive. Mediana starost je bila 65 let, 85 % je bilo belcev, 57 % je bilo žensk in 68 % je bilo bolnišničnih bolnikov. Delež bolnikov, ki so prejeli peroralni metronidazol (48 %), je bil podoben deležu tistih, ki so prejeli peroralni vankomicin (48 %), in samo 4 % bolnikov je kot protibakterijsko zdravljenje CDI prejelo fidaksomicin.

Deleži ponovitev CDI so navedeni v preglednici 2.

Preglednica 2: Deleži ponovitev CDI v 12 tednih po infundiranju (MODIFY I in MODIFY II, celotni nabor za analizo*)

Zdravilo ZINPLAVA s SoC [†] Odstotek (n/N)	Placebo s SoC [†] Odstotek (n/N)	Korigirana razlika (95 % IZ) [‡]	Vrednost p
16,5 (129/781)	26,6 (206/773)	-10,0 (-14,0; -6,0)	< 0,0001

n = Število bolnikov v analizi populaciji, ki je izpolnjevala merila za opazovani dogodek
N = Število bolnikov, vključenih v analizo populacijo
* Celotni nabor za analizo = podnabor vseh randomiziranih bolnikov, izključujoč: (i) tiste, ki niso prejeli infuzije raziskovanega zdravila, (ii) tiste, ki niso imeli pozitivnega lokalnega testa za toksigeno bakterijo *C. difficile*, (iii) tiste, ki niso prejeli v protokolu opredeljenega standardnega zdravljenja v 1-dnevem časovnem oknu od infuzije, (iv) tiste, pri katerih je bila ugotovljena neskladnost z dobro klinično prakso
[†] SoC = standardno protibakterijsko zdravljenje (metronidazol ali vankomicin ali fidaksomicin)
[‡] Enostranska vrednost p na podlagi metode po Miettinen in Nurminen, stratificirano po protokolu (MODIFY I in MODIFY II), standardnemu protibakterijskem zdravljenju (metronidazol v primerjavi z vankomicinom v primerjavi s fidaksomicinom) in hospitalizacijskem statusu (bolnišnični v primerjavi z ambulantnimi)

V preglednici 3 so navedeni izidi prospektivno načrtovanih kombiniranih analiz deležev ponovitev CDI v vnaprej opredeljenih podskupinah bolnikov z visokim tveganjem za ponovitev CDI v dveh preskušanjih 3. faze. Skupno je bilo 51 % starih ≥ 65 let, 29 % je bilo starih ≥ 75 let in 39 % je med 12-tedenskim obdobjem spremljanja prejelo enega ali več sistemskih protibakterijskih zdravil. Od vseh bolnikov je imelo 28 % bolnikov enega ali več pojavov CDI v šestih mesecih pred zdravljenjem epizodo CDI (18 % bolnikov je imelo en pojav, 7 % dva pojava in nekaj bolnikov 3 ali več predhodnih pojavov). Enaindvajset (21) odstotkov bolnikov je bilo imunsko oslabilih in 16 % jih je imelo klinično hudo CDI. Med 976/1554 (62 %) bolniki, ki so imeli v izhodišču pozitivno fekalno kulturo za *C. difficile*, so hipervirulentne seve (ribotipi 027, 078 in 244) izolirali pri 22 % (217 od 976 bolnikov); večina teh sevov (87 %, 189 od 217 sevov) je bila ribotipa 027.

Ti bolniki so imeli prisotne dejavnike tveganja, s katerimi je največkrat (ne pa izključno) povezano višje tveganje za ponovitev CDI. Rezultati glede učinkovitosti niso pokazali koristi zdravila ZINPLAVA pri bolnikih brez znanih dejavnikov tveganja za CDI.

Preglednica 3: Delež ponovitev CDI po podskupinah glede na dejavnik tveganja (MODIFY I in MODIFY II, celotni nabor za analizo*)

Značilnost ob vključitvi v študijo	Zdravilo ZINPLAVA s SoC [†] Odstotek (n/m)	Placebo s SoC [†] Odstotek (n/m)	Razlika (95 % IZ) [‡]
Starost ≥ 65 let	15,4 (60/390)	31,4 (127/405)	-16,0 (-21,7; -10,2)
Anamneza enega ali več pojavov CDI v zadnjih 6 mesecih	25,0 (54/216)	41,1 (90/219)	-16,1 (-24,7; -7,3)
Imunska oslabilost [§]	14,6 (26/178)	27,5 (42/153)	-12,8 (-21,7; -4,1)
Huda CDI [¶]	10,7 (13/122)	22,4 (28/125)	-11,7 (-21,1; -2,5)
Okužba s hipervirulentnim sevom [#]	21,6 (22/102)	32,2 (37/115)	-10,6 (-22,1; 1,3)
Okužba z ribotipom 027	23,6 (21/89)	34,0 (34/100)	-10,4 (-23,0; 2,6)

n = Število bolnikov v podskupini, ki je izpolnjevala merila za opazovani dogodek
m = Število bolnikov v podskupini
* Celotni nabor za analizo = podnabor vseh randomiziranih bolnikov, izključujoč: (i) tiste, ki niso prejeli infuzije raziskovanega zdravila, (ii) tiste, ki niso imeli pozitivnega lokalnega testa za toksigeno bakterijo *C. difficile*, (iii) tiste, ki niso prejeli v protokolu opredeljenega standardnega zdravljenja v 1-dnevem časovnem oknu od infuzije
[†] SoC = standardno antibiotično zdravljenje (metronidazol ali vankomicin ali fidaksomicin)
[‡] Na podlagi metode po Miettinen in Nurminen brez stratifikacije
[§] Na podlagi bolezni ali zdravil, ki bi lahko povzročili imunosupresijo
[¶] Ocena po Zaru ≥ 2
[#] Hipervirulentni sev je vključeval ribotipe 027, 078 ali 244.

Med terapevtskima skupinama v študijah ni bilo razlik v deležu bolnikov, pri katerih je bila klinično ozdravljena trenutna epizoda CDI.

Pediatrična populacija

Zdravilo ZINPLAVA so ocenili v randomiziranem, dvojno slepem, s placebom nadzorovanem, multicentričnem preskušanju (MODIFY III) pri pediatričnih bolnikih v starosti od 1 do < 18 let. Vključeni bolniki so imeli postavljeno diagnozo CDI in so za izhodiščno epizodo CDI prejeli standardno zdravljenje (vankomicin, metronidazol ali fidaksomicin). V tem preskušanju so randomizirali in zdravili 143 bolnikov; od teh jih je 107 prejelo enkratno infuzijo zdravila ZINPLAVA (10 mg/kg), 36 pa infuzijo placeba. Od teh randomiziranih bolnikov je bilo 58 % starih od 1 do < 12 let, 52 % je bilo moških, 80 % je bilo belcev in 7 % je bilo večrasnih. Večina (94 %) bolnikov je imela enega ali več dejavnikov tveganja za ponovitev CDI. Najpogostejši dejavniki tveganja so bili imunska oslabelost (72,7 %) in zdravljenje z 1 ali več sistemskimi protibakterijskimi zdravili med zdravljenjem CDI med izhodiščno epizodo (62,6 %).

Primarni cilji te študije so bili oceniti varnost in farmakokinetiko bezlotoksumaba; učinkovitost je bila sekundarni opisni opazovani dogodek. Za rezultate v zvezi s farmakokinetiko, prosimo, glejte poglavje 5.2. Po dajanju enkratne infuzije bezlotoksumaba je bil odstotek bolnikov v modificirani populaciji z-namenom-zdravljenja z začetnim kliničnim odzivom, pri katerih se je CDI ponovila v 12 tednih in so imeli visoko tveganje za ponovitev CDI, 12,1 % (11/91). Po dajanju enkratne infuzije placeba pa je bil odstotek bolnikov v modificirani populaciji z-namenom-zdravljenja z začetnim kliničnim odzivom, pri katerih se je CDI ponovila v 12 tednih in so imeli visoko tveganje za ponovitev CDI, 15,2 % (5/33).

Imunogenost

Imunogenost zdravila ZINPLAVA so v preskušanjih MODIFY I, MODIFY II in MODIFY III ocenili z uporabo elektrokemiluminiscenčnih (ECL) metod.

Po zdravljenju z zdravilom ZINPLAVA v preskušanjih MODIFY I in MODIFY II nihče izmed 710 ocenljivih bolnikov ni imel pozitivnega izvida testiranja za protitelesa proti bezlotoksumabu, nastala med zdravljenjem. Čeprav je zdravilo ZINPLAVA namenjeno za uporabo v enkratnem odmerku, so pri 29 zdravih preiskovancih ocenili imunogenost bezlotoksumaba po drugem odmerku 10 mg/kg, uporabljenem 12 tednov po prvem odmerku. Po drugem odmerku protiteles proti bezlotoksumabu niso zaznali.

Po zdravljenju z zdravilom ZINPLAVA v preskušanju MODIFY III sta imela 2 bolnika od 100 bolnikov, ki so jih ocenjevali, pozitiven izvid testiranja za protitelesa proti bezlotoksumabu; noben bolnik ni imel nevtralizacijskih protiteles.

Podatkov o ponavljajoči se uporabi bezlotoksumaba pri bolnikih s CDI ni.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Bezlotoksumab se uporablja intravensko, zato je njegova biološka uporabnost takojšnja in popolna. Po enkratnem intravenskem odmerku 10 mg/kg bezlotoksumaba je bila pri bolnikih s CDI geometrična sredina (% KV) AUC_(0-∞) 53 000 µg.h/ml (40,2 %), geometrična sredina C_{max} 185 µg/ml (20,7 %) in geometrična sredina C_{12 tednov} 3,23 µg/ml (120,7 %). Pri zdravih preiskovancih se je izpostavljenost bezlotoksumabu v razponu odmerkov od 0,3 do 20 mg/kg povečevala približno sorazmerno odmerku.

Porazdelitev

Bezlotoksumab se le malo porazdeli zunaj ožilja. Povprečni volumen porazdelitve bezlotoksumaba

je 7,33 l (CV: 16 %).

Biotransformacija

Katabolizem bezlotoksumaba poteka s procesi razgradnje beljakovin; presnova ne pripomore k njegovemu očistku.

Izločanje

Bezlotoksumab se iz telesa izloči predvsem z beljakovinsko razgradnjo. Povprečni očistek bezlotoksumaba je bil 0,317 l/dan (CV: 41 %) in njegov terminalni razpolovni čas ($t_{1/2}$) približno 19 dni (28 %).

Posebne populacije

Vplive različnih sospremenljivk na farmakokinetiko bezlotoksumaba so ocenili v populacijski farmakokinetični analizi. Očistek bezlotoksumaba se je povečeval z naraščanjem telesne mase, a nastale razlike v izpostavljenosti ustrezno odtehta uporaba odmerka, določenega na podlagi telesne mase.

Naslednji dejavniki niso klinično pomembno vplivali na izpostavljenost bezlotoksumabu in prilagoditev odmerka ni potrebna: starost (od 18 do 100 let), spol, rasa, etnična pripadnost, okvara ledvic, okvara jeter in prisotnost sočasnih bolezni.

Okvara ledvic

Vpliv okvare ledvic na farmakokinetiko bezlotoksumaba so ocenili pri bolnikih z blago (eGFR 60 do < 90 ml/min/1,73 m²), zmerno (eGFR 30 do < 60 ml/min/1,73 m²) ali hudo (eGFR 15 do < 30 ml/min/1,73 m²) okvaro ledvic ali s končno odpovedjo ledvic (eGFR < 15 ml/min/1,73 m²) v primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem ledvic (eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m²). Med bolniki z okvaro ledvic in bolniki z normalnim delovanjem ledvic ni bilo klinično pomembnih razlik v izpostavljenosti bezlotoksumabu.

Okvara jeter

Vpliv okvare jeter na farmakokinetiko bezlotoksumaba so ocenili pri bolnikih z okvaro jeter (opredeljeni kot tisti, ki so imeli dvoje ali več od naslednjega: [1] albumin ≤ 3,1 g/dl, [2] ALT ≥ 2x ZMN, [3] celokupni bilirubin ≥ 1,3x ZMN ali [4] blago, zmerno ali hudo bolezen jeter po Charlsonovem indeksu sočasnih bolezni) v primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem jeter. Med bolniki z okvaro jeter in bolniki z normalnim delovanjem jeter ni bilo klinično pomembnih razlik v izpostavljenosti bezlotoksumabu.

Starejši

Vpliv starosti na farmakokinetiko bezlotoksumaba so ocenili pri bolnikih v starosti od 18 do 100 let. Med starejšimi bolniki, starimi 65 let ali več, in bolniki, mlajšimi od 65 let, ni bilo klinično pomembnih razlik v izpostavljenosti bezlotoksumabu.

Pediatrična populacija

Farmakokinetika bezlotoksumaba pri pediatričnih bolnikih, starih 1 leto ali več (N = 91), ki so prejeli enkratno intravensko infuzijo 10 mg/kg bezlotoksumaba, je prikazana v preglednici 4. Izpostavljenost bezlotoksumabu (AUC_{0-nesk}) je bila pri pediatričnih bolnikih podobna kot pri odraslih.

Preglednica 4: Povzetek farmakokinetike bezlotoksumaba po uporabi enkratne infuzije 10 mg/kg bezlotoksumaba po starostnih skupinah pri pediatričnih bolnikih

	Starostna skupina			
	od 1 do < 4 let (N = 20)	od 4 do < 7 let (N = 13)	od 7 do < 12 let (N = 21)	od 12 do < 18 let (N = 37)
Farmakokinetični parameter	Geometrična sredina (% KV)			
C _{max} (µg/ml)	112 (37,4 %)	136 (32,2 %)	143 (24,0 %)	155 (28,2 %)
AUC _{nesk} (µg*h/ml)	44 500 (33,4 %)	40 400 (33,7 %)	43 600 (38,5 %)	56 100 (30,7 %) [†]
C _{12 tednov} (µg/ml)	2,70 (83,2 %) [‡]	1,46 (196,6 %)	2,45 (88,7 %) [‡]	3,85 (73,0 %) [†]
Končni razpolovni čas (dnevi)	18,4 (32,0 %)	17,6 (36,6 %)	18,2 (35,3 %)	21,7 (22,1 %) [†]
Očistek (l/dan)	0,070 (33,2 %)	0,116 (44,2 %)	0,171 (45,0 %)	0,240 (33,7 %) [†]
Volumen porazdelitve (l)	1,85 (39,1 %)	2,95 (36,8 %)	4,51 (27,7 %)	7,50 (33,3 %) [†]

[†]- N = 36; farmakokinetičnih parametrov, razen C_{max}, ni mogoče določiti pri enem preiskovancu zaradi nepopolnega profila koncentracija-čas

[‡]- N = 19; C_{12 tednov} ni določeno za 1 ali 2 preiskovanca

Preglednica 5: Povzetek farmakokinetike bezlotoksumaba po uporabi enkratne infuzije 10 mg/kg bezlotoksumaba glede na telesno maso pri pediatričnih bolnikih

	Telesna masa po skupini				
	< 15 kg (N = 14)	od 15 do < 20 kg (N = 13)	od 20 do < 30 kg (N = 17)	od 30 do < 40 kg (N = 13)	≥ 40 kg (N = 34)
Farmakokinetični parameter	Geometrična sredina (% KV)				
C _{max} (µg/ml)	123 (31,5 %)	116 (49,4 %)	130 (20,4 %)	144 (25,8 %)	160 (26,4 %)
AUC _{nesk} (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 tednov} (µg/ml)	2,32 (67,8 %) [‡]	2,81 (92,9 %)	1,84 (199,5 %) [§]	2,49 (80,0 %)	3,79 (82,6 %) [†]
Končni razpolovni čas (dnevi)	17,3 (29,7 %)	20,3 (26,2 %)	17,7 (46,5 %)	20,2 (23,4 %)	20,9 (24,4 %) [†]
Očistek (l/dan)	0,063 (29,5 %)	0,093 (32,0 %)	0,146 (47,0 %)	0,191 (23,8 %)	0,250 (35,0 %) [†]
Volumen porazdelitve (l)	1,57 (31,4 %)	2,72 (33,3 %)	3,72 (31,2 %)	5,56 (21,8 %)	7,51 (35,2 %) [†]

[†] N = 33; farmakokinetičnih parametrov, razen C_{max}, ni mogoče določiti pri enem preiskovancu zaradi nepopolnega profila koncentracija-čas

[‡] N = 13; C_{12 tednov} ni določeno za 1 preiskovanca

[§] N = 15; C_{12 tednov} ni določeno za 2 preiskovanca

Pri odmerjanju bezlotoksumaba glede na telesno maso pri pediatričnih bolnikih ni očitne povezave med izpostavljenostjo bezlotoksumabu in telesno maso. Starost, spol, okvara ledvic in rasa na podlagi populacijske farmakokinetične analize bezlotoksumaba niso imeli klinično pomembnega vpliva na izpostavljenost bezlotoksumabu.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Genotoksičnosti in kancerogenosti niso ovrednotili.

Z bezlotoksumabom niso izvedli študij reproduktivne ali razvojne toksičnosti na živalih. V študijah toksičnosti ponavljajočih se odmerkov niso ugotovili opaznih učinkov na reproduktivne organe samcev in samic, v študijah tkivne navzkrižne reaktivnosti pa niso ugotovili vezave na reproduktivna tkiva.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

citronska kislina monohidrat (E330)
dietilentriaminpentaocetna kislina
polisorbat 80 (E433)
natrijev klorid
natrijev citrat dihidrat (E331)
voda za injekcije
natrijev hidroksid (E524) (za prilagoditev pH)

6.2 Inkompatibilnosti

V odsotnosti študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala: 3 leta

Raztopina za infundiranje: Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo sta dokazani za 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C ali 16 ur pri sobni temperaturi (25 °C ali manj). Te časovne meje vključujejo shranjevanje raztopine za infundiranje v intravenski vrečki med trajanjem infuzije. Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj. Če ni uporabljeno takoj, so čas shranjevanja med uporabo in pogoji pred uporabo odgovornost uporabnika; skupni čas ne sme preseči 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C oziroma 16 ur pri sobni temperaturi (25 °C ali manj).

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C do 8 °C). Ne zamrzujte. Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Viala iz stekla tipa I, s 40 ml ali 25 ml raztopine, s klorbutilnim zamaškom in zaporko s snemljivim pokrovčkom.

Ena škatla vsebuje eno vialo.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Priprava razredčene raztopine

- Razredčeno raztopino pripravite takoj, ko vialo/viale vzamete iz hladilnika; viala/viale so lahko shranjene tudi pri sobni temperaturi (zaščitene pred svetlobo) do 24 ur pred pripravo razredčene raztopine.
- Pred razredčenjem vsebino vial pregledajte in se prepričajte, da ni spremenjene barve in ne vsebuje delcev. Zdravilo ZINPLAVA je bistra do zmerno opalescentna, brezbarvna do bledorumena raztopina. Če je raztopina spremenjene barve ali vsebuje vidne delce, vial ne uporabite.
- Vial ne stresajte.
- Potrebno količino povlecite iz vial(e) glede na bolnikovo telesno maso (v kg) in jo prenesite v intravensko vrečko, ki vsebuje 0,9 % raztopino natrijevega klorida za injiciranje ali 5 % raztopino glukoze za injiciranje, da pripravite razredčeno raztopino s končno koncentracijo od 1 do 10 mg/ml. Raztopino premešajte s previdnim obračanjem.
- Vialo/viale in vso neporabljeno vsebino zavrzite.
- Če je razredčena raztopina shranjena v hladilniku, pred uporabo pustite, da se intravenska vrečka ogreje na sobno temperaturo.
- Razredčene raztopine ne smete zamrzniti.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 18. januar 2017
Datum zadnjega podaljšanja: 01. september 2021

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE
UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN PROIZVAJALEC
(PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA
SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA
PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN
UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev) biološke učinkovine (učinkovin)

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

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med

koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA OVOJNINA****1. IME ZDRAVILA**

ZINPLAVA 25 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje
bezlotoksumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena 40-ml viala vsebuje 1000 mg bezlotoksumaba.
En mililiter vsebuje 25 mg bezlotoksumaba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: citronska kislina monohidrat, dietilentriaminpentaocetna kislina, polisorbit 80, natrijev klorid, natrijev citrat dihidrat, voda za injekcije, natrijev hidroksid.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

koncentrat za raztopino za infundiranje

1 viala

1000 mg/40 ml

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
intravenska uporaba po razredčitvi
viala za enkratni odmerek

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte. Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVLJENJ) ZA PROMET

EU/1/16/1156/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**NALEPKA NA VIALI****1. IME ZDRAVILA**

ZINPLAVA 25 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje
bezlotoksumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 1000 mg bezlotoksumaba.
En mililiter vsebuje 25 mg bezlotoksumaba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: citronska kislina monohidrat, dietilentriaminpentaocetna kislina, polisorbit 80, natrijev klorid, natrijev citrat dihidrat, voda za injekcije, natrijev hidroksid.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

koncentrat za raztopino za infundiranje
1 viala
1000 mg/40 ml

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
intravenska uporaba po razredčitvi
viala za enkratni odmerek

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte. Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

MSD

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVLJENJ) ZA PROMET

EU/1/16/1156/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA OVOJNINA****1. IME ZDRAVILA**

ZINPLAVA 25 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje
bezlotoksumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena 25-ml viala vsebuje 625 mg bezlotoksumaba.
En mililiter vsebuje 25 mg bezlotoksumaba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: citronska kislina monohidrat, dietilentriaminpentaocetna kislina, polisorbit 80, natrijev klorid, natrijev citrat dihidrat, voda za injekcije, natrijev hidroksid.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

koncentrat za raztopino za infundiranje

1 viala

625 mg/25 ml

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
intravenska uporaba po razredčitvi
viala za enkratni odmerek

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte. Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/16/1156/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI

NALEPKA NA VIALI

1. IME ZDRAVILA

ZINPLAVA 25 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje
bezlotoksumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 625 mg bezlotoksumaba.
En mililiter vsebuje 25 mg bezlotoksumaba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: citronska kislina monohidrat, dietilentriaminpentaocetna kislina, polisorbit 80, natrijev klorid, natrijev citrat dihidrat, voda za injekcije, natrijev hidroksid.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

koncentrat za raztopino za infundiranje
1 viala
625 mg/25 ml

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
intravenska uporaba po razredčitvi
viala za enkratni odmerek

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte. Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

MSD

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/16/1156/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

ZINPLAVA 25 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje bezlotoksumab

Preden prejmete to zdravilo, natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo ZINPLAVA in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo ZINPLAVA
3. Kako boste prejeli zdravilo ZINPLAVA
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila ZINPLAVA
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo ZINPLAVA in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo ZINPLAVA vsebuje učinkovino bezlotoksumab.

Zdravilo ZINPLAVA je zdravilo, ki se skupaj z antibiotikom uporablja za preprečitev ponovne okužbe z bakterijo *Clostridioides difficile* (CDI – *Clostridioides difficile* infection) pri odraslih in otrocih, starih 1 leto ali več, z visokim tveganjem za ponovitev CDI.

Kako deluje zdravilo ZINPLAVA

- Ljudje, ki zbolijo za CDI, običajno prejmejo antibiotik, ki odpravi okužbo, a pogosto se zgodi, da se CDI v nekaj tednih ali mesecih ponovi.
- Bakterija, ki povzroča CDI, izdeluje toksin, ki lahko povzroči vnetje in okvaro debelega črevesa (kolona), kar povzroči bolečine v trebuhu in hudo drisko. Zdravilo ZINPLAVA deluje tako, da se veže na toksin in ga blokira in tako prepreči ponovitev simptomov CDI.

2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo ZINPLAVA

Posvetujte se z zdravnikom, preden boste prejeli zdravilo ZINPLAVA.

Zdravila ZINPLAVA ne smete prejeti

- če ste alergični na bezlotoksumab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravilo ZINPLAVA ni zdravilo za CDI. Zdravilo ZINPLAVA nima vpliva na epizodo CDI, ki je trenutno prisotna.

Zdravilo ZINPLAVA se daje skupaj z antibiotičnim zdravljenjem, ki ga jemljete za CDI.

Otroci

Zdravila ZINPLAVA se ne sme uporabljati pri otrocih, mlajših od 1 leta.

Druga zdravila in zdravilo ZINPLAVA

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Nosečnost in dojenje

- Če ste noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom.
- Ni znano, ali zdravilo ZINPLAVA škoduje vašemu otroku med nosečnostjo.
- Če dojite ali nameravate dojit, se prej posvetujte z zdravnikom.
- Ni znano, ali zdravilo ZINPLAVA prehaja v materino mleko in se tako prenaša na dojenčka.
- Skupaj z zdravnikom se morate odločiti, ali boste prejeli zdravilo ZINPLAVA.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo ZINPLAVA nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Zdravilo ZINPLAVA vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje do 182,8 mg natrija (glavne sestavine kuhinjske soli) na vialo. To je enako 9,1 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija s hrano za odrasle osebe.

3. Kako boste prejeli zdravilo ZINPLAVA

- Zdravilo ZINPLAVA boste prejeli v infuziji ("kapalni") v veno.
- Zdravilo ZINPLAVA boste prejeli v enkratnem odmerku in prejeli ga boste približno 1 uro. Odmerek bodo izračunali glede na vašo telesno maso.
- Antibiotik za zdravljenje CDI morate jemati še naprej, kot vam je naročil zdravnik.

Če izpustite obisk pri zdravniku, ko bi morali prejeti zdravilo ZINPLAVA

- Takoj pokličite zdravnika oziroma zdravstvenega delavca in se dogovorite za obisk.
- Zelo pomembno je, da ne izpustite odmerka tega zdravila.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

V kliničnih preskušanjih so poročali o naslednjih neželenih učinkih:

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- driska
- omotica
- siljenje na bruhanje
- zvišana telesna temperatura
- glavobol
- visok krvni tlak
- kratka sapa
- utrujenost

Zdravniku oziroma zdravstvenemu delavcu morate povedati, če opazite katerega od naštetih neželenih učinkov.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi

neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila ZINPLAVA

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in nalepki vial poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C do 8 °C). Ne zamrzujte. Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Razredčeno raztopino zdravila ZINPLAVA je mogoče shranjevati bodisi pri sobni temperaturi do 16 ur ali v hladilniku (od 2 °C do 8 °C) do 24 ur. Če je zdravilo shranjeno v hladilniku, pred uporabo pustite, da se intravenska vrečka ogreje na sobno temperaturo.

Neporabljenega ostanka raztopine za infundiranje ne shranite za ponovno uporabo. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo ZINPLAVA

- Učinkovina je bezlotoksumab. En mililiter koncentrata vsebuje 25 mg bezlotoksumaba. Ena 40-mililitrska viala vsebuje 1000 mg bezlotoksumaba. Ena 25-mililitrska viala vsebuje 625 mg bezlotoksumaba.
- Druge sestavine zdravila so citronska kislina monohidrat (E330), dietilentriaminpentaocetna kislina, polisorbit 80 (E433), natrijev klorid, natrijev citrat dihidrat (E331), voda za injekcije in natrijev hidroksid (E524) (za prilagoditev pH).

Izgled zdravila ZINPLAVA in vsebina pakiranja

Koncentrat za raztopino za infundiranje je bistra do zmerno opalescentna, brezbarvna do bledorumena raztopina.

Na voljo je v škatlah, ki vsebujejo eno stekleno vialo.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {mesec LLLL}

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:**Priprava razredčene raztopine**

- Razredčeno raztopino pripravite takoj, ko vialo/viale vzamete iz hladilnika; viala/viale so lahko shranjene tudi pri sobni temperaturi (zaščitene pred svetlobo) do 24 ur pred pripravo razredčene raztopine.
- Pred razredčenjem vsebino vial pregledajte in se prepričajte, da ni spremenjene barve in ne vsebuje delcev. Zdravilo ZINPLAVA je bistra do zmerno opalescentna, brezbarvna do bledorumenasta raztopina. Če je raztopina spremenjene barve ali vsebuje vidne delce, vial ne uporabite.
- Viala ne stresajte.
- Potrebno količino povlecite iz vial(e) glede na bolnikovo telesno maso (v kg) in jo prenesite v intravensko vrečko, ki vsebuje 0,9 % raztopino natrijevega klorida za injiciranje ali 5 % raztopino glukoze za injiciranje, da pripravite razredčeno raztopino s končno koncentracijo od 1 do 10 mg/ml. Raztopino premešajte s previdnim obračanjem.
- Vialo/viale in vso neporabljeno vsebino zavržite.
- Če je razredčena raztopina shranjena v hladilniku, pred uporabo pustite, da se intravenska vrečka ogreje na sobno temperaturo.
- Razredčene raztopine ne smete zamrzniti.

Način uporabe

- Razredčeno raztopino za infundiranje aplicirajte intravensko v 60 minutah; uporabite sterilen, nepirogen 0,2 do 5 µm linijski ali dodatni filter, ki minimalno veže beljakovine. Zdravila ZINPLAVA se ne sme aplicirati s hitro infuzijo ali z bolusno injekcijo.
- Razredčeno raztopino je mogoče infundirati skozi centralno linijo ali periferni kateter.
- Zdravila ZINPLAVA se po isti infuzijski liniji ne sme aplicirati sočasno z nobenim drugim zdravilom.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.