

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ZINPLAVA 25 mg/mL concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni mL di concentrato contiene 25 mg di bezlotoxumab.
Un flaconcino da 40 mL contiene 1.000 mg di bezlotoxumab.

Bezlotoxumab è un anticorpo monoclonale umano, prodotto in cellule ovariche di criceto cinese mediante tecnologia di DNA ricombinante. Si lega alla tossina B di *C. difficile*.

Eccipiente(i) con effetti noti

Ogni mL di concentrato contiene 0,2 mmol di sodio, pari a 4,57 mg di sodio.
Questo corrisponde a 182,8 mg di sodio per flaconcino.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione.
Liquido limpido o moderatamente opalescente, da incolore a giallo chiaro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

ZINPLAVA è indicato per la prevenzione della recidiva dell'infezione da *Clostridium difficile* (CDI) negli adulti ad alto rischio di recidiva di CDI (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

ZINPLAVA deve essere somministrato durante il ciclo di terapia antibatterica per CDI (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

ZINPLAVA deve essere somministrato in una singola infusione endovenosa di 10 mg/kg (vedere di seguito e paragrafo 6.6).

L'esperienza sulla somministrazione di ZINPLAVA nei pazienti è limitata ad un singolo episodio da CDI e ad una singola somministrazione (vedere paragrafo 4.4).

Popolazioni speciali

Anziani

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti di età ≥ 65 anni (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di ZINPLAVA nei pazienti di età inferiore ai 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

- Somministrare la soluzione diluita per infusione per via endovenosa nell'arco di 60 minuti utilizzando un filtro in linea o aggiuntivo sterile, apirogeno, con bassa capacità di legame proteico, di dimensioni comprese tra 0,2 e 5 micron. ZINPLAVA non deve essere somministrato mediante infusione endovenosa rapida o bolo.
- La soluzione diluita può essere infusa mediante catetere centrale o periferico.
- ZINPLAVA non deve essere co-somministrato simultaneamente con altri medicinali attraverso la stessa linea di infusione.

Per le istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

ZINPLAVA non è un trattamento per CDI e non ha effetto sull'episodio da CDI in corso. ZINPLAVA deve essere somministrato durante il ciclo di terapia antibatterica per CDI. Non ci sono dati sull'efficacia di ZINPLAVA se somministrato dopo i primi 10-14 giorni dall'inizio della terapia antibatterica per CDI.

ZINPLAVA non deve essere somministrato mediante infusione endovenosa rapida o bolo.

Non vi è esperienza sulla somministrazione ripetuta di ZINPLAVA in pazienti con CDI. Negli studi clinici, ai pazienti con CDI è stata somministrata solo una dose singola di ZINPLAVA (vedere paragrafo 5.1).

Sodio

Questo medicinale contiene 182,8 mg di sodio per flaconcino, equivalente a 9,1 % dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati condotti studi formali d'interazione con altri medicinali. In genere gli anticorpi monoclonali terapeutici non hanno una potenziale interazione farmaco-farmaco significativa, poiché non hanno un impatto diretto sugli enzimi del citocromo P450 e non sono substrati di trasportatori epatici o renali.

Le interazioni farmaco-farmaco mediate da bezlotoxumab sono improbabili poiché il bersaglio di bezlotoxumab è una tossina esogena.

Una concomitante terapia orale standard per il trattamento antibatterico di CDI è stata somministrata insieme a ZINPLAVA.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di bezlotoxumab in donne in gravidanza sono in numero limitato. Gli studi sugli animali non mostrano una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). ZINPLAVA non deve essere usato durante la gravidanza a meno che le condizioni cliniche della donna rendano necessario il trattamento con bezlotoxumab.

Allattamento

Non è noto se bezlotoxumab sia secreto nel latte umano. Data la possibilità che gli anticorpi monoclonali vengano escreti nel latte umano, si deve decidere se interrompere l'allattamento o evitare la somministrazione di ZINPLAVA, tenendo in considerazione l'importanza del trattamento con ZINPLAVA per la madre.

Fertilità

Non sono disponibili dati clinici sui possibili effetti di bezlotoxumab sulla fertilità. Non sono stati condotti studi sulla fertilità negli animali. Studi di reattività crociata tissutale non hanno evidenziato alcun legame di bezlotoxumab ai tessuti riproduttivi e studi di tossicità a dosi ripetute condotti sul topo non hanno evidenziato alcun effetto degno di nota sugli organi riproduttivi maschili e femminili (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Bezlotoxumab non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Il profilo di sicurezza di ZINPLAVA è stato valutato in due studi clinici di fase III. Le reazioni avverse più comuni a seguito del trattamento con ZINPLAVA (riportate in $\geq 4\%$ dei pazienti entro le prime 4 settimane successive all'infusione) sono state nausea, diarrea, piressia e cefalea. Queste reazioni avverse sono state riportate con una frequenza simile nei pazienti trattati con placebo rispetto ai pazienti trattati con ZINPLAVA.

Tabella delle reazioni avverse

Nella Tabella 1 sono riportate le reazioni avverse segnalate entro le 4 settimane successive all'infusione nei pazienti trattati con ZINPLAVA, elencate sulla base della Classificazione per sistemi e organi. La frequenza delle reazioni avverse è definita come segue: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto rara ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna categoria di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine di frequenza decrescente.

Tabella 1: Reazioni avverse con ZINPLAVA

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Frequenza	Reazione(i) avversa(e)
Patologie del sistema nervoso	Comune	Cefalea
Patologie gastrointestinali	Comune	Nausea, diarrea
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Piressia
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Comune	Reazioni correlate all'infusione†

† Vedere sotto Descrizione di reazioni avverse selezionate.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Reazioni avverse gravi

Nel contesto degli studi clinici, nelle 12 settimane successive all'infusione sono state riportate reazioni avverse gravi nel 29 % dei pazienti trattati con ZINPLAVA e nel 33 % dei pazienti trattati con placebo.

Reazioni correlate all'infusione

Complessivamente, il 10 % dei soggetti nel gruppo di trattamento con ZINPLAVA ha sperimentato una o più reazioni avverse specificatamente riconducibili all'infusione il giorno dell'infusione o il giorno successivo, contro l'8 % dei soggetti nel gruppo trattato con placebo. Le reazioni avverse specificatamente riconducibili all'infusione riportate nello $\geq 0,5$ % dei soggetti trattati con ZINPLAVA e verificatesi con una frequenza maggiore rispetto al gruppo placebo sono state nausea (3 %), affaticamento (1 %), piressia (1 %), capogiro (1 %), cefalea (2 %), dispnea (1 %) e ipertensione (1 %). La maggior parte dei pazienti che hanno sperimentato una reazione avversa specificatamente riconducibile all'infusione ha riportato una reazione con un'intensità massima classificabile come lieve (78 %) o moderata (20 %) e la maggioranza delle reazioni si è risolta entro 24 ore dall'insorgenza.

Reazioni avverse immuno-correlate

In uno studio clinico di fase I, soggetti sani sono stati trattati con due dosi consecutive di 10 mg/kg di bezlotoxumab a distanza di 12 settimane. Le reazioni avverse manifestatesi dopo la seconda dose non sono state marcatamente differenti da quelle osservate dopo la somministrazione della prima dose e risultano coerenti con le reazioni avverse osservate nei due studi di fase III (MODIFY I e MODIFY II; vedere paragrafo 5.1), durante i quali tutti i pazienti hanno ricevuto una dose singola.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Non esiste esperienza clinica di sovradosaggio con ZINPLAVA. Negli studi clinici sono stati somministrati a soggetti sani fino a 20 mg/kg, generalmente ben tollerati. In caso di sovradosaggio, i pazienti devono essere tenuti sotto stretto monitoraggio per la comparsa di eventuali segni o sintomi di reazioni avverse e deve essere avviato un trattamento sintomatico appropriato.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antinfettivi ad uso sistemico, immunoglobuline specifiche. Codice ATC: J06BB21

Meccanismo d'azione

Bezlotoxumab è un anticorpo monoclonale umano antitossina che si lega con alta affinità alla tossina B di *C. difficile* e ne neutralizza l'attività. Bezlotoxumab previene la recidiva di CDI fornendo un'immunità passiva contro la tossina prodotta a seguito dello sviluppo delle spore di *C. difficile* persistenti o di nuova acquisizione.

Effetti farmacodinamici

Microbiologia

Attività in vitro e in vivo

L'epitopo della tossina B al quale si lega bezlotoxumab viene conservato, seppure non identico, in tutte le sequenze tossiniche note.

Studi clinici

L'efficacia di ZINPLAVA (bezlotoxumab) è stata studiata in due studi clinici multicentrici di fase III randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo (MODIFY I e MODIFY II) nei quali 810 pazienti sono stati randomizzati a bezlotoxumab e 803 pazienti a placebo. Il numero di pazienti che hanno completato gli studi e inclusi nel gruppo di analisi completo (full analysis set, FAS), era 781 nel gruppo ZINPLAVA versus 773 nel gruppo placebo. Tutti i pazienti hanno ricevuto la concomitante terapia antibatterica standard per il trattamento di CDI. La randomizzazione è stata stratificata per agente antibatterico e stato di ospedalizzazione (paziente ricoverato vs. paziente ambulatoriale) al momento dell'ingresso nello studio. I pazienti adulti avevano una diagnosi confermata di CDI, caratterizzata da diarrea (3 o più evacuazioni di feci molli, definite secondo la scala delle feci di Bristol, di tipo da 5 a 7 nell'arco di 24 ore o in un intervallo temporale più breve) e positività al test fecale per i ceppi tossigeni di *C. difficile* eseguito su un campione di feci raccolto non più di 7 giorni prima dell'arruolamento nello studio.

I pazienti sono stati sottoposti a un ciclo di 10-14 giorni di terapia antibatterica orale per CDI (metronidazolo, vancomicina o fidaxomicina, scelta dallo sperimentatore). I pazienti trattati con vancomicina orale o con fidaxomicina orale potevano essere trattati anche con metronidazolo per via endovenosa.

Un'infusione singola di ZINPLAVA o placebo era stata somministrata prima del completamento della terapia antibatterica e i pazienti sono stati monitorati per 12 settimane dopo l'infusione. La somministrazione di ZINPLAVA o del placebo è avvenuta, in relazione all'inizio della terapia antibiotica standard, dal giorno prima fino a 14 giorni dopo l'inizio della terapia antibatterica (mediana al giorno 3).

Le caratteristiche al basale dei 781 pazienti trattati con ZINPLAVA e dei 773 pazienti trattati con placebo erano generalmente simili nei diversi gruppi di trattamento. L'età mediana dei pazienti era di 65 anni; l'85 % di essi era di razza bianca, il 57 % di sesso femminile e il 68 % era ospedalizzato. Una percentuale simile di pazienti è stata trattata con metronidazolo per via orale (48 %) o vancomicina per via orale (48 %) e solo il 4 % è stato trattato con fidaxomicina come terapia antibatterica per CDI.

I tassi di recidiva di CDI sono mostrati nella Tabella 2.

Tabella 2: Tasso di recidiva di CDI nelle 12 settimane successive all'infusione (studi MODIFY I e MODIFY II, Full Analysis Set*)

ZINPLAVA con terapia antibiotica standard [†] Percentuale (n/N)	Placebo con terapia antibiotica standard [†] Percentuale (n/N)	Differenza aggiustata (IC 95 %) [‡]	Valore p
16,5 (129/781)	26,6 (206/773)	-10,0 (-14,0; -6,0)	<0,0001

n = numero di pazienti nella popolazione analizzata rispondente ai criteri previsti per l'endpoint
N = numero di pazienti inclusi nella popolazione analizzata
* Full Analysis Set = sottoclasse di tutti i pazienti randomizzati con l'esclusione di quelli che: (i) non avevano ricevuto l'infusione del medicinale in studio, (ii) non avevano un test fecale locale positivo per i ceppi tossigeni di *C. difficile*; (iii) non erano stati sottoposti alla terapia standard stabilita dal protocollo nella finestra di 1 giorno dall'infusione; (iv) non soddisfacevano i criteri delle norme di GCP
[†] Terapia antibatterica standard = metronidazolo o vancomicina o fidaxomicina
[‡] Valore p unidirezionale basato sul metodo Miettinen-Nurminen stratificato in base al protocollo (studi MODIFY I e MODIFY II), per terapia antibatterica standard (metronidazolo vs. vancomicina vs. fidaxomicina) e per stato di ospedalizzazione (paziente ricoverato vs. paziente ambulatoriale)

La tabella 3 mostra i risultati di un'analisi aggregata pianificata in modo prospettico dei tassi di recidiva di CDI in sottogruppi di pazienti prestabiliti ad alto rischio di recidiva di CDI nel contesto dei due studi di fase III. Complessivamente, il 51 % aveva un'età ≥ 65 anni, il 29 % aveva un'età ≥ 75 anni e il 39 % aveva ricevuto uno o più agenti antibatterici per via sistemica durante le 12 settimane del periodo di follow-up. Del totale, il 28 % aveva presentato uno o più episodi di CDI nei sei mesi precedenti l'episodio in corso di trattamento (un episodio nel 18 % dei pazienti, due episodi nel 7 % dei pazienti e 3 o più episodi in un numero inferiore di pazienti). Il 21 % dei pazienti era immunocompromesso e il 16 % presentava una CDI clinicamente severa. Tra i 976/1554 (62 %) pazienti con una coltura fecale al basale positiva per *C. Difficile*, un ceppo ipervirulento (ribotipi 027, 078 o 244) è stato isolato nel 22 % (217 di 976 pazienti), nella maggior parte dei casi (87 %, 189 di 217 ceppi) era di ribotipo 027.

Questi pazienti presentavano fattori di rischio complessivamente ma non esclusivamente associati ad un rischio più elevato di recidiva di CDI. I risultati di efficacia non puntavano ad un beneficio di ZINPLAVA in pazienti con fattori di rischio non noti per CDI.

Tabella 3: Tasso di recidiva di CDI per sottogruppo di fattore di rischio (studi MODIFY I e MODIFY II, Full Analysis Set*)

Caratteristica al momento dell'ingresso nello studio	ZINPLAVA con terapia antibiotica standard [†] Percentuale (n/m)	Placebo con terapia antibiotica standard [†] Percentuale (n/m)	Differenza (IC 95 %) [‡]
Età ≥ 65 anni	15,4 (60/390)	31,4 (127/405)	-16,0 (-21,7; -10,2)
Storia di uno o più episodi di CDI negli ultimi 6 mesi	25,0 (54/216)	41,1 (90/219)	-16,1 (-24,7; -7,3)
Immunocompromissione [§]	14,6 (26/178)	27,5 (42/153)	-12,8 (-21,7; -4,1)
CDI severa [¶]	10,7 (13/122)	22,4 (28/125)	-11,7 (-21,1; -2,5)
Infezione da ceppo ipervirulento [#]	21,6 (22/102)	32,2 (37/115)	-10,6 (-22,1; 1,3)
Infezione da ribotipo 027	23,6 (21/89)	34,0 (34/100)	-10,4 (-23,0; 2,6)

n = Numero di pazienti all'interno del sottogruppo rispondente ai criteri previsti per l'endpoint
m = Numero di pazienti all'interno del sottogruppo
* Full Analysis Set = sottoclasse di tutti i pazienti randomizzati con l'esclusione di quelli che: (i) non avevano ricevuto l'infusione del medicinale in studio, (ii) non avevano un test fecale locale positivo per i ceppi tossigeni di *C. difficile*; (iii) non erano stati sottoposti alla terapia standard stabilita dal protocollo nella finestra di 1 giorno dall'infusione
[†] Terapia antibatterica standard = metronidazolo o vancomicina o fidaxomicina
[‡] In base al metodo Miettinen-Nurminen senza stratificazione
[§] In base alle condizioni mediche o ai medicinali ricevuti suscettibili di indurre immunosoppressione
[¶] Punteggio Zar ≥ 2
[#] Ceppo ipervirulento inclusi i seguenti: ribotipi 027, 078 o 244

Negli studi, i tassi di guarigione clinica della presentazione dell'episodio da CDI erano comparabili tra i bracci di trattamento.

Immunogenicità

L'immunogenicità di ZINPLAVA è stata valutata utilizzando un test di elettrochemiluminescenza (ECL) negli studi MODIFY I e MODIFY II.

A seguito del trattamento con ZINPLAVA negli studi MODIFY I e MODIFY II, nessuno dei 710 pazienti valutabili è risultato positivo al test per lo sviluppo di anticorpi anti-bezlotoxumab emergenti in seguito al trattamento. Sebbene ZINPLAVA sia destinato alla somministrazione in dose singola, l'immunogenicità di bezlotoxumab a seguito di una seconda somministrazione di 10 mg/kg, a distanza di 12 settimane dalla prima dose, è stata valutata in 29 soggetti sani. Dopo la seconda dose non è stata rilevata la presenza di anticorpi anti-bezlotoxumab.

Non ci sono dati sulla somministrazione ripetuta di bezlotoxumab in pazienti con CDI.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con ZINPLAVA in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per la prevenzione della recidiva dell'infezione da *Clostridium difficile* (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Bezlotoxumab viene somministrato per via endovenosa ed è pertanto immediatamente e completamente biodisponibile. Dopo una singola dose endovenosa di 10 mg/kg di bezlotoxumab, i valori medi per l'AUC_(0-∞) e la C_{max} erano rispettivamente di 53.000 mcg·h/mL e 185 mcg/mL, nei

pazienti con CDI. L'esposizione a bezlotoxumab in soggetti sani cresceva in maniera approssimativamente proporzionale alla dose nel range di dosaggio di 0,3-20 mg/kg.

Distribuzione

Bezlotoxumab ha una distribuzione extravascolare limitata. Il volume medio di distribuzione di bezlotoxumab è stato di 7,33 L (CV: 16 %).

Biotrasformazione

Bezlotoxumab viene catabolizzato mediante processi di degradazione proteica; il metabolismo non contribuisce alla clearance del medicinale.

Eliminazione

Bezlotoxumab viene eliminato dal corpo principalmente mediante degradazione proteica. La clearance media di bezlotoxumab è stata di 0,317 L/giorno (CV: 41 %) e l'emivita ($t_{1/2}$) è stata di circa 19 giorni (28 %).

Popolazioni speciali

Gli effetti di diverse covariate sulla farmacocinetica di bezlotoxumab sono stati valutati in un'analisi farmacocinetica di popolazione. La clearance di bezlotoxumab aumentava al crescere del peso corporeo; le risultanti differenze in termini di esposizione sono adeguatamente gestite con la somministrazione di una dose calcolata sulla base del peso corporeo.

I fattori di seguito indicati non hanno avuto alcun effetto clinicamente significativo sull'esposizione a bezlotoxumab e non richiedono un aggiustamento della dose: età (range compreso tra i 18 e i 100 anni), sesso, razza, etnia, compromissione renale, compromissione epatica e presenza di comorbidità.

Compromissione renale

L'effetto della compromissione renale sulla farmacocinetica di bezlotoxumab è stato valutato in pazienti con compromissione renale lieve (eGFR da 60 a < 90 mL/min/1,73 m²), moderata (eGFR da 30 a < 60 mL/min/1,73 m²) o severa (eGFR da 15 a < 30 mL/min/1,73 m²) o con malattia renale allo stadio terminale (eGFR < 15 mL/min/1,73 m²), confrontati con pazienti con una funzionalità renale normale (eGFR ≥ 90 mL/min/1,73 m²). Non sono state rilevate differenze clinicamente significative in termini di esposizione a bezlotoxumab tra i pazienti con compromissione renale e i pazienti con una funzionalità renale normale.

Compromissione epatica

L'effetto della compromissione epatica sulla farmacocinetica di bezlotoxumab è stato valutato in pazienti con compromissione epatica (soggetti con due o più dei fattori di seguito indicati: [1] albumina ≤ 3,1 g/dL; [2] ALT ≥ 2 X ULN; [3] bilirubina totale ≥ 1,3 X ULN; o [4] epatopatia lieve, moderata o severa secondo l'indice di comorbidità di Charlson), confrontati con pazienti con funzionalità epatica normale. Non sono state rilevate differenze clinicamente significative in termini di esposizione a bezlotoxumab tra i pazienti con compromissione epatica e i pazienti con una funzionalità epatica normale.

Anziani

L'effetto dell'età sulla farmacocinetica di bezlotoxumab è stato valutato in pazienti di età compresa tra i 18 e i 100 anni. Non sono state rilevate differenze clinicamente significative in termini di esposizione a bezlotoxumab tra i pazienti anziani di età pari o superiore a 65 anni e i pazienti di età inferiore ai 65 anni.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute. La genotossicità e il potenziale cancerogeno non sono stati valutati.

Non sono stati condotti studi di tossicità della riproduzione e dello sviluppo nell'animale con bezlotoxumab. Studi di tossicità a dosi ripetute condotti sul topo non hanno evidenziato alcun effetto degno di nota sugli organi riproduttivi maschili e femminili e non è stato osservato alcun legame ai tessuti riproduttivi in studi di reattività crociata tissutale.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acido citrico monoidrato (E330)
Acido dietilentriamminopentacetico
Polisorbato 80 (E433)
Sodio cloruro
Sodio citrato diidrato (E331)
Acqua per preparazioni iniettabili
Sodio idrossido (E524) (per l'aggiustamento del pH).

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino non aperto: 3 anni.

Soluzione per infusione: la stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata per 24 ore a 2°C – 8°C o per 16 ore a temperatura ambiente (pari o inferiore a 25°C). Questi limiti di tempo comprendono la conservazione della soluzione per infusione nella sacca da infusione endovenosa per tutta la durata dell'infusione. Da un punto di vista microbiologico, il medicinale deve essere usato immediatamente. Se il medicinale non viene usato immediatamente, i tempi di conservazione durante l'uso e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore e non devono superare 24 ore complessive a 2°C – 8°C o 16 ore a temperatura ambiente (pari o inferiore a 25°C).

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero a una temperatura compresa tra 2°C e 8°C. Non congelare. Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la diluizione vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino in vetro di tipo I contenente 40 mL di soluzione, con tappo in clorobutile e sigillo con capsula rimovibile.

Ogni scatola contiene un flaconcino.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Preparazione della soluzione diluita

- Preparare la soluzione diluita immediatamente dopo avere prelevato il(i) flaconcino(i) dall'ambiente refrigerato, oppure il(i) flaconcino(i) può (possono) essere conservato(i) a temperatura ambiente, al riparo dalla luce, per un massimo di 24 ore prima della preparazione della soluzione diluita.
- Esaminare visivamente il contenuto per verificare l'assenza di un'alterazione del colore o di particelle prima della diluizione. ZINPLAVA è un liquido limpido o moderatamente opalescente, da incolore a giallo chiaro. Non utilizzare il flaconcino se il colore della soluzione è alterato o se la soluzione contiene particelle visibili.
- Non agitare il flaconcino.
- Prelevare il volume richiesto dal(i) flaconcino(i) in base al peso del paziente (in kg) e trasferirlo in una sacca da infusione endovenosa contenente sodio cloruro 0,9 % per iniezione o destrosio 5 % per iniezione, per preparare una soluzione diluita con una concentrazione finale compresa tra 1 e 10 mg/mL. Miscelare la soluzione diluita capovolgendola delicatamente.
- Eliminare il(i) flaconcino(i) e l'eventuale contenuto non utilizzato.
- Se la soluzione diluita è refrigerata, lasciare che la sacca da infusione endovenosa raggiunga la temperatura ambiente prima dell'impiego.
- Non congelare la soluzione diluita.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/16/1156/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 18 gennaio 2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORI DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

Lonza Biologics Inc.
101 International Drive
Portsmouth
New Hampshire
03801
Stati Uniti

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

SP Labo N.V.
Industriepark 30 - Zone A
2220 Heist-op-den-Berg
Belgio

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).