



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ZINPLAVA® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Konzentrat enthält 25 mg Bezlotoxumab.

Eine 40-ml-Durchstechflasche enthält 1 000 mg Bezlotoxumab.

Eine 25-ml-Durchstechflasche enthält 625 mg Bezlotoxumab.

Bezlotoxumab ist ein humaner, monoklonaler Antikörper, der mittels rekombinanter DNA-Technologie in den Ovarialzellen des chinesischen Hamsters produziert wird. Er bindet an *Clostridium difficile* Toxin B.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

1 ml Konzentrat enthält 0,2 mmol Natrium, entsprechend 4,57 mg Natrium.

Dies entspricht 182,8 mg Natrium pro Durchstechflasche (für die 40-ml-Durchstechflasche) oder 114,3 mg Natrium pro Durchstechflasche (für die 25-ml-Durchstechflasche).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Klare bis leicht opaleszierende, farblose bis blass gelbliche Flüssigkeit.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

ZINPLAVA ist indiziert zur Prävention der Rekurrenz einer *Clostridioides difficile* Infektion (CDI) bei Erwachsenen sowie Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 1 Jahr mit einem hohen Rekurrenzzisiko einer CDI (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

ZINPLAVA muss während der antibakteriellen Therapie gegen eine CDI angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Erwachsene sowie Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 1 Jahr

ZINPLAVA ist als intravenöse Einmalinfusion mit 10 mg/kg zu verabreichen (siehe nachfolgend und Abschnitt 6.6).

Erfahrungswerte mit ZINPLAVA bei Patienten beschränken sich auf eine einmalige Episode einer CDI und eine einmalige Anwendung (siehe Abschnitt 4.4).

Besondere Patientengruppen

Ältere Menschen

Bei Patienten ≥ 65 Jahre ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Bezlotoxumab hat bei Kindern im Alter von unter 1 Jahr keinen relevanten Nutzen für die Indikation der Prävention einer CDI.

Art der Anwendung

- Die Infusionslösung ist über 60 Minuten intravenös unter Verwendung eines sterilen, pyrogenfreien Inline- oder Add-on-Filters (0,2 bis 5 Mikron) mit geringer Proteinbindung zu geben. ZINPLAVA ist nicht als intravenöse Druck- oder Bolus-Injektion anzuwenden.
- Die Infusionslösung kann über einen zentralen oder peripheren Venenkatheter infundiert werden.
- ZINPLAVA darf nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln über denselben Infusionsschlauch gegeben werden.

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

ZINPLAVA ist nicht zur Behandlung einer CDI indiziert und hat keine Wirkung auf die aktuelle Episode einer CDI. ZINPLAVA muss im Verlauf der antibakteriellen Therapie einer CDI verabreicht werden. Es sind keine Daten zur Wirksamkeit von ZINPLAVA verfügbar, wenn es erst 10 bis 14 Tage nach Beginn einer antibakteriellen Therapie gegen die CDI gegeben wird.

ZINPLAVA ist nicht als intravenöse Druck- oder Bolus-Injektion anzuwenden.

Es gibt keine Erfahrung zur wiederholten Anwendung von ZINPLAVA bei Patienten mit einer CDI. In klinischen Studien erhielten Patienten mit CDI nur eine Einzeldosis ZINPLAVA (siehe Abschnitt 5.1).

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält bis zu 182,8 mg Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 9,1 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine formalen Studien zur Erfassung von Arzneimittelwechselwirkungen durchgeführt. Typischerweise haben therapeutisch eingesetzte monoklonale Antikörper kein signifikantes Potenzial für Arzneimittelwechselwirkungen, da sie die Cytochrom- P450-Enzyme nicht direkt beeinflussen und keine Substrate für hepatische oder renale Transporter sind.

Durch Bezlotoxumab vermittelte Arzneimittelwechselwirkungen sind unwahrscheinlich, da Bezlotoxumab an einem exogenen Toxin angreift.

Zusammen mit ZINPLAVA wurde eine begleitende orale antibakterielle Standardtherapie (SoC) gegen die CDI durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen nur begrenzte Daten zur Anwendung von Bezlotoxumab bei Schwangeren vor. Tierstudien zeigen keine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). ZINPLAVA sollte nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, es sei denn, der Gesundheitszustand der Frau erfordert eine Behandlung mit Bezlotoxumab.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Bezlotoxumab in die Muttermilch übergeht. Da monoklonale Antikörper in die Muttermilch übergehen können, muss unter Berücksichtigung der Therapienotwendigkeit für die Mutter entschieden werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder auf eine Anwendung von ZINPLAVA verzichtet werden soll.

Fertilität

Es sind keine klinischen Daten über mögliche Auswirkungen von Bezlotoxumab auf die Fertilität verfügbar. Es wurden keine Fertilitätsstudien an Tieren durchgeführt. In Gewebestudien zur Kreuzreaktivität erfolgte keine Bindung von Bezlotoxumab an das Gewebe der Fortpflanzungsorgane. Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe an Mäusen zeigten keine nennenswerten Effekte auf die männlichen und weiblichen Reproduktionsorgane (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Bezlotoxumab hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Das Sicherheitsprofil von ZINPLAVA wurde bei Erwachsenen in zwei klinischen Phase-3-Studien untersucht. Die häufigsten Nebenwirkungen nach einer Behandlung mit ZINPLAVA (berichtet bei ≥ 4 % der Patienten innerhalb der ersten 4 Wochen nach Infusion) waren Übelkeit, Diarrhö, Fieber

und Kopfschmerz. Diese Nebenwirkungen wurden bei Patienten, die mit Placebo behandelt wurden, im Vergleich zu Patienten, die mit ZINPLAVA behandelt wurden, mit ähnlicher Häufigkeit berichtet.

Tabellarische Übersicht der Nebenwirkungen

Tabelle 1 listet die Nebenwirkungen nach Systemorganklasse auf, die bei Patienten innerhalb von 4 Wochen nach Infusion von ZINPLAVA berichtet wurden. Die Häufigkeit der Nebenwirkungen wird wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); sehr selten ($< 1/10\ 000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach absteigender Häufigkeit aufgeführt.

Tabelle 1: Nebenwirkungen unter ZINPLAVA

MedDRA Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung(en)
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Kopfschmerz
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Übelkeit, Diarrhö
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Fieber
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Häufig	Infusionsbedingte Reaktionen†

† Siehe nachfolgende Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Schwerwiegende Nebenwirkungen

In klinischen Studien wurden innerhalb von 12 Wochen nach Infusion bei 29 % der Patienten, die mit ZINPLAVA behandelt wurden und bei 33 % der Patienten, die Placebo erhielten, schwerwiegende Nebenwirkungen berichtet.

Infusionsbedingte Reaktionen

Im Vergleich zu 8 % der Patienten in der Placebogruppe erlitten insgesamt 10 % der Patienten in der ZINPLAVA Gruppe am Tag der Infusion oder am Tag danach eine oder mehrere infusionsspezifische Nebenwirkungen. Infusionsspezifische Nebenwirkungen die bei $\geq 0,5$ % der Patienten, die ZINPLAVA erhielten, berichtet wurden und häufiger als unter Placebo auftraten, waren Übelkeit (3 %), Müdigkeit (1 %), Fieber (1 %), Schwindelgefühl (1 %), Kopfschmerz (2 %), Dyspnoe (1 %) und Hypertonie (1 %). Von den Patienten, die eine infusionsspezifische Nebenwirkung erlitten, berichtete die Mehrheit über eine Reaktion mit einer leichten (78 %) oder moderaten (20 %) Maximalintensität. Der Großteil der Reaktionen bildete sich innerhalb von 24 Stunden nach Auftreten zurück.

Immunvermittelte Nebenwirkungen

In einer klinischen Phase-1-Studie erhielten gesunde Probanden im Abstand von 12 Wochen zwei Dosen Bezlotoxumab zu je 10 mg/kg Körpergewicht in Folge. Die beobachteten Nebenwirkungen nach der zweiten Dosis unterschieden sich nicht deutlich von denen nach der ersten und entsprachen den Nebenwirkungen, die in den zwei Phase-3-Studien (MODIFY I und MODIFY II, siehe Abschnitt 5.1) in denen alle Patienten eine Einmaldosis erhielten, beobachtet wurden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit von ZINPLAVA wurde in einer klinischen Phase-3-Studie (MODIFY III) untersucht, in der 107 pädiatrische Patienten im Alter von 1 bis < 18 Jahren (4 Patienten von 1 bis < 2 Jahren, 33 Patienten von 2 bis < 6 Jahren, 26 Patienten von 6 bis < 12 Jahren und 44 Patienten von 12 bis

< 18 Jahren) eine Einmaldosis von 10 mg/kg Körpergewicht ZINPLAVA erhielten. Das Sicherheitsprofil bei pädiatrischen Patienten entsprach dem bei Erwachsenen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung anzuzeigen über:

Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel,
Paul-Ehrlich-Institut,
Paul-Ehrlich-Str. 51 – 59,
63225 Langen,
Tel: +49 6103 77 0,
Fax: +49 6103 77 1234,
Website: <http://www.pei.de>

4.9 Überdosierung

Zur Überdosierung von ZINPLAVA gibt es keine klinische Erfahrung. In klinischen Studien erhielten gesunde Probanden bis zu 20 mg/kg Körpergewicht, was allgemein gut vertragen wurde. Im Falle einer Überdosierung sollten die Patienten engmaschig auf Zeichen oder Symptome von Nebenwirkungen überwacht und angemessen symptomatisch behandelt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunglobuline, Antibakterielle monoklonale Antikörper. ATC-Code: J06BC03

Wirkmechanismus

Bezlotoxumab ist ein humaner, monoklonaler Antitoxin-Antikörper, der mit hoher Affinität an *Clostridium difficile* Toxin B bindet und dessen Aktivität neutralisiert. Bezlotoxumab verhindert die Rekurrenz einer CDI mittels passiver Immunität gegen Toxine, die nach Auskeimen persistierender oder neu erworbener *C. difficile* Sporen gebildet werden.

Pharmakodynamische Wirkungen

Mikrobiologie

In-vitro- und In-vivo-Aktivität

Das Epitop des Toxin B, an das Bezlotoxumab bindet, ist konserviert, wenngleich nicht identisch, über alle bekannten Toxinsequenzen hinweg.

Klinische Studien

Die Wirksamkeit von ZINPLAVA (Bezlotoxumab) wurde in zwei randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten, multizentrischen Phase-3-Studien (MODIFY I und MODIFY II) untersucht, in denen 810 Patienten auf Bezlotoxumab und 803 auf Placebo randomisiert wurden. Die Anzahl der Patienten, die die Studien beendeten und in das *Full Analysis Set* (FAS) eingeschlossen wurden, betrug 781 in der ZINPLAVA Gruppe versus 773 in der Placebogruppe. Alle Patienten erhielten gleichzeitig eine antibakterielle Standardtherapie gegen die CDI. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Wahl der antibakteriellen Substanz sowie nach Status der Hospitalisierung (stationär vs. ambulant)

zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses. Die erwachsenen Patienten hatten die gesicherte Diagnose einer CDI, definiert als Diarrhö (Passage von 3 oder mehreren wässrig-breiigen Stühlen, entsprechend der Definition für Typ 5 bis 7 der Bristol-Stuhlformen-Skala, innerhalb 24 oder weniger Stunden) und ein positiver Stuhltest auf toxisches *C. difficile* aus einer Stuhlprobe, die nicht mehr als 7 Tage vor Studieneinschluss genommen wurde.

Die Patienten erhielten eine 10- bis 14-tägige orale antibakterielle Therapie gegen die CDI (nach Ermessen des Prüfarztes Metronidazol, Vancomycin oder Fidaxomicin). Patienten, die oral Vancomycin oder Fidaxomicin erhielten, konnten zusätzlich intravenös mit Metronidazol behandelt werden.

Vor Beendigung der antibakteriellen Therapie wurde eine Einmalinfusion ZINPLAVA oder Placebo verabreicht und die Patienten wurden über einen Zeitraum von 12 Wochen nach Infusion nachbeobachtet. Der Tag der Infusion von ZINPLAVA oder Placebo lag in einem Zeitraum von vor Beginn der antibakteriellen Therapie bis Tag 14 der Behandlung, im Mittel an Tag 3.

Bei Studienbeginn waren die Charakteristika der 781 Patienten, die ZINPLAVA und der 773, die Placebo erhielten, in den verschiedenen Behandlungsgruppen weitgehend vergleichbar. Das mediane Alter betrug 65 Jahre, 85 % waren kaukasischer Herkunft, 57 % waren weiblichen Geschlechts und 68 % waren stationäre Patienten. Ein vergleichbarer Anteil an Patienten erhielt oral Metronidazol (48 %) oder oral Vancomycin (48 %) und nur 4 % erhielten Fidaxomicin als antibakterielle Behandlung gegen die CDI.

Die Rezurrenzzraten der CDI werden in Tabelle 2 gezeigt.

Tabelle 2: Rezurrenzzrate der CDI bis Woche 12 nach Infusion (MODIFY I und MODIFY II, Full Analysis Set*)

ZINPLAVA mit SoC [†] Prozent (n/N)	Placebo mit SoC [†] Prozent (n/N)	Adjustierte Differenz (95 % KI) [‡]	p-Wert
16,5 (129/781)	26,6 (206/773)	-10,0 (-14,0; -6,0)	<0,0001

n = Anzahl der Patienten, die in der analysierten Population die Endpunktkriterien erfüllten
N = Anzahl der Patienten, die in die analysierte Population eingeschlossen wurde
* Full Analysis Set = Teilmenge aller randomisierter Patienten, ausgenommen Patienten, (i) die keine Infusion der Studienmedikation erhielten, (ii) bei denen kein positives Testergebnis für toxisches *C. difficile* im Stuhl vorlag; (iii) die innerhalb des 1-tägigen Zeitfensters der Infusion nicht die im Studienprotokoll definierte Standardtherapie erhielten; (iv) keine GCP-Compliance
[†] SoC = antibakterielle Standardtherapie (Standard of Care; Metronidazol oder Vancomycin oder Fidaxomicin)
[‡] Einseitiger p-Wert, basierend auf der Miettinen und Nurminen Methode, stratifiziert nach Protokoll (MODIFY I und MODIFY II), antibakterielle Standardtherapie (Metronidazol vs. Vancomycin vs. Fidaxomicin) und Status der Hospitalisierung (stationär vs. ambulant)

Tabelle 3 zeigt die Ergebnisse einer prospektiv geplanten, kombinierten Analyse der CDI-Rezurrenzzraten in präspezifizierten Subgruppen von Patienten mit einem hohen Rezurrenzzrisiko für eine CDI über die zwei Phase-3-Studien. Insgesamt waren 51 % \geq 65 Jahre, 29 % waren \geq 75 Jahre und 39 % erhielten ein oder mehrere systemische antibakterielle Substanzen während des 12-wöchigen Nachbeobachtungszeitraums; 28 % aller Studienteilnehmer erlitten bereits innerhalb der sechs Monate vor der aktuell behandelten Episode eine oder mehrere CDI-Episoden (18 % der Patienten hatten eine, 7 % hatten zwei und einige Patienten hatten 3 oder mehr vorangegangene Episoden); Einundzwanzig (21) Prozent der Patienten waren immunsupprimiert und bei 16 % lag eine klinisch schwere CDI vor. Unter den 976/1 554 (62 %) Patienten mit einer positiven *C. difficile*-Stuhlkultur bei Studieneintritt wurde bei 22 % (217 von 976) ein hypervirulenter Stamm (Ribotyp 027, 078 oder 244) isoliert, von denen die Mehrheit (87 %, 189 von 217 Stämmen) dem Ribotyp 027 entsprachen.

Vor allem, aber nicht ausschließlich, Patienten, bei denen Risikofaktoren vorlagen, waren mit einem erhöhten Rezurrenzzrisiko für CDI assoziiert. Die Ergebnisse zur Wirksamkeit deuten nicht auf einen Nutzen von ZINPLAVA bei Patienten ohne bekannte Risiken für eine CDI hin.

**Tabelle 3: Rekurrenzrate einer CDI nach Risikofaktor-Subgruppe
(MODIFY I und MODIFY II, Full Analysis Set*)**

Merkmal bei Studieneinschluss	ZINPLAVA mit SoC† Prozent (n/m)	Placebo mit SoC† Prozent (n/m)	Differenz (95 % KI)‡
Alter ≥ 65 Jahre	15,4 (60/390)	31,4 (127/405)	-16,0 (-21,7; -10,2)
Vorgeschichte einer oder mehrerer Episoden einer CDI in den letzten 6 Monaten	25,0 (54/216)	41,1 (90/219)	-16,1 (-24,7; -7,3)
Immunsupprimiert§	14,6 (26/178)	27,5 (42/153)	-12,8 (-21,7; -4,1)
Schwere CDI¶	10,7 (13/122)	22,4 (28/125)	-11,7 (-21,1; -2,5)
Infiziert mit hypervirulentem Stamm#	21,6 (22/102)	32,2 (37/115)	-10,6 (-22,1; 1,3)
Infiziert mit Ribotyp 027	23,6 (21/89)	34,0 (34/100)	-10,4 (-23,0; 2,6)

n = Anzahl der Patienten in der Subgruppe, die die Endpunktkriterien erfüllten
m = Anzahl der Patienten in der Subgruppe

* Full Analysis Set = Teilmenge aller randomisierter Patienten, ausgenommen Patienten, (i) die keine Infusion der Studienmedikation erhielten, (ii) bei denen kein positives Testergebnis für toxisches *C. difficile* im Stuhl vorlag; (iii) die innerhalb des 1-tägigen Zeitfensters der Infusion nicht die im Studienprotokoll definierte Standardtherapie erhielten

† SoC = antibakterielle Standardtherapie (Standard of Care; Metronidazol oder Vancomycin oder Fidaxomicin)

‡ Basierend auf der Miettinen und Nurminen Methode ohne Stratifizierung

§ Basierend auf dem Gesundheitszustand oder den verabreichten Medikationen der/die zu einer Immunsuppression führen könnte(n)

¶ Zar-Punkteskala ≥ 2

Hypervirulenter Stamm: Ribotyp 027, 078 oder 244

In den Studien waren die klinischen Heilungsraten der vorliegenden Episoden der CDI in beiden Behandlungsarmen vergleichbar.

Kinder und Jugendliche

ZINPLAVA wurde in einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten, multizentrischen Studie (MODIFY III) bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 bis < 18 Jahren untersucht. Die in die Studie eingeschlossenen Patienten hatten die Diagnose einer CDI und erhielten eine Standardtherapie (Vancomycin, Metronidazol oder Fidaxomicin) für die Baseline-CDI-Episode. In dieser Studie wurden 143 Patienten randomisiert und behandelt, wobei 107 Patienten eine Einmalinfusion ZINPLAVA (10 mg/kg Körpergewicht) und 36 Patienten eine Placeboinfusion erhielten. 58 % der randomisierten Patienten waren im Alter von 1 bis < 12 Jahren, 52 % waren männlich, 80 % waren kaukasischer Herkunft und 7 % ethnisch gemischter Herkunft. Die Mehrheit (94 %) der Patienten hatte einen oder mehrere Risikofaktoren für die Rekurrenz einer CDI. Die häufigsten Risikofaktoren waren eine Immunsuppression (72,7 %) und die Behandlung mit einem oder mehreren systemischen antibakteriellen Wirkstoffen im Laufe der CDI-Behandlung während der Baseline-Episode (62,6 %).

Die primären Ziele dieser Studie waren die Bewertung der Sicherheit und Pharmakokinetik von Bezlotoxumab, die Wirksamkeit war ein sekundärer deskriptiver Endpunkt. Hinsichtlich der Ergebnisse zur Pharmakokinetik siehe Abschnitt 5.2. Nach Verabreichung einer Einmalinfusion Bezlotoxumab oder Placebo betrug der Prozentsatz der Patienten in der mITT-Population mit anfänglichem klinischen Ansprechen, bei denen innerhalb von 12 Wochen eine CDI-Rekurrenz auftrat und die ein hohes Risiko für die Rekurrenz einer CDI aufwiesen, 12,1 % (11/91) gegenüber 15,2 % (5/33).

Immunogenität

Die Immunogenität von ZINPLAVA wurde mittels Bestimmung der Elektrochemilumineszenz (ECL) in MODIFY I, MODIFY II und MODIFY III ermittelt.

Nach der Behandlung mit ZINPLAVA in MODIFY I und MODIFY II wurde keiner der 710 auswertbaren Patienten positiv auf therapieassoziierte Anti-Bezlotoxumab Antikörper getestet. Obwohl ZINPLAVA für die einmalige Anwendung vorgesehen ist, wurde bei 29 gesunden Probanden die Immunogenität nach einer zweiten Verabreichung von 10 mg/kg Körpergewicht, 12 Wochen nach der ersten Dosis beurteilt. Nach der zweiten Dosis wurden keine Anti-Bezlotoxumab Antikörper detektiert.

Im Rahmen der Studie MODIFY III wurden 2 der 100 auswertbaren pädiatrischen Patienten nach der Behandlung mit ZINPLAVA positiv auf Anti-Bezlotoxumab-Antikörper getestet; keiner hatte neutralisierende Antikörper.

Es liegen keine Daten zur wiederholten Anwendung von Bezlotoxumab bei Patienten mit einer CDI vor.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Bezlotoxumab wird intravenös verabreicht und ist daher sofort und vollständig bioverfügbar. Nach einer intravenösen Einmalgabe von 10 mg/kg Körpergewicht Bezlotoxumab lagen die geometrischen Mittelwerte (% CV) bei Patienten mit einer CDI für $AUC_{(0-\infty)}$, C_{max} und $C_{12 \text{ Wochen}}$ bei 53 000 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (40,2 %), 185 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (20,7 %) beziehungsweise 3,23 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (120,7 %). Bei gesunden Probanden stieg die Exposition gegenüber Bezlotoxumab innerhalb des Dosisbereichs von 0,3 bis 20 mg/kg Körpergewicht annähernd proportional zur Dosis an.

Verteilung

Bezlotoxumab zeigt eine geringe extravaskuläre Verteilung. Das mittlere Verteilungsvolumen von Bezlotoxumab betrug 7,33 l (CV: 16 %).

Biotransformation

Bezlotoxumab wird durch Protein-Abbauprozesse abgebaut; der Metabolismus trägt nicht zur Ausscheidung bei.

Elimination

Der Körper eliminiert Bezlotoxumab primär durch Proteinabbau. Die mittlere Clearance von Bezlotoxumab betrug 0,317 l/Tag (CV: 41 %) und die terminale Halbwertszeit ($t_{1/2}$) ungefähr 19 Tage (28 %).

Besondere Patientengruppen

Die Auswirkungen verschiedener Kovariablen auf die Pharmakokinetik von Bezlotoxumab wurden in populationsbezogenen pharmakokinetischen Analysen untersucht. Die Clearance von Bezlotoxumab nahm mit zunehmendem Körpergewicht zu; daraus resultierende Expositionsunterschiede werden durch eine gewichtsbasierte Dosierung ausreichend berücksichtigt.

Folgende Faktoren hatten keinen klinisch relevanten Effekt auf die Exposition gegenüber Bezlotoxumab und erfordern daher keine Dosisanpassung: Alter (Bereich 18 bis 100 Jahre), Geschlecht, Rasse, ethnische Abstammung, Einschränkung der Nierenfunktion, Einschränkung der Leberfunktion und Vorliegen komorbider Erkrankungen.

Einschränkung der Nierenfunktion

Die Auswirkung einer eingeschränkten Nierenfunktion auf die Pharmakokinetik von Bezlotoxumab wurde bei Patienten mit leichter (eGFR 60 bis < 90 ml/min/1,73 m²), moderater (eGFR 30 bis < 60 ml/min/1,73 m²) oder schwerer (eGFR 15 bis < 30 ml/min/1,73 m²) Einschränkung der Nierenfunktion oder einer Nierenerkrankung im Endstadium (eGFR < 15 ml/min/1,73 m²) im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion (eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m²) untersucht. Es wurden keine klinisch relevanten Unterschiede in der Exposition gegenüber Bezlotoxumab bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion festgestellt.

Einschränkung der Leberfunktion

Die Auswirkung einer eingeschränkten Leberfunktion auf die Pharmakokinetik von Bezlotoxumab wurde bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion (definiert als Vorliegen von zwei oder mehreren der folgenden Kriterien: [1] Albumin ≤ 3,1 g/dl; [2] ALT ≥ 2 X ULN; [3] Gesamtbilirubin ≥ 1,3 X ULN; oder [4] leichte, moderate oder schwere Lebererkrankung gemäß *Charlson Co-morbidity Index*) im Vergleich zu Patienten mit normaler Leberfunktion untersucht. Es wurden keine klinisch relevanten Unterschiede in der Exposition gegenüber Bezlotoxumab bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion im Vergleich zu Patienten mit normaler Leberfunktion festgestellt.

Ältere Patienten

Die Auswirkung des Alters auf die Pharmakokinetik von Bezlotoxumab wurde bei Patienten im Alter von 18 bis 100 Jahren untersucht. Es wurden keine klinisch relevanten Unterschiede in der Exposition gegenüber Bezlotoxumab zwischen älteren Patienten im Alter von 65 Jahren und älter und Patienten im Alter von unter 65 Jahren festgestellt.

Kinder und Jugendliche

Tabelle 4 zeigt die Pharmakokinetik von Bezlotoxumab bei pädiatrischen Patienten im Alter ab 1 Jahr (N = 91), die eine intravenöse Einmalinfusion mit 10 mg/kg Körpergewicht Bezlotoxumab erhielten. Die Exposition gegenüber Bezlotoxumab bei pädiatrischen Patienten (AUC_{0-inf}) war mit der bei Erwachsenen vergleichbar.

Tabelle 4: Zusammenfassung der Pharmakokinetik von Bezlotoxumab bei pädiatrischen Patienten nach Altersgruppe folgend der Verabreichung einer Einmalinfusion mit 10 mg/kg Körpergewicht Bezlotoxumab

	Altersgruppe			
	1 bis < 4 Jahre (N = 20)	4 bis < 7 Jahre (N = 13)	7 bis < 12 Jahre (N = 21)	12 bis < 18 Jahre (N = 37)
PK-Parameter	Geometrischer Mittelwert (% CV)			
C _{max} (µg/ml)	112 (37,4 %)	136 (32,2 %)	143 (24,0 %)	155 (28,2 %)
AUC _{inf} (µg*h/ml)	44 500 (33,4 %)	40 400 (33,7 %)	43 600 (38,5 %)	56 100 (30,7 %) [†]
C _{12 Wochen} (µg/ml)	2,70 (83,2 %) [‡]	1,46 (196,6 %)	2,45 (88,7 %) [‡]	3,85 (73,0 %) [†]
Terminale Halbwertszeit (Tage)	18,4 (32,0 %)	17,6 (36,6 %)	18,2 (35,3 %)	21,7 (22,1 %) [†]
Clearance (l/Tag)	0,070 (33,2 %)	0,116 (44,2%)	0,171 (45,0 %)	0,240 (33,7 %) [†]
Verteilungs- volumen (l)	1,85 (39,1 %)	2,95 (36,8 %)	4,51 (27,7 %)	7,50 (33,3 %) [†]

[†] N = 36; PK-Parameter außer C_{max} konnten bei einem Patienten aufgrund eines unvollständigen Konzentrations-Zeit-Profiles nicht bestimmt werden

[‡] N = 19; C_{12 Wochen} bei 1 oder 2 Patienten nicht bestimmt

Tabelle 5: Zusammenfassung der Pharmakokinetik von Bezlotoxumab bei pädiatrischen Patienten nach Körpergewicht folgend der Verabreichung einer Einmalinfusion mit 10 mg/kg Körpergewicht Bezlotoxumab

	Körpergewichtsgruppe				
	< 15 kg (N = 14)	15 bis < 20 kg (N = 13)	20 bis < 30 kg (N = 17)	30 bis < 40 kg (N = 13)	≥ 40 kg (N = 34)
PK-Parameter	Geometrischer Mittelwert (% CV)				
C _{max} (µg/ml)	123 (31,5 %)	116 (49,4 %)	130 (20,4 %)	144 (25,8 %)	160 (26,4 %)
AUC _{inf} (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 Wochen} (µg/ml)	2,32 (67,8 %) [‡]	2,81 (92,9 %)	1,84 (199,5 %) [§]	2,49 (80,0 %)	3,79 (82,6 %) [†]
Terminale Halbwertszeit (Tage)	17,3 (29,7 %)	20,3 (26,2 %)	17,7 (46,5 %)	20,2 (23,4 %)	20,9 (24,4 %) [†]
Clearance (l/Tag)	0,063 (29,5 %)	0,093 (32,0 %)	0,146 (47,0 %)	0,191 (23,8 %)	0,250 (35,0 %) [†]
Verteilungs- volumen (l)	1,57 (31,4 %)	2,72 (33,3 %)	3,72 (31,2 %)	5,56 (21,8 %)	7,51 (35,2 %) [†]

[†] N = 33; PK-Parameter außer C_{max} konnten bei einem Patienten aufgrund eines unvollständigen Konzentrations-Zeit-Profiles nicht bestimmt werden

[‡] N = 13; C_{12 Wochen} bei 1 Patienten nicht bestimmt

[§] N = 15; C_{12 Wochen} bei 2 Patienten nicht bestimmt

Bei pädiatrischen Patienten gibt es nach gewichtsbasierter Dosierung von Bezlotoxumab keinen offensichtlichen Zusammenhang zwischen der Exposition gegenüber Bezlotoxumab und dem Körpergewicht. Basierend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse von Bezlotoxumab hatten die folgenden Faktoren keinen klinisch bedeutsamen Einfluss auf die Exposition gegenüber Bezlotoxumab: Alter, Geschlecht, Nierenfunktionsstörung und Herkunft.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf konventionellen Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Genotoxizität und kanzerogenes Potenzial wurden nicht untersucht.

Mit Bezlotoxumab wurden keine Tierstudien zur Reproduktions- oder Entwicklungstoxizität durchgeführt. Basierend auf Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe gab es keine nennenswerten Auswirkungen auf die männlichen oder weiblichen Reproduktionsorgane von Mäusen und in Studien zur Kreuzreaktivität von Geweben wurde keine Bindung an Reproduktionsgewebe beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Citronensäure-Monohydrat (E 330)
Diethylentriaminpentaessigsäure
Polysorbat 80 (E 433)
Natriumchlorid
Natriumcitrat-Dihydrat (E 331)
Wasser für Injektionszwecke
Natriumhydroxid (E 524) (zur pH-Wert Einstellung).

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche: 3 Jahre.

Infusionslösung: Die chemische und physikalische Stabilität wurden für 24 Stunden bei 2°C – 8°C oder für 16 Stunden bei Raumtemperatur (bei oder unter 25°C) nachgewiesen. Diese Zeiträume beinhalten die Aufbewahrung der Infusionslösung im Infusionsbeutel während der Dauer der Infusion. Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt umgehend verwendet werden. Wird das Produkt nicht umgehend verwendet, liegen Aufbewahrungsdauer und -bedingungen vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders, wobei die Aufbewahrungsdauer eine Gesamtzeit von 24 Stunden bei 2°C - 8°C oder 16 Stunden bei Raumtemperatur (bei oder unter 25°C) nicht überschreiten darf.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C). Nicht einfrieren. Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Typ-I-Glas-Durchstechflasche mit 40 ml oder 25 ml Lösung, Chlorobutylstopfen und versiegeltem Flip-off-Verschluss.

Jeder Karton enthält eine Durchstechflasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Herstellung der Infusionslösung

- Stellen Sie die Infusionslösung unmittelbar nach Entnahme der Durchstechflasche(n) aus der Kühlung her. Vor Herstellung der Infusionslösung kann/können die Durchstechflasche(n) auch bis zu 24 Stunden bei Raumtemperatur, vor Licht geschützt, aufbewahrt werden.
- Prüfen Sie vor der Verdünnung den Inhalt der Durchstechflaschen auf Verfärbungen und Partikel. ZINPLAVA ist eine klare bis leicht opaleszierende, farblose bis blass gelbliche Flüssigkeit. Verwenden Sie die Durchstechflasche nicht, wenn die Lösung Verfärbungen aufweist oder sichtbare Partikel enthält.
- Die Durchstechflasche nicht schütteln.

- Entnehmen Sie basierend auf dem Körpergewicht des Patienten (in kg) das erforderliche Volumen aus der Durchstechflasche und überführen Sie dieses in einen Infusionsbeutel, der entweder 0,9%ige Natriumchloridlösung für Injektionszwecke oder 5%ige Glukoselösung für Injektionszwecke enthält, um eine Infusionslösung mit einer Endkonzentration im Bereich von 1 bis 10 mg/ml herzustellen. Mischen Sie die Infusionslösung durch vorsichtiges Umdrehen.
- Verwerfen Sie die Durchstechflasche(n) und jeglichen unbenutzten Inhalt.
- Wurde die Infusionslösung gekühlt gelagert, dann warten Sie vor der Anwendung bis der Infusionsbeutel Raumtemperatur angenommen hat.
- Frieren Sie die Infusionslösung nicht ein.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMERN

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 18. Januar 2017
 Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 01. September 2021

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2024

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Für weitere Informationen zu diesem Präparat wenden Sie sich bitte an die deutsche Vertretung des Zulassungsinhabers:



MSD Sharp & Dohme GmbH
Levelingstr. 4a
81673 München

Tel.: 0800/673 673 673
Fax: 0800/673 673 329
E-Mail: e-mail@msd.de

RCN: 000025491-DE