

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ZINPLAVA 25 mg/ml concentrado para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de concentrado contiene 25 mg de bezlotoxumab.

Un vial de 40 ml contiene 1 000 mg de bezlotoxumab.

Un vial de 25 ml contiene 625 mg de bezlotoxumab.

Bezlotoxumab es un anticuerpo monoclonal humano producido en células de ovario de hámster chino mediante tecnología de ADN recombinante. Se une a la toxina B de *C. difficile*.

Excipiente con efecto conocido

Cada ml de concentrado contiene 0,2 mmol de sodio, lo que equivale a 4,57 mg de sodio.

Esto corresponde a 182,8 mg de sodio por vial (para la presentación del vial de 40 ml) o 114,3 mg de sodio por vial (para la presentación del vial de 25 ml).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión.

Líquido de incoloro a amarillo pálido, de transparente a moderadamente opalescente.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

ZINPLAVA está indicado para la prevención de la recurrencia de la infección por *Clostridioides difficile* (ICD) en adultos y en pacientes pediátricos a partir de 1 año de edad con alto riesgo de recurrencia de ICD (ver secciones 4.2, 4.4 y 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

Posología

ZINPLAVA se debe administrar durante el ciclo de tratamiento antibacteriano para la ICD (ver secciones 4.4 y 5.1).

Adultos y pacientes pediátricos a partir de 1 año de edad

ZINPLAVA se debe administrar en perfusión intravenosa en una dosis única de 10 mg/kg (ver a continuación y sección 6.6).

La experiencia con ZINPLAVA en pacientes está limitada a un único episodio de ICD y a una única administración (ver sección 4.4).

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en pacientes ≥ 65 años de edad (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 5.2).

Población pediátrica

El uso de bezlotoxumab en niños menores de 1 año de edad para la indicación de prevención de la ICD no es apropiado.

Forma de administración

- Administrar la solución diluida para perfusión por vía intravenosa durante 60 minutos utilizando un filtro complementario o en línea de 0,2 micras a 5 micras con baja unión a proteínas, no pirogénico, estéril. ZINPLAVA no se debe administrar en bolo intravenoso.
- La solución diluida se puede administrar en perfusión a través de un catéter central o un catéter periférico.
- ZINPLAVA no se debe administrar simultáneamente, de forma conjunta con otros medicamentos a través de la misma vía de perfusión.

Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

ZINPLAVA no es un tratamiento para la ICD y no tiene efecto en el episodio actual de ICD. ZINPLAVA se debe administrar durante el ciclo de tratamiento antibacteriano para la ICD. No hay datos en relación a la eficacia de ZINPLAVA si se administra después de los 10-14 días del inicio del tratamiento antibacteriano para la ICD.

ZINPLAVA no se debe administrar en bolo intravenoso.

No hay experiencia con la administración repetida de ZINPLAVA en pacientes con ICD. En ensayos clínicos, se les administró a los pacientes con ICD solamente una única dosis de ZINPLAVA (ver sección 5.1).

Sodio

Este medicamento contiene hasta 182,8 mg de sodio por vial equivalente a 9,1 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios formales de interacciones con otros medicamentos. Los anticuerpos monoclonales terapéuticos no tienen típicamente un potencial significativo de interacción con medicamentos, dado que no afectan directamente a las enzimas del citocromo P450 y no son sustratos de los transportadores renales o hepáticos.

Son improbables las interacciones con medicamentos mediadas por bezlotoxumab, ya que la diana de bezlotoxumab es una toxina exógena.

El tratamiento antibacteriano de referencia oral para la ICD se administró de forma conjunta con ZINPLAVA.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Hay datos limitados relativos al uso de bezlotoxumab en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). No debe utilizarse ZINPLAVA durante el embarazo a no ser que la situación clínica de la mujer requiera tratamiento con bezlotoxumab.

Lactancia

Se desconoce si bezlotoxumab se excreta en la leche materna. Dado que los anticuerpos monoclonales se pueden excretar en la leche materna, se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o no administrar el tratamiento con ZINPLAVA, tras considerar el beneficio del tratamiento con ZINPLAVA para la madre.

Fertilidad

No se dispone de datos clínicos sobre los posibles efectos de bezlotoxumab sobre la fertilidad. No se han llevado a cabo estudios en animales sobre fertilidad. En los estudios de reactividad cruzada en tejidos no se ha observado la unión de bezlotoxumab al tejido reproductivo, ni se han descrito efectos destacados en los órganos reproductores masculinos y femeninos en estudios en ratones de toxicidad a dosis repetidas (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de bezlotoxumab sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad de ZINPLAVA se ha evaluado en adultos en dos ensayos clínicos de Fase 3. Las reacciones adversas más frecuentes después del tratamiento con ZINPLAVA (notificadas en $\geq 4\%$ de los pacientes en las cuatro primeras semanas posteriores a la perfusión) fueron náuseas, diarrea, pirexia y cefalea. Estas reacciones adversas se notificaron con una frecuencia similar en pacientes tratados con placebo, comparado con pacientes tratados con ZINPLAVA.

Tabla de reacciones adversas

En la Tabla 1 se muestran las reacciones adversas notificadas en las 4 semanas posteriores a la perfusión en pacientes tratados con ZINPLAVA, que se enumeran según la clasificación por órganos y sistemas. La frecuencia de las reacciones adversas se define como sigue: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$); muy raras ($< 1/10\ 000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada categoría de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de frecuencia decreciente.

Tabla 1: Reacciones adversas con ZINPLAVA

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Frecuencia	Reacción(es) adversa(s)
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Cefalea
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Náuseas, diarrea
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Pirexia
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Frecuentes	Reacciones relacionadas con la perfusión†

† Ver Descripción de reacciones adversas seleccionadas, a continuación.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones adversas graves

En ensayos clínicos, se notificaron reacciones adversas graves que aparecieron en las 12 semanas posteriores a la perfusión en el 29 % de los pacientes tratados con ZINPLAVA y en el 33 % de los pacientes que recibieron placebo.

Reacciones relacionadas con la perfusión

En conjunto, el 10 % de los sujetos del grupo de ZINPLAVA experimentó una o más reacciones adversas específicas de la perfusión el día de la perfusión o el día posterior, comparado con el 8 % de los pacientes del grupo de placebo. Se notificaron reacciones adversas específicas de la perfusión en $\geq 0,5$ % de los sujetos que recibieron ZINPLAVA, y las que se describieron a una frecuencia superior que en el caso de placebo fueron náuseas (3 %), fatiga (1 %), pirexia (1 %), mareo (1 %), cefalea (2 %), disnea (1 %) e hipertensión (1 %). De los pacientes que experimentaron una reacción adversa específica con la perfusión, la mayoría notificó una reacción con una intensidad máxima leve (78 %) o moderada (20 %), y la mayor parte de las reacciones se resolvieron en las 24 horas posteriores a su inicio.

Reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario

En un ensayo clínico de Fase 1, sujetos sanos recibieron dos dosis consecutivas de 10 mg/kg de bezlotoxumab separadas por un periodo de 12 semanas. Las reacciones adversas que aparecieron después de la segunda dosis no fueron notablemente diferentes de las observadas después de la primera, y fueron consistentes con las reacciones adversas detectadas en los dos ensayos de Fase 3 (MODIFY I y MODIFY II; ver sección 5.1), en los que todos los pacientes recibieron una única dosis.

Población pediátrica

La seguridad de ZINPLAVA se evaluó en un ensayo clínico de Fase 3 (MODIFY III) en el que 107 pacientes pediátricos de 1 a < 18 años de edad (4 pacientes de 1 a < 2 años, 33 pacientes de 2 a < 6 años, 26 pacientes de 6 a < 12 años, y 44 pacientes de 12 a < 18 años) recibieron una única dosis de 10 mg/kg de ZINPLAVA. El perfil de seguridad en pacientes pediátricos fue consistente con el de adultos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9 Sobredosis

No hay experiencia clínica de sobredosis con ZINPLAVA. En los ensayos clínicos, los sujetos sanos recibieron hasta 20 mg/kg, lo que en general, fue bien tolerado. En caso de sobredosis, los pacientes se

deben vigilar estrechamente para la detección de signos o síntomas de reacciones adversas y se debe establecer el tratamiento sintomático adecuado.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antiinfecciosos para uso sistémico, anticuerpos monoclonales antibacterianos. Código ATC: J06BC03

Mecanismo de acción

Bezlotoxumab es un anticuerpo monoclonal antitoxina humano que se une con alta afinidad a la toxina B de *C. difficile* y neutraliza su actividad. Bezlotoxumab previene la recurrencia de la ICD estimulando la inmunidad pasiva contra la toxina producida por la proliferación de esporas persistentes o recién adquiridas de *C. difficile*.

Efectos farmacodinámicos

Microbiología

Actividad in vitro e in vivo

El epítipo de la toxina B al que se une bezlotoxumab se mantiene, aunque no idéntico, en todas las secuencias de toxina conocidas.

Ensayos clínicos

La eficacia de ZINPLAVA (bezlotoxumab) se investigó en dos ensayos de Fase 3 aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, multicéntricos (MODIFY I y MODIFY II) en los que 810 pacientes fueron aleatorizados a bezlotoxumab y 803 pacientes a placebo. El número de pacientes que completaron los estudios e incluidos en el conjunto de análisis completo fue de 781 en el grupo de ZINPLAVA frente a 733 en el grupo placebo. Todos los pacientes recibieron tratamiento concomitante con antibacterianos de referencia para la ICD. La aleatorización se estratificó por el tratamiento antibacteriano y el estado de hospitalización (paciente hospitalizado frente a paciente ambulatorio) en el momento de incorporarse al estudio. Los pacientes adultos tuvieron un diagnóstico confirmado de ICD, que se definió como diarrea (3 o más deposiciones sueltas, tal como se definen en la escala de heces de Bristol como tipos 5 al 7, en un periodo de tiempo de 24 horas o menos) y una prueba en heces positiva para *C. difficile* toxigénico en una muestra de heces recogida en los 7 días anteriores a la entrada en el estudio.

Los pacientes recibieron un ciclo de 10 a 14 días de tratamiento antibacteriano por vía oral para la ICD (metronidazol, vancomicina o fidaxomicina, escogido por el investigador). Pacientes con vancomicina oral o fidaxomicina oral también pudieron recibir metronidazol IV.

Se administró una única perfusión de ZINPLAVA o placebo antes de completar el tratamiento antibacteriano y los pacientes se sometieron a seguimiento durante 12 semanas después de la perfusión. El día de perfusión de ZINPLAVA o placebo varió desde antes del inicio del tratamiento antibacteriano hasta 14 días después del mismo, con una mediana de 3 días.

Las características iniciales de los 781 pacientes que recibieron ZINPLAVA y de los 773 que recibieron placebo fueron, por lo general, similares en todos los grupos de tratamiento. La mediana de la edad fue 65 años, el 85 % de los sujetos eran de raza blanca, el 57 % eran mujeres y el 68 % eran pacientes hospitalizados. Un porcentaje semejante de pacientes recibió metronidazol por vía oral (48 %) o vancomicina por vía oral (48 %) y solamente un 4 % recibió fidaxomicina como tratamiento antibacteriano para la ICD.

La Tabla 2 muestra las tasas de recurrencia de la ICD.

Tabla 2: Tasa de recurrencia de la ICD hasta 12 semanas después de la perfusión (MODIFY I y MODIFY II, conjunto de análisis completo*)

ZINPLAVA con TdR [†] Porcentaje (n/N)	Placebo con TdR [†] Porcentaje (n/N)	Diferencia ajustada (IC del 95 %) [‡]	Valor de p
16,5 (129/781)	26,6 (206/773)	-10,0 (-14,0, -6,0)	<0,0001

n = Número de pacientes en la población de análisis que cumplen los criterios de la variable
N = Número de pacientes incluidos en el análisis poblacional
* Conjunto de análisis completo = un subgrupo de todos los pacientes aleatorizados con exclusiones por: (i) no haber recibido la perfusión de la medicación del estudio, (ii) no contar con una prueba en heces local positiva para *C. difficile* toxigénico; (iii) no haber recibido el tratamiento de referencia definido en el protocolo con un margen de 1 día respecto al día de la perfusión; (iv) incumplimiento de las BPC
[†] TdR = Tratamiento antibacteriano de referencia (metronidazol o vancomicina o fidaxomicina)
[‡] Valor de p unilateral basado en el método de Miettinen y Nurminen estratificado por protocolo (MODIFY I y MODIFY II), tratamiento antibacteriano de referencia (metronidazol frente a vancomicina frente a fidaxomicina) y estado de hospitalización (paciente hospitalizado frente a paciente ambulatorio)

En la Tabla 3 se muestran los resultados de las tasas de recurrencia de ICD en subgrupos preespecificados de pacientes con alto riesgo de recurrencia de ICD, obtenidas en un análisis combinado planificado prospectivamente de los dos ensayos de Fase 3. En total, el 51 % tenía 65 años de edad o más, el 29 % tenía 75 años o más y el 39 % recibió uno o más tratamientos antibacterianos sistémicos durante las 12 semanas del periodo de seguimiento. Del total, el 28 % presentó un episodio de ICD o más en los seis meses anteriores al episodio en tratamiento (el 18 % de los pacientes experimentó un episodio, el 7 % tuvo dos episodios y un número menor de pacientes tuvieron 3 o más episodios anteriores). El veintiuno por ciento (21) de los pacientes estaban inmunocomprometidos y el 16 % presentaban ICD clínicamente grave. Entre los 976/1.554 (62 %) pacientes que tuvieron un cultivo de heces positivo para *C. difficile* en el momento inicial se aisló una cepa hipervirulenta (ribotipos 027, 078 o 244) en el 22 % (217 de 976 pacientes), de los cuales la mayoría (87 %, 189 de 217 cepas) correspondían al ribotipo 027.

Estos pacientes presentaban factores de riesgo principalmente, pero no de forma exclusiva, asociados con un riesgo más alto de recurrencia de la ICD. Los resultados de eficacia no indicaron un beneficio de ZINPLAVA en pacientes sin factores de riesgo conocidos para la ICD.

Tabla 3: Tasa de recurrencia de ICD por subgrupo con factor de riesgo (MODIFY I y MODIFY II, conjunto de análisis completo*)

Características a la entrada en el ensayo	ZINPLAVA con TdR [†] Porcentaje (n/m)	Placebo con TdR [†] Porcentaje (n/m)	Diferencia (IC del 95 %) [‡]
Edad ≥ 65 años	15,4 (60/390)	31,4 (127/405)	-16,0 (-21,7, -10,2)
Antecedentes de uno o más episodios de ICD en los últimos 6 meses	25,0 (54/216)	41,1 (90/219)	-16,1 (-24,7, -7,3)
Inmunocomprometido [§]	14,6 (26/178)	27,5 (42/153)	-12,8 (-21,7, -4,1)
ICD grave [¶]	10,7 (13/122)	22,4 (28/125)	-11,7 (-21,1, -2,5)
Infectado por una cepa hipervirulenta [#]	21,6 (22/102)	32,2 (37/115)	-10,6 (-22,1, 1,3)
Infectado por el ribotipo 027	23,6 (21/89)	34,0 (34/100)	-10,4 (-23,0, 2,6)

n = Número de pacientes dentro del subgrupo que cumplen los criterios de la variable
m = Número de pacientes en el subgrupo
* Conjunto de análisis completo = un subgrupo de todos los pacientes aleatorizados excluyendo aquellos que: (i) no recibieron la perfusión de la medicación del estudio, (ii) no contaron con una prueba en heces local positiva para *C. difficile* toxigénico; (iii) no recibieron el tratamiento de referencia definido en el protocolo con un margen de 1 día respecto al día de la perfusión
[†] TdR = Tratamiento antibacteriano de referencia (metronidazol o vancomicina o fidaxomicina)
[‡] Basado en el método de Miettinen y Nurminen sin estratificación
[§] De acuerdo con las afecciones o los medicamentos recibidos que podrían provocar inmunosupresión
[¶] Puntuación de Zar ≥ 2
[#] La cepa hipervirulenta incluyó los siguientes ribotipos: 027, 078 o 244

En los estudios, las tasas de curación clínica de los episodios de ICD presentados fueron comparables entre los grupos de tratamiento.

Población pediátrica

ZINPLAVA se evaluó en un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico (MODIFY III) en pacientes pediátricos de 1 a < 18 años de edad. Los pacientes que participaron tenían un diagnóstico de ICD y recibieron tratamiento de referencia (vancomicina, metronidazol, o fidaxomicina) para el episodio inicial de ICD. En este ensayo, 143 pacientes fueron aleatorizados y tratados, de los cuales 107 recibieron una única perfusión de ZINPLAVA (10 mg/kg) y 36 recibieron una perfusión de placebo. De los pacientes aleatorizados, el 58 % tenía de 1 a < 12 años de edad, el 52 % eran hombres, donde el 80 % eran de raza blanca y el 7 % multirracial. La mayoría de los pacientes (el 94 %) presentó uno o más factores de riesgo de recurrencia de la ICD. Los factores de riesgo más comunes fueron estar inmunocomprometido (72,7 %) y haber recibido tratamiento con 1 o más medicamentos antibacterianos sistémicos durante el tratamiento para la ICD durante el episodio inicial (62,6 %).

Las variables principales en este ensayo fueron evaluar la seguridad y la farmacocinética de bezlotoxumab; la eficacia fue una variable secundaria descriptiva. Para los resultados relacionados con la farmacocinética, ver sección 5.2. Tras la administración de una única perfusión de bezlotoxumab o de placebo, el porcentaje de pacientes en la población por intención de tratar modificada (ITTm), con una respuesta clínica inicial que presentaron recurrencia de la ICD dentro de las 12 semanas y que tenían alto riesgo de recurrencia de la ICD fue del 12,1 % (11/91) frente a 15,2 % (5/33), respectivamente.

Inmunogenicidad

La inmunogenicidad de ZINPLAVA se evaluó mediante los ensayos de electroquimioluminiscencia (ECLIA) en MODIFY I, MODIFY II y MODIFY III.

Después del tratamiento con ZINPLAVA en los estudios MODIFY I y MODIFY II, ninguno de los 710 pacientes evaluables mostró resultados positivos para anticuerpos antibezlotoxumab surgidos en el tratamiento. Aunque ZINPLAVA está diseñado para la administración de dosis únicas, se evaluó la inmunogenicidad de bezlotoxumab después de la administración de una segunda dosis de 10 mg/kg, 12 semanas después de la primera, en 29 sujetos sanos. No se detectaron anticuerpos antibezlotoxumab después de la segunda dosis.

Después del tratamiento con ZINPLAVA en el estudio MODIFY III, 2 de los 100 pacientes pediátricos evaluables mostraron resultados positivos para anticuerpos antibezlotoxumab; ninguno tuvo anticuerpos neutralizantes.

No hay datos sobre la administración repetida de bezlotoxumab en pacientes con ICD.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Bezlotoxumab se administra por vía IV y por lo tanto su biodisponibilidad es inmediata y completa. Después de una dosis IV única de 10 mg/kg de bezlotoxumab, las medias geométricas (% CV) del AUC_(0-∞), C_{max}, y C_{12semanas} fueron 53 000 microgramos.h/ml (40,2 %), 185 microgramos/ml (20,7 %), y 3,23 microgramos/ml (120,7 %), respectivamente, en pacientes con ICD. Las exposiciones a bezlotoxumab en sujetos sanos aumentaron de forma aproximadamente proporcional a la dosis en el intervalo de dosis de 0,3 a 20 mg/kg.

Distribución

Bezlotoxumab presenta una distribución extravascular limitada. El volumen de distribución medio de bezlotoxumab fue 7,33 l (CV: 16 %).

Biotransformación

Bezlotoxumab se cataboliza mediante procesos de degradación de proteínas; el metabolismo no contribuye a su aclaramiento.

Eliminación

Bezlotoxumab se elimina del cuerpo fundamentalmente mediante la degradación de proteínas. El aclaramiento medio de bezlotoxumab fue de 0,317 l/día (CV: 41 %) y la semivida terminal (t_{1/2}) fue de aproximadamente 19 días (28 %).

Poblaciones especiales

Los efectos de distintas covariables sobre la farmacocinética de bezlotoxumab se evaluaron en un análisis farmacocinético poblacional. El aclaramiento de bezlotoxumab aumentó con el peso corporal; las diferencias resultantes en la exposición se abordan apropiadamente mediante la administración de una dosis basada en el peso.

Los siguientes factores no tuvieron un efecto clínicamente significativo sobre la exposición a bezlotoxumab y no se necesitó ajustar la dosis: edad (entre 18 y 100 años), sexo, raza, grupo étnico, insuficiencia renal, insuficiencia hepática y presencia de comorbilidades.

Insuficiencia renal

El efecto de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética de bezlotoxumab se evaluó en pacientes con insuficiencia renal leve (TFGe 60 a < 90 ml/min/1,73 m²), moderada (TFGe 30 a < 60 ml/min/1,73 m²) o grave (TFGe 15 a < 30 ml/min/1,73 m²) o con enfermedad renal terminal (TFGe < 15 ml/min/1,73 m²), comparado con pacientes que mostraban una función renal normal (TFGe ≥ 90 ml/min/1,73 m²). No se detectaron diferencias clínicamente significativas en la exposición a bezlotoxumab entre los pacientes con insuficiencia renal y pacientes con función renal normal.

Insuficiencia hepática

El efecto de la insuficiencia hepática sobre la farmacocinética de bezlotoxumab se evaluó en pacientes con insuficiencia hepática (que se define por la presencia de dos o más de los siguientes: [1] albúmina ≤ 3,1 g/dl; [2] ALT ≥ 2 X LSN; [3] bilirrubina total ≥ 1,3 X LSN; o [4] enfermedad hepática leve, moderada o grave, notificada por el índice de comorbilidad de Charlson), comparado con los pacientes con función hepática normal. No se detectaron diferencias clínicamente significativas en la exposición a bezlotoxumab entre los pacientes con insuficiencia hepática y pacientes con función hepática normal.

Pacientes de edad avanzada

El efecto de la edad sobre la farmacocinética de bezlotoxumab se evaluó en pacientes de entre 18 y 100 años de edad. No se encontraron diferencias clínicamente significativas en la exposición a bezlotoxumab entre los pacientes de edad avanzada de 65 años o más y los pacientes menores de 65 años.

Población pediátrica

En la Tabla 4 se muestra la farmacocinética de bezlotoxumab en pacientes pediátricos a partir de 1 año de edad (N=91) a los que se les administró una única perfusión intravenosa de 10 mg/kg de bezlotoxumab. La exposición a bezlotoxumab (AUC_{0-inf}) en pacientes pediátricos fue similar a la de los adultos.

Tabla 4: Resumen de la farmacocinética de bezlotoxumab en pacientes pediátricos por grupo de edad tras la administración de una única perfusión de 10 mg/kg de bezlotoxumab

	Grupo de edad			
	1 a < 4 años (N=20)	4 a < 7 años (N=13)	7 a < 12 años (N=21)	12 a < 18 años (N=37)
Parámetro PK	Media geométrica (% CV)			
C _{max} (µg/ml)	112 (37,4 %)	136 (32,2 %)	143 (24,0 %)	155 (28,2 %)
AUC _{inf} (µg*hr/ml)	44 500 (33,4 %)	40 400 (33,7 %)	43 600 (38,5 %)	56 100 (30,7 %) [†]
C _{12semanas} (µg/ml)	2,70 (83,2 %) [‡]	1,46 (196,6 %)	2,45 (88,7 %) [‡]	3,85 (73,0 %) [†]
Semivida terminal (días)	18,4 (32,0 %)	17,6 (36,6 %)	18,2 (35,3 %)	21,7 (22,1 %) [†]
Aclaramiento (l/día)	0,070 (33,2 %)	0,116 (44,2 %)	0,171 (45,0 %)	0,240 (33,7 %) [†]
Volumen de distribución (l)	1,85 (39,1 %)	2,95 (36,8 %)	4,51 (27,7 %)	7,50 (33,3 %) [†]

[†]- N=36; en un sujeto no se pudieron determinar los parámetros PK excepto C_{max}, debido a un perfil de concentración-tiempo incompleto

[‡]- N=19; para 1 o 2 sujetos no se determinó el valor C_{12semanas}

Tabla 5: Resumen de la farmacocinética de bezlotoxumab en pacientes pediátricos por peso corporal tras la administración de una única perfusión de 10 mg/kg de bezlotoxumab

	Grupo de peso corporal				
	<15 kg (N=14)	15 a <20 kg (N=13)	20 a <30 kg (N=17)	30 a <40 kg (N=13)	≥40 kg (N=34)
Parámetro PK	Media geométrica (% CV)				
C _{max} (µg/ml)	123 (31,5 %)	116 (49,4 %)	130 (20,4 %)	144 (25,8 %)	160 (26,4 %)
AUC _{inf} (µg*hr/ml)	43 400 (35,3 %)	44 400 (32,5 %)	39 000 (41,1 %)	44 800 (25,4 %)	58 900 (28,0 %)†
C _{12semanas} (µg/ml)	2,32 (67,8 %)‡	2,81 (92,9 %)	1,84 (199,5 %)§	2,49 (80,0 %)	3,79 (82,6 %)†
Semivida terminal (días)	17,3 (29,7 %)	20,3 (26,2 %)	17,7 (46,5 %)	20,2 (23,4 %)	20,9 (24,4 %)†
Aclaramiento (l/día)	0,063 (29,5 %)	0,093 (32,0 %)	0,146 (47,0 %)	0,191 (23,8 %)	0,250 (35,0 %)†
Volumen de distribución (l)	1,57 (31,4 %)	2,72 (33,3 %)	3,72 (31,2 %)	5,56 (21,8 %)	7,51 (35,2 %)†

† N=33; en un sujeto no se pudieron determinar los parámetros PK excepto C_{max}, debido a un perfil de concentración-tiempo incompleto

‡ N=13; para 1 sujeto no se determinó el valor C_{12semanas}

§ N=15; para 2 sujetos no se determinó el valor C_{12semanas}

No existe una relación aparente entre la exposición a bezlotoxumab y el peso corporal tras la dosificación de bezlotoxumab basada en el peso en pacientes pediátricos. Según el análisis farmacocinético poblacional de bezlotoxumab, los siguientes factores no tuvieron un efecto clínicamente significativo en la exposición a bezlotoxumab: edad, sexo, insuficiencia renal y raza.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad a dosis repetidas. No se han evaluado la genotoxicidad ni el potencial carcinogénico.

No se han realizado estudios de toxicidad para la reproducción o el desarrollo en animales de experimentación con bezlotoxumab. No se han detectado en estudios de toxicidad a dosis repetidas efectos notables en los órganos reproductores masculino y femenino de ratones y no se ha observado en estudios de reactividad cruzada en tejidos unión a tejidos reproductivos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Ácido cítrico monohidrato (E-330)

Ácido dietilentriaminopentaacético

Polisorbato 80 (E-433)

Cloruro de sodio

Citrato de sodio dihidrato (E-331)

Agua para preparaciones inyectables
Hidróxido de sodio (E-524) (para ajustar el pH).

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

Vial sin abrir: 3 años.

Solución para perfusión: se ha demostrado su estabilidad química y física en uso durante 24 horas a temperaturas entre 2 °C y 8 °C o 16 horas a temperatura ambiente (a 25 °C como máximo). Estos límites de tiempo incluyen la conservación de la solución para perfusión dentro de la bolsa para perfusión IV durante el transcurso de la perfusión. Desde el punto de vista microbiológico, el producto se debe usar de forma inmediata. De no ser así, los tiempos y las condiciones de conservación en uso antes de su utilización son responsabilidad del usuario y no deben ser superiores a un total de 24 horas a 2 °C - 8 °C o 16 horas a temperatura ambiente (a 25 °C como máximo).

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar. Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio tipo I que contiene 40 ml o 25 ml de solución, con un tapón de clorobutilo y una cápsula de cierre extraíble.

Cada caja contiene un vial.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Preparación de la solución diluida

- Preparar la solución diluida inmediatamente después de sacar el(los) vial(es) de la nevera, o bien el(los) vial(es) puede(n) conservarse a temperatura ambiente protegido de la luz durante un máximo de 24 horas antes de la preparación de la solución diluida.
- Examinar el contenido del vial para detectar cambio de color y partículas antes de la dilución. ZINPLAVA es un líquido incoloro a amarillo claro, de transparente a moderadamente opalescente. No usar el vial si la solución cambia de color o contiene partículas visibles.
- No agitar el vial.
- Extraer el volumen necesario del(os) vial(es) en función del peso del paciente (en kg) y transferirlo a una bolsa para perfusión IV que contenga solución de cloruro de sodio al 0,9 % para inyectables o solución de dextrosa al 5 % para inyectables, para preparar una solución diluida con una concentración final en un intervalo de 1 a 10 mg/ml. Mezclar la solución diluida invirtiéndolo suavemente.
- Desechar el(los) vial(es) y todo el contenido no utilizado.
- Si la solución diluida está refrigerada, dejar que la bolsa para perfusión IV alcance la temperatura ambiente antes de usar.
- No congelar la solución diluida.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 18/enero/2017
Fecha de la última renovación: 01/septiembre/2021

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

01/2024

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.