VEDLEGG I

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

ZINPLAVA 25 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml konsentrat inneholder 25 mg bezlotoksumab.
Ett 40 ml hetteglass inneholder 1 000 mg bezlotoksumab.
Ett 25 ml hetteglass inneholder 625 mg bezlotoksumab.

Bezlotoksumab er et humant, monoklonalt antistoff som produseres i ovarieceller fra kinesisk hamster ved rekombinant DNA-teknologi. Det binder seg til *C. difficile*-toksin B.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver ml konsentrat inneholder 0,2 mmol natrium, tilsvarende 4,57 mg.
Dette tilsvarer 182,8 mg natrium per hetteglass (for hetteglasset på 40 ml) eller 114,3 mg natrium per hetteglass (for hetteglasset på 25 ml).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.
Klar til moderat opaliserende, fargeløs til svakt gul væske.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

ZINPLAVA er indisert til forebygging av tilbakefall av *Clostridioides difficile*-infeksjon (CDI) hos voksne og pediatriske pasienter 1 år og eldre med høy risiko for tilbakefall av CDI (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

ZINPLAVA bør administreres i løpet av antibiotikabehandlingen som gis mot CDI (se pkt. 4.4 og 5.1).

Voksne og pediatriske pasienter 1 år og eldre
ZINPLAVA bør administreres som én enkelt intravenøs infusjon på 10 mg/kg (se nedenfor og pkt. 6.6).

Hos pasienter er erfaringen med ZINPLAVA begrenset til én enkel CDI-episode og én enkelt administrering (se pkt. 4.4).

Spesielle populasjoner

Eldre
Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter ≥ 65 år (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon
Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon
Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Pediatrisk populasjon
Det er ikke relevant å bruke bezlotoksumab hos barn under 1 år for indikasjonen forebygging av CDI.

Administrasjonsmåte

- Den fortynnede infusjonsvæsken administreres intravenøst over en periode på 60 minutter med et sterilt, ikke-pyrogent, innebygd eller tilkoblet filter med lav proteinbinding (0,2 mikron til 0,5 mikron). ZINPLAVA skal ikke administreres som en intravenøs støt- eller bolusdose.
- Den fortynnede oppløsningen kan infunderes via et sentralt eller perifert kateter.
- ZINPLAVA må ikke administreres samtidig med andre legemidler via samme infusjonsslange.

For instruksjoner om fortynning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet
For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

ZINPLAVA er ikke en behandling mot CDI og har ingen effekt på den pågående CDI-episoden. ZINPLAVA skal administreres i løpet av antibiotikabehandlingen som gis mot CDI. Det finnes ingen data vedrørende effekt av ZINPLAVA dersom det gis etter de første 10-14 dagene av antibiotikabehandlingen mot CDI.

ZINPLAVA skal ikke administreres som en intravenøs støt- eller bolusdose.

Det er ingen erfaring med gjentatt administrering av ZINPLAVA hos pasienter med CDI. I kliniske studier fikk pasienter med CDI kun én enkelt dose av ZINPLAVA (se pkt. 5.1).

Natrium
Dette legemidlet inneholder opptil 182,8 mg natrium per hetteglass. Dette tilsvarer 9,1 % av WHOs anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen formelle interaksjonsstudier med andre legemidler har blitt utført. Terapeutiske monoklonale antistoffer har vanligvis ikke et signifikant potensial for legemiddelinteraksjoner, fordi de ikke påvirker cytokrom P450-enzymer direkte og ikke er substrat for transportproteiner i lever eller nyrer.

Legemiddelinteraksjoner mediert av bezlotoksumab er usannsynlige, fordi målet til bezlotoksumab er et eksogent toksin.

Standard oral antibiotikabehandling (SoC) mot CDI ble gitt samtidig med ZINPLAVA.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er begrenset mengde data på bruk av bezlotoksumab hos gravide kvinner. Studier på dyr har ikke vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). ZINPLAVA skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke den kliniske tilstanden til kvinnen gjør behandling med bezlotoksumab nødvendig.

Amming

Det er ukjent om bezlotoksumab blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Monoklonale antistoffer kan skilles ut i morsmelk hos mennesker. Tatt i betraktning betydningen av behandlingen med Zinplava for moren, må det derfor tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller behandlingen med ZINPLAVA skal avstås fra.

Fertilitet

Det er ingen tilgjengelige kliniske data på mulige effekter av bezlotoksumab på fertilitet. Fertilitetsstudier har ikke blitt utført hos dyr. Kryssreaktivitetsstudier på vev viste ingen binding av bezlotoksumab til forplantningsvev. Det var heller ingen merkbare effekter på mannlige og kvinnelige kjønnsorganer i toksisitetsstudier med gjentatte doser hos mus (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Bezlotoksumab har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Sikkerhetsprofilen til ZINPLAVA ble evaluert i to kliniske fase 3-studier hos voksne. De vanligste bivirkningene etter behandling med ZINPLAVA (rapportert hos ≥ 4 % av pasientene innen de første 4 ukene etter infusjon) var kvalme, diaré, feber og hodepine. Disse bivirkningene ble rapportert med tilsvarende frekvens hos pasienter behandlet med placebo, sammenlignet med pasienter behandlet med ZINPLAVA.

Bivirkninger i tabellform

Tabell 1 viser bivirkninger rapportert innen 4 uker etter infusjon hos pasienter behandlet med ZINPLAVA, listet opp etter organklassesystem. Frekvensen av bivirkninger er definert som følger: svært vanlige (≥ 1/10), vanlige (≥ 1/100 til < 1/10), mindre vanlige (≥ 1/1 000 til < 1/100), sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1 000), svært sjeldne (< 1/10 000), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppe er bivirkningene angitt etter avtagende frekvens.

Tabell 1: Bivirkninger med ZINPLAVA

MedDRA organklassesystem	**Frekvens**	**Bivirkning(er)**
Nevrologiske sykdommer	Vanlige	Hodepine
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige	Kvalme, diaré
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vanlige	Feber
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	Vanlige	Infusjonsrelaterte reaksjoner†

† Se Beskrivelse av utvalgte bivirkninger nedenfor.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Alvorlige bivirkninger
I kliniske studier ble alvorlige bivirkninger som oppsto innen 12 uker etter infusjon rapportert hos 29 % av pasientene behandlet med ZINPLAVA og hos 33 % av pasientene som fikk placebo.

Infusjonsrelaterte reaksjoner
Samlet opplevde 10 % av pasientene i ZINPLAVA-gruppen én eller flere infusjonsspesifikke bivirkninger på samme dag eller dagen etter infusjonen, sammenlignet med 8 % i placebogruppen. Infusjonsspesifikke bivirkninger rapportert hos ≥ 0,5 % av pasientene som fikk ZINPLAVA, og med en høyere frekvens enn placebo var kvalme (3 %), fatigue (1 %), feber (1 %), svimmelhet (1 %), hodepine (2 %), dyspné (1 %) og hypertensjon (1 %). Majoriteten av pasientene som opplevde en infusjonsspesifikk bivirkning rapporterte en reaksjon hvor maksimal intensitet ble beskrevet som lett (78 %) eller moderat (20 %), og de fleste bivirkningene ble borte innen 24 timer etter at de hadde oppstått.

Immunrelaterte bivirkninger
I en klinisk fase 1-studie fikk friske forsøkspersoner to påfølgende doser av bezlotoksumab på 10 mg/kg med 12 ukers mellomrom. Bivirkningene etter den andre dosen var ikke utpreget forskjellig fra de som ble observert etter første dose, og samsvarte med bivirkningene som ble observert i de to fase 3-studiene (MODIFY I og MODIFY II, se pkt. 5.1) der alle pasienter fikk én enkelt dose.

Pediatrisk populasjon

Sikkerheten til ZINPLAVA ble evaluert i en klinisk fase 3-studie (MODIFY III) hvor 107 pediatriske pasienter i alderen 1 til < 18 år (4 pasienter 1 til < 2 år, 33 pasienter 2 til < 6 år, 26 pasienter 6 til < 12 år og 44 pasienter 12 til < 18 år) fikk en enkeltdose på 10 mg/kg ZINPLAVA. Sikkerhetsprofilen hos pediatriske pasienter var i samsvar med den hos voksne.

Melding av mistenkte bivirkninger
Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Det finnes ingen klinisk erfaring med overdosering av ZINPLAVA. I kliniske studier fikk friske forsøkspersoner opptil 20 mg/kg, noe som generelt ble tolerert godt. I tilfelle overdosering bør pasienter overvåkes nøye for tegn eller symptomer på bivirkninger, og hensiktmessig symptomatisk behandling bør iverksettes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antiinfektiva til systemisk bruk, antibakterielle monoklonale antistoffer.
ATC-kode: J06BC03

Virkningsmekanisme

Bezlotoksumab er et humant, monoklonalt antitoksin-antistoff som nøytraliserer aktiviteten til *C. difficile*-toksin B ved å binde seg til det med høy affinitet. Bezlotoksumab forebygger tilbakefall av CDI ved å gi en passiv immunitet mot toksin som produseres av utvekster fra vedvarende eller nylig dannede *C. difficile*-sporer.

Farmakodynamiske effekter

Mikrobiologi

In vitro- og in vivo-aktivitet
Toksin B-epitopen som bezlotoksumab binder seg til er konservert, men ikke identisk, på tvers av alle kjente toksinsekvenser.

Kliniske studier

Effekten til ZINPLAVA (bezlotoksumab) ble undersøkt i to randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte, multisenter, fase 3-studier (MODIFY I og MODIFY II), der 810 pasienter ble randomisert til bezlotoksumab og 803 pasienter til placebo. Antallet pasienter som fullførte studiene og som ble inkludert i fullt analysesett (FAS) var 781 i ZINPLAVA-gruppen og 773 i placebogruppen. Alle pasienter fikk samtidig standard antibiotikabehandling mot CDI. Randomiseringen ble stratifisert ved type antibiotikum og status for sykehusinnleggelse (inneliggende pasienter vs. polikliniske pasienter) ved tidspunktet for inkludering i studien. Voksne pasienter hadde en bekreftet CDI-diagnose, definert som diaré (tre eller flere løse avføringer, som definert i «Bristol stool chart» som type 5 til og med 7, innen ≤ 24 timer) og en avføringstest som var positiv for toksigen *C. difficile*, fra en avføringsprøve som var samlet inn ikke mer enn 7 dager før inkludering i studien.

Pasientene fikk en 10 til 14 dagers kur med oral antibiotikabehandling mot CDI (metronidazol, vankomycin eller fidaksomicin, valgt av utprøver). Pasienter som fikk vankomycin eller fidaksomicin oralt kan i tillegg ha fått metronidazol intravenøst.

Én enkelt infusjon med ZINPLAVA eller placebo ble administrert før antibiotikabehandlingen ble avsluttet og pasientene ble fulgt opp i 12 uker etter infusjonen. Dagen for infusjon med ZINPLAVA eller placebo varierte fra før oppstart av antibiotikabehandling og opptil dag 14 av behandlingen, med en median på dag 3.

Karakteristika ved baseline til de 781 pasientene som fikk ZINPLAVA og de 773 som fikk placebo var generelt tilsvarende på tvers av behandlingsgruppene. Median alder var 65 år, 85 % var lyshudede med europeisk avstamning, 57 % var kvinner, og 68 % var inneliggende pasienter. En tilsvarende andel pasienter fikk metronidazol (48 %) eller vankomycin (48 %) oralt, og kun 4 % fikk fidaksomicin som antibiotikabehandling mot CDI.

Ratene for tilbakefall av CDI er vist i Tabell 2.

Tabell 2: Rate for tilbakefall av CDI gjennom 12 uker etter infusjon (MODIFY I og MODIFY II, Fullt analysesett[*])

ZINPLAVA med SoC[†] Prosent (n/N)	**Placebo med SoC[†] Prosent (n/N)**	**Justert differanse (95 % KI)[‡]**	**p-verdi**
16,5 (129/781)	26,6 (206/773)	-10,0 (-14,0; -6,0)	< 0,0001

n = Antall pasienter i analysepopulasjonen som møtte kriteriene for endepunktet
N = Antall pasienter inkludert i analysepopulasjonen
[*] Fullt analysesett = en undergruppe av alle randomiserte pasienter med ekskludering av følgende: (i) fikk ikke infusjon av studielegemiddel, (ii) hadde ikke positiv lokal avføringstest for toksigen *C. difficile*; (iii) fikk ikke standard behandling, som definert i studieprotokollen, innen 1 dag etter infusjonen; (iv) «GCP non-compliance»
[†] SoC = Standard antibiotikabehandling (metronidazol eller vankomycin eller fidaksomicin)
[‡] Ensidig p-verdi basert på Miettinen og Nurminen-metoden stratifisert ved protokoll (MODIFY I og MODIFY II), standard antibiotikabehandling (metronidazol vs. vankomycin vs. fidaksomicin) og status for sykehusinnleggelse (inneliggende pasienter vs. polikliniske pasienter)

Tabell 3 viser resultatene av en prospektiv, planlagt, kombinert analyse av ratene for tilbakefall av CDI hos prespesifiserte undergrupper av pasienter med høy risiko for tilbakefall av CDI, på tvers av

de to fase 3-studiene. Samlet var 51 % ≥ 65 år, 29 % var ≥ 75 år og 39 % fikk ett eller flere systemiske antibiotika under oppfølgingsperioden på 12 uker. Av det totale antallet hadde 28 % én eller flere episoder av CDI innen 6 måneder før episoden under behandling (18 % av pasientene hadde én, 7 % hadde to og noen få pasienter hadde 3 eller flere tidligere episoder). Tjueen (21) prosent av pasientene hadde nedsatt immunforsvar og 16 % hadde klinisk alvorlig CDI. Blant de 976 av de 1554 pasientene (62 %) som hadde en positiv avføringstest for *C. difficile* ved baseline, ble en hypervirulent stamme (ribotype 027, 078 eller 244) isolert hos 22 % (217 av 976 pasienter), majoriteten av disse (87 %, 189 av 217 stammer) var ribotype 027.

Disse pasientene hadde risikofaktorer som primært, men ikke utelukkende, ble assosiert med en høyere risiko for tilbakefall av CDI. Effektresultater tyder ikke på at ZINPLAVA vil være til nytte hos pasienter som ikke har noen kjente risikofaktorer for CDI.

Tabell 3: Rate for tilbakefall av CDI hos undergrupper med risikofaktorer (MODIFY I og MODIFY II, Fullt analysesett[*])

Egenskap ved inkludering i studien	ZINPLAVA med SoC[†] Prosent (n/m)	Placebo med SoC[†] Prosent (n/m)	Differanse (95 % KI)[‡]
Alder ≥ 65 år	15,4 (60/390)	31,4 (127/405)	-16,0 (-21,7; -10,2)
Én eller flere episoder med CDI i de foregående 6 måneder	25,0 (54/216)	41,1 (90/219)	-16,1 (-24,7; -7,3)
Nedsatt immunforsvar[§]	14,6 (26/178)	27,5 (42/153)	-12,8 (-21,7; -4,1)
Alvorlig CDI[¶]	10,7 (13/122)	22,4 (28/125)	-11,7 (-21,1; -2,5)
Infisert med en hypervirulent stamme[#]	21,6 (22/102)	32,2 (37/115)	-10,6 (-22,1; 1,3)
Infisert med ribotype 027	23,6 (21/89)	34,0 (34/100)	-10,4 (-23,0; 2,6)

n = Antall pasienter i undergruppen som møtte kriteriene for endepunktet
m = Antall pasienter i undergruppen
[*] Fullt analysesett = en undergruppe av alle randomiserte pasienter med ekskludering av følgende: (i) fikk ikke infusjon av studielegemiddel; (ii) hadde ikke positiv lokal avføringstest for toksigen *C. difficile*; (iii) fikk ikke standard behandling, som definert i studieprotokollen, innen 1 dag etter infusjonen
[†] SoC = Standard antibiotikabehandling (metronidazol eller vankomycin eller fidaksomicin)
[‡] Basert på Miettinen og Nurminen-metoden uten stratifisering
[§] Basert på medisinske tilstander eller legemidler som kan resultere i immunsuppresjon
[¶] Zar-skår ≥ 2
[#] Hypervirulent stamme inkluderte følgende: ribotype 027, 078 eller 244

I studiene var ratene for klinisk helbredelse av den pågående CDI-episoden sammenlignbare mellom behandlingsarmene.

Pediatrisk populasjon

ZINPLAVA ble evaluert i en randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert, multisenterstudie (MODIFY III) hos pediatriske pasienter i alderen 1 til < 18 år. Inkluderte pasienter hadde diagnosen CDI og fikk SoC (vankomycin, metronidazol eller fidaksomicin) for CDI-episoden ved baseline. I denne studien ble 143 pasienter randomisert og behandlet, hvorav 107 fikk en enkelt infusjon av ZINPLAVA (10 mg/kg) og 36 fikk en placeboinfusjon. Av de randomiserte pasientene var 58 % i alderen 1 til < 12 år, 52 % var menn, 80 % var lyshudede med europeisk avstamning og 7 % var multietniske. Flertallet (94 %) av pasientene hadde én eller flere risikofaktorer for tilbakefall av CDI. De vanligste risikofaktorene var å være immunkompromittert (72,7 %) og å ha fått behandling med 1 eller flere systemiske antibakterielle midler under behandling av CDI i løpet av baseline-episoden (62,6 %).

De primære målene i denne studien var å vurdere sikkerheten og farmakokinetikken til bezlotoksumab. Effekt var et sekundært deskriptivt endepunkt. For resultater vedrørende farmakokinetikk, se pkt. 5.2. Etter administrering av en enkelt infusjon av bezlotoksumab eller

placebo var prosentandelen av pasienter i mITT-populasjonen med initial klinisk respons som fikk tilbakefall av CDI innen 12 uker og hadde høy risiko for tilbakefall av CDI henholdsvis 12,1 % (11/91) vs. 15,2 % (5/33).

Immunogenitet

I MODIFY I, MODIFY II og MODIFY III ble immunogeniteten til ZINPLAVA evaluert ved å bruke elektrokjemiluminescens (ECL)-analysemetoder.

Ingen av de 710 evaluerbare pasientene testet positivt på anti-bezlotoksumab-antistoffer etter behandling med ZINPLAVA i MODIFY I og MODIFY II. Selv om ZINPLAVA er ment for enkeltdoseadministrering, ble immunogeniteten til bezlotoksumab evaluert hos 29 friske forsøkspersoner etter ytterligere en administrering av 10 mg/kg, 12 uker etter første dose. Ingen anti-bezlotoksumab-antistoffer ble påvist etter den andre dosen.

Etter behandling med ZINPLAVA i MODIFY III testet 2 av de 100 evaluerbare pediatriske pasientene positivt for antistoffer mot bezlotoksumab. Ingen av dem hadde nøytraliserende antistoffer.

Det finnes ingen data på gjentatt administrering av bezlotoksumab hos pasienter med CDI.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Bezlotoksumab administreres intravenøst og er derfor fullstendig biotilgjengelig umiddelbart etter administrering. Etter én enkelt intravenøs dose på 10 mg/kg bezlotoksumab, var geometrisk gjennomsnittlig (% CV) AUC $_{(0-\infty)}$, C_{max} og $C_{12\ uker}$ henholdsvis 53 000 mikrogram*time/ml (40,2 %), 185 mikrogram/ml (20,7 %) og 3,23 mikrogram/ml (120,7 %), hos pasienter med CDI. Hos friske forsøkspersoner økte eksponeringene for bezlotoksumab omtrent doseproporsjonalt over doseområdet på 0,3 til 20 mg/kg.

Distribusjon

Bezlotoksumab har begrenset ekstravaskulær distribusjon. Gjennomsnittlig distribusjonsvolum for bezlotoksumab var 7,33 l (KV: 16 %).

Biotransformasjon

Bezlotoksumab kataboliseres via prosesser for nedbrytning av proteiner. Metabolisme bidrar ikke til clearance.

Eliminasjon

Bezlotoksumab elimineres fra kroppen primært via nedbrytning av proteiner. Gjennomsnittlig clearance for bezlotoksumab var 0,317 l/dag (KV: 41 %) og terminal halveringstid ($t_{½}$) var omtrent 19 dager (28 %).

Spesielle populasjoner

Effekten av ulike kovariater på farmakokinetikken til bezlotoksumab ble evaluert i en farmakokinetisk populasjonsanalyse. Clearance for bezlotoksumab økte med økt kroppsvekt. Påfølgende forskjeller i eksponering er tatt høyde for på en adekvat måte ved administrering av en vektbasert dose.

Følgende faktorer hadde ingen klinisk betydningsfull effekt på eksponeringen for bezlotoksumab og ingen dosejustering er nødvendig: alder (fra 18 til 100 år), kjønn, rase, etnisitet, nedsatt nyrefunksjon, nedsatt leverfunksjon og nærvær av komorbide tilstander.

Nedsatt nyrefunksjon

Effekten av nedsatt nyrefunksjon på farmakokinetikken til bezlotoksumab ble evaluert hos pasienter med lett (eGFR 60 til < 90 ml/min/1,73 m^2), moderat (eGFR 30 til < 60 ml/min/1,73 m^2), eller alvorlig (eGFR 15 til < 30 ml/min/1,73 m^2) nedsatt nyrefunksjon eller med terminal nyresvikt (eGFR < 15 ml/min/1,73 m^2), og sammenlignet med pasienter med normal (eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m^2) nyrefunksjon. Det ble ikke funnet noen klinisk relevante forskjeller i eksponeringen for bezlotoksumab mellom pasienter med nedsatt nyrefunksjon og pasienter med normal nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon

Effekten av nedsatt leverfunksjon på farmakokinetikken til bezlotoksumab ble evaluert hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (definert som å ha to eller flere av følgende: [1] albumin ≤ 3,1 g/dl; [2] ALAT ≥ 2 x ULN; [3] totalt bilirubin ≥ 1,3 x ULN; eller [4] lett, moderat eller alvorlig leversykdom rapportert ved «Charlson Co-morbidity Index»), og sammenlignet med pasienter med normal leverfunksjon. Det ble ikke funnet noen klinisk betydningsfulle forskjeller i eksponeringen for bezlotoksumab mellom pasienter med nedsatt leverfunksjon og pasienter med normal leverfunksjon.

Eldre

Effekten av alder på farmakokinetikken til bezlotoksumab ble evaluert hos pasienter fra 18 til 100 års alder. Det ble ikke funnet noen klinisk betydningsfulle forskjeller i eksponeringen for bezlotoksumab mellom pasienter på 65 år eller eldre og pasienter under 65 år.

Pediatrisk populasjon

Farmakokinetikken til bezlotoksumab hos pediatriske pasienter 1 år og eldre (N = 91) som fikk en enkelt intravenøs infusjon på 10 mg/kg bezlotoksumab er vist i tabell 4. Bezlotoksumab-eksponering ($AUC_{0\text{-}inf}$) hos pediatriske pasienter var tilsvarende som hos voksne.

Tabell 4: Sammendrag av farmakokinetikken til bezlotoksumab etter administrering av en enkelt infusjon på 10 mg/kg bezlotoksumab etter aldersgruppe hos pediatriske pasienter

	Aldersgruppe			
	1 til < 4 år (N = 20)	**4 til < 7 år (N = 13)**	**7 til < 12 år (N = 21)**	**12 til < 18 år (N = 37)**
Farmakokinetiske parametre	**Geometrisk gjennomsnitt (% CV)**			
C_{max} (mikrog/ml)	112 (37,4 %)	136 (32,2 %)	143 (24,0 %)	155 (28,2 %)
AUC_{inf} (mikrog*time/ml)	44 500 (33,4 %)	40 400 (33.7%)	43 600 (38,5 %)	56 100 (30,7 %)†
$C_{12\ uker}$ (mikrog/ml)	2,70 (83,2 %)‡	1,46 (196,6 %)	2,45 (88,7 %)‡	3,85 (73,0 %)†
Terminal halveringstid (dager)	18,4 (32,0 %)	17,6 (36,6 %)	18,2 (35,3 %)	21,7 (22,1 %)†
Clearance (l/dag)	0,070 (33,2 %)	0,116 (44,2 %)	0,171 (45,0 %)	0,240 (33,7 %)†
Distribusjonsvolum (l)	1,85 (39,1 %)	2,95 (36,8 %)	4,51 (27,7 %)	7,50 (33,3 %)†

†- N = 36; Farmakokinetiske parametre utenom C_{max} kunne ikke bestemmes hos én forsøksperson på grunn av ufullstendig konsentrasjon-tid-profil
‡- N = 19; $C_{12\ uker}$ ikke fastslått for 1 eller 2 forsøkspersoner

Tabell 5: Sammendrag av farmakokinetikken til bezlotoksumab etter administrering av en enkelt infusjon på 10 mg/kg bezlotoksumab etter kroppsvekt hos pediatriske pasienter

	Gruppe etter kroppsvekt				
	< 15 kg (N = 14)	**15 til < 20 kg (N = 13)**	**20 til < 30 kg (N = 17)**	**30 til < 40 kg (N = 13)**	**≥ 40 kg (N = 34)**
Farmakokinetiske parametre	**Geometrisk gjennomsnitt (% CV)**				
C_{max} (mikrog/ml)	123 (31,5 %)	116 (49,4 %)	130 (20,4 %)	144 (25,8 %)	160 (26,4 %)
AUC_{inf} (mikrog*time/ml)	43 400 (35,3 %)	44 400 (32,5 %)	39 000 (41,1 %)	44 800 (25,4 %)	58 900 (28,0 %)†
$C_{12\ uker}$ (mikrog/ml)	2,32 (67,8 %)‡	2,81 (92,9 %)	1,84 (199,5 %)§	2,49 (80,0 %)	3,79 (82,6 %)†
Terminal halveringstid (dager)	17,3 (29,7 %)	20,3 (26,2 %)	17,7 (46,5 %)	20,2 (23,4 %)	20,9 (24,4 %)†
Clearance (l/dag)	0,063 (29,5 %)	0,093 (32,0 %)	0,146 (47,0 %)	0,191 (23,8 %)	0,250 (35,0 %)†

Distribusjonsvolum (l)	1,57 (31,4 %)	2,72 (33,3 %)	3,72 (31.2 %)	5,56 (21,8 %)	7,51 (35,2 %)†

† N = 33; Farmakokinetiske parametre utenom C_{max} kunne ikke bestemmes hos én forsøksperson på grunn av ufullstendig konsentrasjon-tid-profil
‡ N = 13; $C_{12\ uker}$ ikke fastslått for 1 forsøksperson
§ N = 15; $C_{12\ uker}$ ikke fastslått for 2 forsøkspersoner

Det er ingen åpenbar sammenheng mellom bezlotoksumab-eksponering og kroppsvekt etter vektbasert dosering av bezlotoksumab hos pediatriske pasienter. Basert på farmakokinetiske populasjonsanalyser av bezlotoksumab hadde følgende faktorer ingen klinisk relevant effekt på eksponeringen av bezlotoksumab: alder, kjønn, nedsatt nyrefunksjon og rase.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av toksisitetstester ved gjentatt dosering. Gentoksisitet og karsinogent potensial er ikke blitt evaluert.

Reproduksjons- og utviklingstoksisitetsstudier hos dyr er ikke blitt utført med bezlotoksumab.
Det var ingen merkbare effekter på mannlige og kvinnelige kjønnsorganer hos mus basert på toksisitetstester ved gjentatt dosering, og ingen binding til forplantningsvev ble observert i kryssreaktivitetsstudier i vev.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Sitronsyremonohydrat (E330)
Dietylentriaminpentaeddiksyre
Polysorbat 80 (E433)
Natriumklorid
Natriumsitratdihydrat (E331)
Vann til injeksjonsvæsker
Natriumhydroksid (E524) (til pH-justering)

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6, da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass: 3 år

Infusjonsvæske, oppløsning: Kjemisk og fysisk stabilitet ved bruk er påvist i 24 timer ved 2 °C – 8 °C eller 16 timer ved romtemperatur (ved høyst 25 °C). Disse tidsbegrensningene inkluderer oppbevaring av infusjonsoppløsningen i infusjonsposen under infusjonstiden. Fra et mikrobiologisk ståsted bør legemidlet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart er oppbevaringsbetingelser og -tider før bruk brukerens ansvar og bør ikke være lenger enn 24 timer ved 2 °C – 8 °C eller 16 timer ved romtemperatur (ved høyst 25 °C).

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C). Skal ikke fryses. Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hetteglass av type I-glass som inneholder 40 ml eller 25 ml oppløsning, med en klorbutylpropp og en «flip-off»-hette som forsegling.

Hver eske inneholder ett hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Tilberedning av fortynnet oppløsning

- Tilbered den fortynnede oppløsningen umiddelbart etter uttak av hetteglasset/hetteglassene fra kjøleskapet. Hetteglassene kan også oppbevares ved romtemperatur og beskyttet mot lys i opptil 24 timer før tilberedning av den fortynnede oppløsningen.
- Inspiser innholdet i hetteglasset for misfarging eller partikler før fortynning. ZINPLAVA er en klar til moderat opaliserende, fargeløs til svakt gul væske. Ikke bruk hetteglasset dersom oppløsningen er misfarget eller inneholder synlige partikler.
- Ikke ryst hetteglasset.
- Trekk ut det ønskede volumet fra hetteglasset/hetteglassene basert på pasientens kroppsvekt (i kg) og overfør dette til en infusjonspose inneholdende enten natriumklorid injeksjonsvæske 9 mg/ml (0,9 %) eller glukose injeksjonsvæske 50 mg/ml (5 %) for å tilberede en fortynnet oppløsning med en endelig konsentrasjon på 1 til 10 mg/ml. Bland den fortynnede oppløsningen ved å snu posen forsiktig.
- Kast hetteglasset/hetteglassene og alt ubrukt innhold.
- Dersom den fortynnede oppløsningen oppbevares i kjøleskap, bør infusjonsposen bringes til romtemperatur før bruk.
- Den fortynnede oppløsningen skal ikke fryses.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 18. januar 2017
Dato for siste fornyelse: 1. september 2021

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu.

VEDLEGG II

A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker av biologisk virkestoff

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

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release
Organon Heist bv
Industriepark 30
2220 Heist-op-den-Berg
Belgia

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:
- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III

MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

ZINPLAVA 25 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
bezlotoksumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert 40 ml hetteglass inneholder 1 000 mg bezlotoksumab.
Hver ml inneholder 25 mg bezlotoksumab.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: Sitronsyremonohydrat, dietylentriaminpentaeddiksyre, polysorbat 80, natriumklorid, natriumsitratdihydrat, vann til injeksjonsvæsker, natriumhydroksid.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
1 hetteglass
1 000 mg/40 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Til intravenøs bruk etter fortynning
Hetteglass til engangsbruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap. Skal ikke fryses. Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/16/1156/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE

ETIKETT HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN

ZINPLAVA 25 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
bezlotoksumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder 1 000 mg bezlotoksumab.
Hver ml inneholder 25 mg bezlotoksumab.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: Sitronsyremonohydrat, dietylentriaminpentaeddiksyre, polysorbat 80, natriumklorid, natriumsitratdihydrat, vann til injeksjonsvæsker, natriumhydroksid.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
1 hetteglass
1 000 mg/40 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Til intravenøs bruk etter fortynning
Hetteglass til engangsbruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap. Skal ikke fryses. Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

MSD

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/16/1156/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

ZINPLAVA 25 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
bezlotoksumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert 25 ml hetteglass inneholder 625 mg bezlotoksumab.
Hver ml inneholder 25 mg bezlotoksumab.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: Sitronsyremonohydrat, dietylentriaminpentaeddiksyre, polysorbat 80, natriumklorid, natriumsitratdihydrat, vann til injeksjonsvæsker, natriumhydroksid.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
1 hetteglass
625 mg/25 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Til intravenøs bruk etter fortynning
Hetteglass til engangsbruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap. Skal ikke fryses. Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/16/1156/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE

ETIKETT HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN

ZINPLAVA 25 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
bezlotoksumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder 625 mg bezlotoksumab.
Hver ml inneholder 25 mg bezlotoksumab.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: Sitronsyremonohydrat, dietylentriaminpentaeddiksyre, polysorbat 80, natriumklorid, natriumsitratdihydrat, vann til injeksjonsvæsker, natriumhydroksid.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
1 hetteglass
625 mg/25 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Til intravenøs bruk etter fortynning
Hetteglass til engangsbruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap. Skal ikke fryses. Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

MSD

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/16/1156/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

ZINPLAVA 25 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
bezlotoksumab

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.
- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva ZINPLAVA er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du får ZINPLAVA
3. Hvordan ZINPLAVA brukes
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan ZINPLAVA oppbevares
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva ZINPLAVA er og hva det brukes mot

ZINPLAVA inneholder virkestoffet bezlotoksumab.

ZINPLAVA er et legemiddel som gis sammen med et antibiotikum for å forebygge tilbakefall av *Clostridioides difficile*-infeksjon (CDI) hos voksne og barn 1 år eller eldre, som har en høy risiko for tilbakefall av CDI.

Hvordan ZINPLAVA virker
- Dersom mennesker får CDI får de vanligvis et antibiotikum for å bli kvitt infeksjonen, men CDI kan ofte komme tilbake etter noen uker eller måneder.
- Bakteriene som forårsaker CDI produserer et giftstoff (toksin) som kan gjøre at tykktarmen din blir betent og skadet, og dermed fører til magesmerter og alvorlig diaré. ZINPLAVA virker ved å feste seg til giftstoffet og blokkere det, og forhindrer dermed at symptomene på CDI kommer tilbake.

2. Hva du må vite før du får ZINPLAVA

Snakk med legen din før du får ZINPLAVA.

Du skal ikke få ZINPLAVA dersom:
- du er allergisk overfor bezlotoksumab eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler
ZINPLAVA er ikke en behandling mot CDI. ZINPLAVA har ingen effekt på den infeksjonen (CDI) som du har nå.

ZINPLAVA gis sammen med den antibiotikabehandlingen som du tar mot CDI.

Barn
ZINPLAVA skal ikke brukes hos barn under 1 år.

Andre legemidler og ZINPLAVA
Snakk med legen din dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Graviditet og amming
- Dersom du er gravid eller planlegger å bli gravid, fortell det til legen din.
- Det er ukjent om ZINPLAVA kan skade ditt ufødte barn mens du er gravid.
- Dersom du ammer eller planlegger å amme, snakk med legen din først.
- Det er ukjent om ZINPLAVA går over i morsmelk og overføres til barnet ditt.
- Du og legen din bør sammen bestemme om du skal bruke ZINPLAVA.

Kjøring og bruk av maskiner
ZINPLAVA har ingen eller meget liten effekt på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

ZINPLAVA inneholder natrium
Dette legemidlet inneholder opptil 182,8 mg natrium (finnes i bordsalt) i hvert hetteglass. Dette tilsvarer 9,1 % av den anbefalte maksimale daglige dosen av natrium gjennom dietten for en voksen person.

3. Hvordan ZINPLAVA brukes
- Du vil få ZINPLAVA som en infusjon (drypp) inn i en blodåre (vene).
- Du vil få ZINPLAVA som én enkelt dose og det vil ta omtrent 1 time. Dosen din beregnes ut ifra kroppsvekten din.
- Du må fortsette å ta antibiotika mot CDI som foreskrevet av legen din.

Dersom du går glipp av avtalen din for å få ZINPLAVA
- Kontakt legen din eller annet helsepersonell umiddelbart for å få en ny time.
- Det er svært viktig at du ikke går glipp av dosen med dette legemidlet.

Spør legen din dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Følgende bivirkninger er blitt rapportert under kliniske utprøvinger:

Vanlige (kan påvirke opptil 1 av 10 personer)
- diaré
- svimmelhet
- føle seg uvel (kvalme)
- feber
- hodepine
- høyt blodtrykk
- kortpustethet
- tretthet

Kontakt legen din eller annet helsepersonell dersom du opplever noen av de ovennevnte bivirkningene.

Melding av bivirkninger
Kontakt legen din dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan ZINPLAVA oppbevares

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og etiketten på hetteglasset etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C). Skal ikke fryses. Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Den fortynnede oppløsningen av ZINPLAVA kan oppbevares enten ved romtemperatur i opptil 16 timer eller i kjøleskap ved 2 °C – 8 °C i opptil 24 timer. Dersom den oppbevares i kjøleskap, bør infusjonsposen bringes til romtemperatur før bruk.

Ikke anvendt fortynnet oppløsning skal ikke oppbevares for gjenbruk. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av ZINPLAVA

- Virkestoff er bezlotoksumab. Hver ml konsentrat inneholder 25 mg bezlotoksumab.
  Ett 40 ml hetteglass inneholder 1 000 mg bezlotoksumab.
  Ett 25 ml hetteglass inneholder 625 mg bezlotoksumab.

- Andre innholdsstoffer er sitronsyremonohydrat (E330), dietylentriaminpentaeddiksyre, polysorbat 80 (E433), natriumklorid, natriumsitratdihydrat (E331), vann til injeksjonsvæsker og natriumhydroksid (E524) (til pH-justering).

Hvordan ZINPLAVA ser ut og innholdet i pakningen
Konsentratet til infusjonsvæske, oppløsning er en klar til moderat opaliserende, fargeløs til svakt gul væske.
Det er tilgjengelig i esker som inneholder 1 hetteglass.

Innehaver av markedsføringstillatelsen
Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Nederland

Tilvirker
Organon Heist bv
Industriepark 30
2220 Heist-op-den-Berg
Belgia

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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

Lietuva
UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. + 370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

България
Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

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

Česká republika
Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

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

Deutschland
MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)
e-mail@msd.de

Eesti
Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα
MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

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

France
MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska
Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

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

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

Malta
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

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

Norge
MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

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

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

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

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

Slovenija
Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 5204 201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika
Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.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)
cyprus_info@merck.com

Latvija
SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: + 371 67364224
msd_lv@merck.com

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

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {måned ÅÅÅÅ}.

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): http://www.ema.europa.eu og på nettstedet til Felleskatalogen: www.felleskatalogen.no.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Tilberedning av fortynnet oppløsning

- Tilbered den fortynnede oppløsningen umiddelbart etter uttak av hetteglasset/hetteglassene fra kjøleskapet. Hetteglassene kan også oppbevares ved romtemperatur og beskyttet mot lys i opptil 24 timer før tilberedning av den fortynnede oppløsningen.
- Inspiser innholdet i hetteglasset for misfarging eller partikler før fortynning. ZINPLAVA er en klar til moderat opaliserende, fargeløs til svakt gul væske. Ikke bruk hetteglasset dersom oppløsningen er misfarget eller inneholder synlige partikler.
- Ikke ryst hetteglasset.
- Trekk ut det ønskede volumet fra hetteglasset/hetteglassene basert på pasientens kroppsvekt (i kg) og overfør dette til en infusjonspose inneholdende enten natriumklorid injeksjonsvæske 9 mg/ml (0,9 %) eller glukose injeksjonsvæske 50 mg/ml (5 %) for å tilberede en fortynnet oppløsning med en endelig konsentrasjon på 1 til 10 mg/ml. Bland den fortynnede oppløsningen ved å snu posen forsiktig.
- Kast hetteglasset/hetteglassene og alt ubrukt innhold.
- Dersom den fortynnede oppløsningen oppbevares i kjøleskap, bør infusjonsposen bringes til romtemperatur før bruk.
- Den fortynnede oppløsningen skal ikke fryses.

Administrasjonsmåte

- Den fortynnede infusjonsvæsken administreres intravenøst over en periode på 60 minutter med et sterilt, ikke-pyrogent, innebygd eller tilkoblet filter med lav proteinbinding (0,2 mikron til 0,5 mikron). ZINPLAVA skal ikke administreres som en intravenøs støt- eller bolusdose.
- Den fortynnede oppløsningen kan infunderes via et sentralt eller perifert kateter.
- ZINPLAVA må ikke administreres samtidig med andre legemidler via samme infusjonsslange.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.