

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

ZINPLAVA 25 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver ml koncentrat indeholder 25 mg bezlotoxumab.
Et 40 ml hætteglas indeholder 1 000 mg bezlotoxumab.
Et 25 ml hætteglas indeholder 625 mg bezlotoxumab.

Bezlotoxumab er et humant monoklonalt antistof, der fremstilles ved rekombinant dna-teknologi i ovarieceller fra kinesiske hamstere. Det binder til *C. difficile*-toksin B.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver ml koncentrat indeholder 0,2 mmol natrium, svarende til 4,57 mg natrium.
Dette svarer til 182,8 mg natrium pr. hætteglas (for hætteglas med 40 ml) eller 114,3 mg natrium pr. hætteglas (for hætteglas med 25 ml).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning.
Klar til moderat opaliserende, farveløs til svagt gul væske.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

ZINPLAVA er indiceret til forebyggelse af recidiv af *Clostridioides difficile*-infektion (CDI) hos voksne og pædiatriske patienter i alderen 1 år og derover med høj risiko for recidiv af CDI (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1).

4.2 Dosering og administration

Dosering

ZINPLAVA skal administreres samtidigt med et antibakterielt behandlingsforløb mod CDI (se pkt. 4.4 og 5.1).

Voksne og pædiatriske patienter i alderen 1 år og derover

ZINPLAVA skal administreres som en enkelt intravenøs infusion på 10 mg/kg (se nedenfor og pkt. 6.6).

Erfaringen med ZINPLAVA hos patienter er begrænset til en enkelt CDI-episode og engangsadministration (se pkt. 4.4).

Særlige populationer

Ældre

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter ≥ 65 år (se pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Det er ikke relevant at anvende bezlotoxumab til børn under 1 år til indikationen forebyggelse af CDI.

Administration

- Administrer den fortyndede infusionsvæske intravenøst over 60 minutter med et infusions sæt med et *in-line* eller *add-on* sterilt, ikke-pyrogen, minimalt proteinbindende filter (porestørrelse 0,2-5 µm). ZINPLAVA må ikke administreres som intravenøs push- eller bolus-injektion.
- Den fortyndede infusionsvæske kan infunderes via et centralt venekateter eller et perifert kateter.
- ZINPLAVA må ikke administreres samtidigt med andre lægemidler i samme infusionslange.

For instruktioner om fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

ZINPLAVA er ikke en behandling mod CDI og har ingen virkning på den aktuelle CDI-episode. ZINPLAVA skal administreres samtidigt med et antibakterielt behandlingsforløb mod CDI. Der foreligger ingen data vedrørende ZINPLAVAs virkning, hvis det gives efter de første 10 til 14 dages antibakterielle behandling mod CDI.

ZINPLAVA må ikke administreres som intravenøs push- eller bolus-injektion.

Der er ingen erfaring med gentagen administration af ZINPLAVA til patienter med CDI. I kliniske studier fik patienter med CDI kun administreret en enkelt dosis ZINPLAVA (se pkt. 5.1).

Natrium

Dette lægemiddel indeholder op til 182,8 mg natrium pr. hætteglas, svarende til 9,1 % af den WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført formelle interaktionsstudier med andre lægemidler. Terapeutiske monoklonale antistoffer har typisk ikke et signifikant lægemiddelinteraktionspotentiale, da de ikke har direkte indvirkning på CYP-enzymet og ikke er substrater for hepatiske eller renale transportører.

Bezlotoxumab-medierede lægemiddelinteraktioner er ikke sandsynlige, da target for bezlotoxumab er et eksogent toksin.

Oral standardbehandling (SoC) med antibakterielle midler mod CDI blev givet sammen med ZINPLAVA.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er begrænsede data fra anvendelse af bezlotoxumab til gravide kvinder. Dyreforsøg indikerer ikke reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). ZINPLAVA bør ikke anvendes under graviditet, medmindre kvindens kliniske tilstand kræver behandling med bezlotoxumab.

Amning

Det er ukendt, om bezlotoxumab udskilles i human mælk. Da monoklonale antistoffer kan udskilles i human mælk, skal det besluttes, om amning eller behandling med ZINPLAVA skal ophøre, idet der tages hensyn til vigtigheden af ZINPLAVA-behandling for moderen.

Fertilitet

Der foreligger ingen kliniske data om bezlotoxumabs mulige indvirkning på fertilitet. Der er ikke udført fertilitetsstudier hos dyr. Bezlotoxumab bindes ikke til reproduktionsvæv i studier af krydsreaktivitet i væv, og der blev ikke fundet nogen betydningsfuld indvirkning på forplantningsorganerne hos han- og hunmus i toksicitetsstudier med gentagne doser (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Bezlotoxumab påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Opsummering af sikkerhedsprofilen

ZINPLAVAs sikkerhedsprofil blev vurderet i to kliniske fase 3-studier med voksne. De hyppigste bivirkninger efter behandling med ZINPLAVA (rapporteret hos $\geq 4\%$ af patienterne inden for de første 4 uger efter infusion) var kvalme, diarré, pyreksi og hovedpine. Disse bivirkninger blev rapporteret med samme hyppighed hos patienter i placebogruppen og i ZINPLAVA-gruppen.

Bivirkningstabel

I tabel 1 vises de bivirkninger, der er rapporteret inden for 4 uger efter infusion hos ZINPLAVA-behandlede patienter. Bivirkningerne er anført efter systemorganklasse og hyppighed, som er defineret på følgende måde: Meget almindelig ($\geq 1/10$), Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), Ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), Sjælden ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), Meget sjælden ($< 1/10\ 000$), Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor hyppige de er. De hyppigste bivirkninger er anført først.

Tabel 1: Bivirkninger ved ZINPLAVA

MedDRA-systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkning(er)
Nervesystemet	Almindelig	Hovedpine
Mave-tarm-kanalen	Almindelig	Kvalme, diarré
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Almindelig	Pyreksi
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	Almindelig	Infusionsreaktioner†

† Se Beskrivelse af udvalgte bivirkninger nedenfor.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Alvorlige bivirkninger

I kliniske studier blev der rapporteret alvorlige bivirkninger inden for 12 uger efter infusion hos 29 % af patienterne i ZINPLAVA-gruppen og hos 33 % i placebogruppen.

Infusionsreaktioner

Samlet set oplevede 10 % af forsøgspersonerne i ZINPLAVA-gruppen en eller flere infusionsreaktioner på infusionsdagen eller dagen efter infusion sammenlignet med 8 % i placebogruppen. De infusionsreaktioner, der blev rapporteret hos $\geq 0,5$ % patienterne i ZINPLAVA-gruppen og hyppigere end med placebo, var kvalme (3 %), træthed (1 %), pyreksi (1 %), svimmelhed (1 %), hovedpine (2 %), dyspnø (1 %) og hypertension (1 %). Størstedelen af de patienter, der oplevede en infusionsreaktion, rapporterede, at reaktionen havde en maksimal intensitet, der var let (78 %) eller moderat (20 %), og størstedelen af infusionsreaktionerne gik over inden for 24 timer efter indtræden.

Immunrelaterede bivirkninger

I et klinisk fase 1-studie fik raske forsøgspersoner to doser på 10 mg/kg bezlotoxumab med 12 ugers mellemrum. Bivirkningerne efter den anden dosis var ikke markant forskellige fra de bivirkninger, der blev set efter den første dosis, og stemmer overens med de bivirkninger, der blev set i de to fase 3-studier (MODIFY I og MODIFY II; se pkt. 5.1), hvor alle patienter fik en enkelt dosis.

Pædiatrisk population

ZINPLAVAs sikkerhed blev vurderet i et klinisk fase 3-studie (MODIFY III), hvor 107 pædiatriske patienter i alderen 1 til < 18 år (4 patienter i alderen 1 til < 2 år, 33 patienter i alderen 2 til < 6 år, 26 patienter i alderen 6 til < 12 år og 44 patienter i alderen 12 til < 18 år) fik en enkelt dosis på 10 mg/kg ZINPLAVA. Sikkerhedsprofilen hos pædiatriske patienter var sammenlignelig med sikkerhedsprofilen hos voksne.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er ingen klinisk erfaring med overdosering af ZINPLAVA. I kliniske studier fik raske forsøgspersoner op til 20 mg/kg, hvilket generelt blev tålt godt. I tilfælde af overdosering skal patienten monitoreres nøje for symptomer på bivirkninger og passende symptomatisk behandling iværksættes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Systemiske midler mod infektioner, antibakterielle monoklonale antistoffer. ATC-kode: J06BC03

Virkningsmekanisme

Bezlotoxumab er et humant monoklonalt antitoksin-antistof, der binder med høj affinitet til *C. difficile*-toksin B og neutraliserer dets aktivitet. Bezlotoxumab forebygger recidiv af CDI ved at give passiv immunitet over for toksin dannet som følge af udvækst af persisterende eller nyerhvervede *C. difficile*-sporer.

Farmakodynamisk virkning

Mikrobiologi

Aktivitet *in vitro* og *in vivo*

Toksin B-epitopen, som bezlotoxumab bindes til, bevares, dog ikke i identisk form, på tværs af alle kendte toksin-sekvenser.

Kliniske studier

ZINPLAVAs (bezlotoxumabs) virkning blev undersøgt i to randomiserede, dobbeltblinde, placebokontrollerede fase 3-multicenterstudier (MODIFY I og MODIFY II), hvor 810 patienter blev randomiseret til bezlotoxumab og 803 patienter til placebo. Antallet af patienter, som gennemførte studierne og var inkluderet i det fulde analysesæt (FAS), var 781 i ZINPLAVA-gruppen *versus* 773 i placebogruppen. Alle patienter fik samtidig antibakteriel standardbehandling mod CDI. Randomiseringen blev stratificeret efter antibakterielt middel og indlæggelsesstatus (indlagt patient *versus* ambulat patient) på tidspunktet for indtræden i studiet. Voksne patienter havde en bekræftet diagnose på CDI, defineret som diarré (i løbet af højst 24 timer passage af 3 eller flere løse afføringer defineret som type 5 til 7 på Bristolskalaen for afføringstyper) og en positiv test for toksindannende *C. difficile* i en fæcesprøve, der var opsamlet inden for maksimalt 7 dage før indtræden i studiet.

Patienterne fik et 10 til 14 dages forløb med oral antibakteriel behandling mod CDI (metronidazol, vancomycin eller fidaxomicin, valgt af investigator). Patienterne i behandling med oralt vancomycin eller oralt fidaxomicin kunne også have fået intravenøst metronidazol.

En enkelt infusion af ZINPLAVA eller placebo blev administreret før den antibakterielle behandling var fuldført, og patienterne blev fulgt i 12 uger efter infusionen. Infusionsdagen for ZINPLAVA eller placebo lå fra før initiering af den antibakterielle behandling til op til dag 14 i behandlingen; medianen var på dag 3.

Baseline-karakteristika for de 781 patienter, der fik ZINPLAVA, og de 773 patienter, der fik placebo, var generelt sammenlignelige på tværs af behandlingsgrupperne. Medianalderen var 65 år, 85 % var kaukasere, 57 % var kvinder, og 68 % var hospitalsindlagte. Et sammenligneligt antal patienter fik oralt metronidazol (48 %) eller oralt vancomycin (48 %), og kun 4 % fik fidaxomicin som antibakteriel behandling mod CDI.

CDI-recidivraten er vist i tabel 2.

Tabel 2: CDI-recidivrate inden for 12 uger efter infusion (MODIFY I og MODIFY II, FAS[†])

ZINPLAVA plus SoC [†] Procent (n/N)	Placebo plus SoC [†] Procent (n/N)	Justeret forskel (95 % CI) [‡]	p-værdi
16,5 (129/781)	26,6 (206/773)	-10,0 (-14,0; -6,0)	< 0,0001

n = Antal patienter i analysepopulationen, der opfyldte endepunktskriterierne.
N = Antal patienter i analysepopulationen.
* Fuldt analysesæt = En undergruppe af alle randomiserede patienter, hvor følgende ikke var medtaget: (i) fik ikke infusion af studiemedicin, (ii) der forelå ikke en positiv fæcestest for toksindannende *C. difficile*, (iii) fik ikke protokoldefineret standardbehandling inden for en tidsramme på 1 dag fra infusionen og (iv) manglende efterlevelse af GCP (*good clinical practice*).
† SoC = Antibakteriel standardbehandling (metronidazol eller vancomycin eller fidaxomicin).
‡ Ensidedt p-værdi baseret på Miettinen og Nurminen-metoden stratificeret efter protokol (MODIFY I og MODIFY II), SoC-antibiotikum (metronidazol *versus* vancomycin *versus* fidaxomicin) og indlæggelsesstatus (indlagt patient *versus* ambulat patient).

Tabel 3 viser resultaterne af en prospektivt planlagt kombineret analyse af CDI-recidivratene hos forudspecificerede subgrupper af patienter med høj risiko for recidiv af CDI i de to fase 3-studier.

Overordnet set var 51 % \geq 65 år, 29 % var \geq 75 år, og 39 % fik et eller flere systemiske antibakterielle midler i opfølgingsperioden på 12 uger. Af det samlede antal patienter havde 28 % haft en eller flere episoder med CDI inden for 6 måneder forud for den episode, der blev behandlet (18 % af patienterne havde haft en, 7 % havde haft to, og få patienter havde haft 3 eller flere forudgående episoder). 21 % af patienterne var immunkompromitterede, og 16 % havde klinisk svær CDI. Hos 976/1.554 (62 %) af de patienter, der ved *baseline* havde en positiv fæcesprøve for *C. difficile*, blev der isoleret en hypervirulent stamme (ribotype 027, 078 eller 244) hos 22 % (217 ud af 976 patienter), hvor størstedelen (87 %, 189 ud af 217 stammer) var ribotype 027.

Disse patienter havde risikofaktorer, som primært, men ikke udelukkende, var forbundet med en højere risiko for recidiv af CDI. Virkningsresultaterne pegede ikke i retning af, at patienter uden kendte risikofaktorer for CDI havde fordel af ZINPLAVA.

Tabel 3: CDI-recidivrate efter risikofaktor-subgruppe (MODIFY I og MODIFY II, FAS*)

Karakteristikum ved indtræden i studie	ZINPLAVA plus SoC [†] Procent (n/m)	Placebo plus SoC [†] Procent (n/m)	Forskel (95 % CI) [‡]
Alder \geq 65 år	15,4 (60/390)	31,4 (127/405)	-16,0 (-21,7; -10,2)
En eller flere episoder med CDI inden for de forudgående 6 måneder	25,0 (54/216)	41,1 (90/219)	-16,1 (-24,7; -7,3)
Immunkompromitteret [§]	14,6 (26/178)	27,5 (42/153)	-12,8 (-21,7; -4,1)
Svær CDI [¶]	10,7 (13/122)	22,4 (28/125)	-11,7 (-21,1; -2,5)
Inficeret med en hypervirulent stamme [#]	21,6 (22/102)	32,2 (37/115)	-10,6 (-22,1; 1,3)
Inficeret med ribotype 027	23,6 (21/89)	34,0 (34/100)	-10,4 (-23,0; 2,6)

n = Antal patienter i subgruppen, der opfyldte endepunktskriterierne.
m = Antal patienter i subgruppen.
* Fuldt analysesæt = En undergruppe af alle randomiserede patienter, hvor følgende ikke var medtaget: (i) fik ikke infusion af studiemedicin, (ii) der forelå ikke en positiv fæcestest for toksindannende *C. difficile* og (iii) fik ikke protokoldefineret standardbehandling inden for en tidsramme på 1 dag fra infusionen.
[†] SoC = Antibakteriel standardbehandling (metronidazol eller vancomycin eller fidaxomicin).
[‡] Baseret på Miettinen og Nurminen-metoden uden stratificering.
[§] Baseret på medicinske tilstande eller anvendelse af lægemidler, der kan resultere i immunsuppression.
[¶] Zar-score \geq 2.
[#] Hypervirulent stamme omfattede følgende: ribotype 027, 078 eller 244.

I studierne var de kliniske helbredelsesrater for den foreliggende CDI-episode sammenlignelige mellem behandlingsarmene.

Pædiatrisk population

ZINPLAVA blev vurderet i et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret multicenterstudie (MODIFY III) med pædiatriske patienter i alderen 1 til $<$ 18 år. De inkluderede patienter havde en diagnose på CDI og fik standardbehandling (vancomycin, metronidazol eller fidaxomicin) for CDI-episoden ved *baseline*. I dette studie blev 143 patienter randomiseret og behandlet, hvoraf 107 fik en enkelt infusion af ZINPLAVA (10 mg/kg) og 36 fik en infusion af placebo. Ud af disse randomiserede patienter var 58 % i alderen 1 til $<$ 12 år, 52 % var drenge, 80 % var kauasiere og 7 % havde multietnisk baggrund. Størstedelen (94 %) af patienterne havde en eller flere risikofaktorer for recidiv af CDI. De hyppigste risikofaktorer var, at patienten var immunkompromitteret (72,7 %) og var blevet behandlet med 1 eller flere systemiske antibakterielle midler samtidig med behandlingen mod CDI i løbet af *baseline*-episoden (62,6 %).

De primære formål i dette studie var at vurdere bezlotoxumabs sikkerhed og farmakokinetik; virkning var et sekundært deskriptivt endepunkt. Se pkt. 5.2 for resultater vedrørende farmakokinetik. Efter

administration af en enkelt infusion af bezlotoxumab eller placebo var procentdelen af patienter i mITT-populationen med initialt klinisk respons, som havde recidiv af CDI inden for 12 uger og høj risiko for recidiv af CDI, henholdsvis 12,1 % (11/91) *versus* 15,2 % (5/33).

Immunogenicitet

Immunogeniciteten af ZINPLAVA blev vurderet ved hjælp af elektrokemiluminescensanalyser (ECL) i MODIFY I, MODIFY II og MODIFY III.

Efter behandling med ZINPLAVA i MODIFY I og MODIFY II blev ingen af de 710 evaluerbare patienter testet positive for behandlingsrelaterede antistoffer mod bezlotoxumab. Selvom ZINPLAVA er beregnet til at blive administreret som en enkelt dosis, blev immunogeniciteten af bezlotoxumab vurderet hos 29 raske personer efter en ny administration på 10 mg/kg 12 uger efter den første dosis. Der blev ikke påvist antistoffer mod bezlotoxumab efter den anden dosis.

Efter behandling med ZINPLAVA i MODIFY III blev 2 ud af 100 evaluerbare pædiatriske patienter testet positive for antistoffer mod bezlotoxumab; ingen af dem havde neutraliserende antistoffer.

Der er ingen data om gentagen administration af bezlotoxumab hos patienter med CDI.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Bezlotoxumab administreres intravenøst, og biotilgængeligheden er derfor øjeblikkelig og fuldstændig. Efter en enkelt intravenøs dosis på 10 mg/kg bezlotoxumab var geometrisk gennemsnitligt (%CV) $AUC_{(0-\infty)}$, C_{max} og $C_{12 \text{ uger}}$ henholdsvis 53 000 $\mu\text{g}\cdot\text{time}/\text{ml}$ (40,2 %), 185 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (20,7 %) og 3,23 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (120,7 %) hos patienter med CDI. Eksponeringen for bezlotoxumab hos raske forsøgspersoner steg nogenlunde dosisproportionalt i dosisintervallet 0,3-20 mg/kg.

Fordeling

Bezlotoxumab har begrænset ekstravaskulær fordeling. Det gennemsnitlige fordelingsvolumen for bezlotoxumab var 7,33 l (variationskoefficient (CV): 16 %).

Biotransformation

Bezlotoxumab nedbrydes via proteinnedbrydningsprocesser; metabolisering bidrager ikke til bezlotoxumabs *clearance*.

Elimination

Bezlotoxumab elimineres primært fra kroppen via proteinnedbrydning. Den gennemsnitlige *clearance* for bezlotoxumab var 0,317 l/dag (CV: 41 %), og den terminale halveringstid ($t_{1/2}$) var ca. 19 dage (CV: 28 %).

Særlige populationer

Indvirkningen af forskellige kovariater på bezlotoxumabs farmakokinetik blev vurderet i en farmakokinetisk populationsanalyse. Bezlotoxumabs *clearance* øgedes i takt med stigende legemsvægt; der tages på passende vis højde for de resulterende forskelle i eksponering ved at administrere en vægtbaseret dosis.

Følgende faktorer havde ingen klinisk relevant indvirkning på eksponeringen for bezlotoxumab, og det er ikke nødvendigt at justere dosis: alder (18-100 år), køn, race, etnisk oprindelse, nedsat nyrefunktion, nedsat leverfunktion og tilstedeværelse af komorbiditet.

Nedsat nyrefunktion

Indvirkningen af nedsat nyrefunktion på bezlotoxumabs farmakokinetik blev vurderet hos patienter med let nedsat (eGFR 60 til < 90 ml/min/1,73 m²), moderat nedsat (eGFR 30 til < 60 ml/min/1,73 m²) eller svært nedsat (eGFR 15 til < 30 ml/min/1,73 m²) nyrefunktion eller med terminal nyresygdom (ESRD) (eGFR < 15 ml/min/1,73 m²) i forhold til patienter med normal (eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m²) nyrefunktion. Der blev ikke fundet klinisk relevante forskelle i eksponeringen for bezlotoxumab mellem patienter med nedsat nyrefunktion og patienter med normal nyrefunktion.

Nedsat leverfunktion

Indvirkningen af nedsat leverfunktion på bezlotoxumabs farmakokinetik blev vurderet hos patienter med nedsat leverfunktion (defineret som havende to eller flere af følgende: [1] albumin ≤ 3,1 g/dl, [2] ALAT ≥ 2 x ULN, [3] total-bilirubin ≥ 1,3 x ULN eller [4] let, moderat eller svær leversygdom i henhold til *Charlson Comorbidity Index*) i forhold til patienter med normal leverfunktion. Der blev ikke fundet klinisk relevante forskelle i eksponeringen for bezlotoxumab mellem patienter med nedsat leverfunktion og patienter med normal leverfunktion.

Ældre

Indvirkningen af alder på bezlotoxumabs farmakokinetik blev undersøgt hos patienter i alderen 18-100 år. Der blev ikke fundet klinisk relevante forskelle i eksponeringen for bezlotoxumab mellem patienter ≥ 65 år og patienter < 65 år.

Pædiatrisk population

Bezlotoxumabs farmakokinetik hos pædiatriske patienter i alderen 1 år og derover (N=91), som fik administreret en enkelt intravenøs infusion af 10 mg/kg bezlotoxumab, er vist i tabel 4. Eksponeringen for bezlotoxumab (AUC_{0-inf}) hos pædiatriske patienter var sammenlignelig med eksponeringen hos voksne.

Tabel 4: Oversigt over bezlotoxumabs farmakokinetik efter administration af en enkelt infusion af 10 mg/kg bezlotoxumab ud fra aldersgruppe hos pædiatriske patienter

	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)
Farmakokinetisk parameter	Geometrisk gennemsnit (%CV)			
C_{max} (µg/ml)	112 (37,4 %)	136 (32,2 %)	143 (24,0 %)	155 (28,2 %)
AUC_{inf} (µg*t/ml)	44 500 (33,4 %)	40 400 (33,7 %)	43 600 (38,5 %)	56 100 (30,7 %) [†]
$C_{12\text{ uger}}$ (µg/ml)	2,70 (83,2 %) [‡]	1,46 (196,6 %)	2,45 (88,7 %) [‡]	3,85 (73,0 %) [†]
Terminal halveringstid (dage)	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 %) [†]
Fordelingsvolumen (l)	1,85 (39,1 %)	2,95 (36,8 %)	4,51 (27,7 %)	7,50 (33,3 %) [†]

[†]- N=36; Farmakokinetiske parametre bortset fra C_{max} kunne ikke bestemmes hos 1 forsøgsperson på grund af en ufuldstændig koncentration/tid-profil

[‡]- N=19; $C_{12\text{ uger}}$ blev ikke bestemt for 1 eller 2 forsøgspersoner

Tabel 5: Oversigt over bezlotoxumabs farmakokinetik efter administration af en enkelt infusion af 10 mg/kg bezlotoxumab ud fra kropsvægt hos pædiatriske patienter

	Kropsvægtsgruppe				
	<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)
Farmakokinetisk parameter	Geometrisk gennemsnit (%CV)				
C_{max} (µg/ml)	123 (31,5 %)	116 (49,4 %)	130 (20,4 %)	144 (25,8 %)	160 (26,4 %)
AUC_{inf} (µg*t/ml)	43 400 (35,3 %)	44 400 (32,5 %)	39 000 (41,1 %)	44 800 (25,4 %)	58 900 (28,0 %) [†]
$C_{12\ uger}$ (µg/ml)	2,32 (67,8 %) [‡]	2,81 (92,9 %)	1,84 (199,5 %) [§]	2,49 (80,0 %)	3,79 (82,6 %) [†]
Terminal halveringstid (dage)	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 %) [†]
Fordelingsvolumen (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 bortset fra C_{max} kunne ikke bestemmes hos 1 forsøgsperson på grund af en ufuldstændig koncentration/tid-profil

[‡] N=13; $C_{12\ uger}$ blev ikke bestemt for 1 forsøgsperson

[§] N=15; $C_{12\ uger}$ blev ikke bestemt for 2 forsøgspersoner

Der er ingen tilsyneladende sammenhæng mellem eksponering for bezlotoxumab og kropsvægt efter vægtbaseret dosering af bezlotoxumab hos pædiatriske patienter. Baseret på en farmakokinetisk populationsanalyse af bezlotoxumab havde følgende faktorer ingen klinisk betydningsfuld indvirkning på eksponeringen for bezlotoxumab: alder, køn, nedsat nyrefunktion og race.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af toksicitet efter gentagne doser. Det genotoksiske og karcinogene potentiale er ikke blevet undersøgt.

Der er ikke udført studier af reproduktions- eller udviklingstoksicitet med bezlotoxumab hos dyr. Der var ingen nævneværdig indvirkning på forplantningsorganerne hos han- og hunmus i toksicitetsstudier efter gentagne doser, og der blev ikke observeret binding af bezlotoxumab til reproduktionsvæv i studier af krydsreaktivitet i væv.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Citronsyremonohydrat (E330)
Diethylentriaminpentaeddikesyre
Polysorbat 80 (E433)
Natriumchlorid
Natriumcitratdihydrat (E331)
Vand til injektionsvæsker
Natriumhydroxid (E524) (til justering af pH).

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnet hætteglas: 3 år.

Infusionsvæske: Kemisk og fysisk i-brug-stabilitet er dokumenteret i 24 timer ved 2 °C-8 °C og i 16 timer ved stuetemperatur (ved eller under 25 °C). Disse tidsgrænser omfatter også opbevaring af infusionsvæsken i i.v.-infusionsposen under hele infusionen. Ud fra en mikrobiologisk synsvinkel skal præparatet bruges med det samme. Hvis infusionsvæsken ikke anvendes straks, er i-brug-opbevaringstider og -forhold forud for anvendelse brugerens ansvar og må ikke overstige 24 timer ved 2 °C-8 °C eller 16 timer ved stuetemperatur (ved eller under 25 °C).

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C-8 °C). Må ikke nedfryses. Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

40 ml eller 25 ml koncentrat i et type I-hætteglas med chlorbutylprop og forsegleet med et flip-off-låg.

Hver karton indeholder et hætteglas.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Fremstilling af infusionsvæske

- Fremstil den fortyndede infusionsvæske umiddelbart efter, at hætteglasset/hætteglassene er taget ud af køleskab. Hætteglasset/hætteglassene kan også opbevares ved stuetemperatur beskyttet mod lys i op til 24 timer før fremstilling af den fortyndede infusionsvæske.
- Kontroller hætteglassets/hætteglassenes indhold for misfarvning og partikler før fortynding. ZINPLAVA er en klar til moderat opaliserende, farveløs til svagt gul væske. Brug ikke hætteglasset, hvis koncentratet er misfarvet eller indeholder synlige partikler.
- Hætteglasset må ikke rystes.
- Udtag det nødvendige volumen fra hætteglasset/hætteglassene på basis af patientens vægt (i kg), og overfør koncentratet til en i.v.-infusionspose, der indeholder enten 0,9 % natriumchloridinjektionsvæske eller 5 % glucoseinjektionsvæske, for at fremstille den færdige infusionsvæske med en endelig koncentration på 1-10 mg/ml. Bland den færdige infusionsvæske ved forsigtigt at vende infusionsposen op og ned.

- Bortskaf hætteglasset/hætteglassene og eventuelle rester af koncentrat.
- Hvis den fortyndede infusionsvæske har været opbevaret i køleskab, skal i.v.-infusionsposen have tid til at opnå stuetemperatur før brug.
- Den fortyndede infusionsvæske må ikke nedfryses.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 18. januar 2017
Dato for seneste fornyelse: 01. september 2021

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof

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

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

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

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

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

ZINPLAVA 25 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning
bezlotoxumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert 40 ml hætteglas indeholder 1 000 mg bezlotoxumab.
Hver ml indeholder 25 mg bezlotoxumab.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpestoffer: citronsyremonohydrat, diethylentriaminpentaeddikesyre, polysorbat 80, natriumchlorid, natriumcitratdihydrat, vand til injektionsvæsker, natriumhydroxid.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning
1 hætteglas
1 000 mg/40 ml

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Intravenøs anvendelse efter fortynding
Enkeltdosis-hætteglas

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses. Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1156/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE
ETIKET TIL HÆTTEGLAS**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

ZINPLAVA 25 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning
bezlotoxumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder 1 000 mg bezlotoxumab.
Hver ml indeholder 25 mg bezlotoxumab.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpemidler: citronsyremonohydrat, diethyltriaminopentaeddikesyre, polysorbat 80, natriumchlorid, natriumcitratdihydrat, vand til injektionsvæsker, natriumhydroxid.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning
1 hætteglas
1 000 mg/40 ml

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Intravenøs anvendelse efter fortynding
Enkeldosis-hætteglas

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses. Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

MSD

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1156/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

ZINPLAVA 25 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning
bezlotoxumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert 25 ml hætteglas indeholder 625 mg bezlotoxumab.
Hver ml indeholder 25 mg bezlotoxumab.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpestoffer: citronsyremonohydrat, diethylentriaminpentaeddikesyre, polysorbat 80, natriumchlorid, natriumcitratdihydrat, vand til injektionsvæsker, natriumhydroxid.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning
1 hætteglas
625 mg/25 ml

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Intravenøs anvendelse efter fortynding
Enkeltdosis-hætteglas

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses. Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1156/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE
ETIKET TIL HÆTTEGLAS**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

ZINPLAVA 25 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning
bezlotoxumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder 625 mg bezlotoxumab.
Hver ml indeholder 25 mg bezlotoxumab.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpemidler: citronsyremonohydrat, diethylentriaminpentaeddikesyre, polysorbat 80, natriumchlorid, natriumcitratdihydrat, vand til injektionsvæsker, natriumhydroxid.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning
1 hætteglas
625 mg/25 ml

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Intravenøs anvendelse efter fortynding
Enkeldosis-hætteglas

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses. Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

MSD

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1156/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Zinplava 25 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning bezlotoxumab

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du bliver behandlet med dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du får Zinplava
3. Sådan får du Zinplava
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Zinplava indeholder det aktive stof bezlotoxumab.

Zinplava er et lægemiddel, der gives samtidigt med et antibiotikum (bakteriedræbende middel), for at forhindre, at en infektion med bakterien *Clostridioides difficile* kommer igen. Det bruges hos voksne og børn i alderen 1 år og derover, som har en høj risiko for, at *Clostridioides difficile*-infektionen (CDI) kommer igen.

Sådan virker Zinplava

- Når personer får CDI, får de sædvanligvis et antibiotikum for at slippe af med infektionen, men CDI kan ofte komme igen inden for uger eller måneder.
- Bakterien, som forårsager CDI, producerer et særligt giftstof, et toksin, som kan irritere og beskadige tyktarmen samt give mavesmerter og voldsom diarré. Zinplava virker ved at blive bundet til toksinet og blokere det, og Zinplava forhindrer derved, at symptomerne på CDI kommer igen.

2. Det skal du vide, før du får Zinplava

Tal med lægen, før du får Zinplava.

Du må ikke få Zinplava

- hvis du er allergisk over for bezlotoxumab eller et af de øvrige indholdsstoffer i Zinplava (angivet i punkt 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Zinplava kan ikke anvendes til at behandle CDI. Zinplava har ingen virkning på den CDI, du har nu.

Zinplava gives samtidig med, at du tager antibiotisk behandling mod CDI.

Børn

Zinplava må ikke anvendes til børn under 1 år.

Brug af andre lægemidler sammen med Zinplava

Fortæl lægen, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler.

Graviditet og amning

- Hvis du er gravid eller prøver på at blive gravid, skal du fortælle det til lægen.
- Det vides ikke, om Zinplava vil skade dit ufødte barn, hvis du får det, mens du er gravid.
- Hvis du ammer eller planlægger at amme, skal du først spørge lægen til råds.
- Det vides ikke, om Zinplava udskilles i din mælk, og dit barn dermed får det.
- Du og lægen skal sammen afgøre, om du skal have Zinplava.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Zinplava påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Zinplava indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder op til 182,8 mg natrium (hovedkomponenten i madlavnings-/bordsalt) pr. hætteglas. Dette svarer til 9,1 % af den anbefalede maksimale daglige indtagelse af natrium for en voksen.

3. Sådan får du Zinplava

- Du vil få Zinplava som en infusion i en vene (et drop).
- Du vil kun få en dosis af Zinplava, og det vil tage omkring 1 time. Din dosis bliver beregnet ud fra din kropsvægt.
- Du skal fortsætte med at tage dit antibiotikum mod CDI som foreskrevet af lægen.

Hvis du glemmer en aftale om at få Zinplava

- Kontakt straks lægen eller sygeplejersken for at få en ny aftale.
- Det er meget vigtigt, at du ikke springer infusionen med dette lægemiddel over.

Spørg lægen, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Følgende bivirkninger er rapporteret i kliniske studier:

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- diarré
- svimmelhed
- kvalme
- feber
- hovedpine
- højt blodtryk
- åndenød
- træthed

Fortæl det til lægen eller sundhedspersonalet, hvis du får en eller flere af ovennævnte bivirkninger.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale **rapporteringssystem**

anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på kartonen og etiketten på hætteglasset efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C-8 °C). Må ikke nedfryses. Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Den fortyndede Zinplava-infusionsvæske kan enten opbevares ved stuetemperatur i op til 16 timer eller i køleskab ved 2 °C-8 °C i op til 24 timer. Hvis den fortyndede infusionsvæske har været opbevaret i køleskab, skal i.v.-infusionsposen have tid til at opnå stuetemperatur før brug.

Eventuelle rester af koncentrat eller infusionsvæske må ikke genbruges. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Zinplava indeholder:

- Aktivt stof: bezlotoxumab. Hver ml koncentrat indeholder 25 mg bezlotoxumab.
Et 40 ml hætteglas indeholder 1 000 mg bezlotoxumab.
Et 25 ml hætteglas indeholder 625 mg bezlotoxumab.
- Øvrige indholdsstoffer: citronsyremonohydrat (E330), diethylentriaminpentaeddikesyre, polysorbat 80 (E433), natriumchlorid, natriumcitratdihydrat (E331), vand til injektionsvæsker og natriumhydroxid (E524) (til justering af pH).

Udseende og pakningsstørrelser

Koncentratet til infusionsvæske, opløsning, er en klar til moderat opaliserende, farveløs til svagt gul væske.

Det fås i pakninger med et hætteglas.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret {måned ÅÅÅÅ}.

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner:

Fremstilling af infusionsvæske

- Fremstil den fortyndede infusionsvæske umiddelbart efter, at hætteglasset/hætteglassene er taget ud af køleskab. Hætteglasset/hætteglassene kan også opbevares ved stuetemperatur beskyttet mod lys i op til 24 timer før fremstilling af den fortyndede infusionsvæske.
- Kontroller hætteglassets/hætteglassenes indhold for misfarvning og partikler før fortynding. Zinplava er en klar til moderat opaliserende, farveløs til svagt gul væske. Brug ikke hætteglasset, hvis koncentratet er misfarvet eller indeholder synlige partikler.
- Hætteglasset må ikke rystes.
- Udtag det nødvendige volumen fra hætteglasset/hætteglassene på basis af patientens vægt (i kg), og overfør koncentratet til en i.v.-infusionspose, der indeholder enten 0,9 % natriumchloridinjektionsvæske eller 5 % glucoseinjektionsvæske, for at fremstille den færdige infusionsvæske med en endelig koncentration på 1-10 mg/ml. Bland den færdige infusionsvæske ved forsigtigt at vende infusionsposen op og ned.
- Bortskaf hætteglasset/hætteglassene og eventuelle rester af koncentrat.
- Hvis den fortyndede infusionsvæske har været opbevaret i køleskab, skal i.v.-infusionsposen have tid til at opnå stuetemperatur før brug.
- Den fortyndede infusionsvæske må ikke nedfryses.

Administration

- Administrer den fortyndede infusionsvæske intravenøst over 60 minutter med et infusionsæt med et *in-line* eller *add-on* sterilt, ikke-pyrogen, minimalt proteinbindende filter (porestørrelse 0,2-5 µm). Zinplava må ikke administreres som intravenøs push- eller bolus-injektion.
- Den fortyndede infusionsvæske kan infunderes via et centralt venekateter eller et perifert kateter.
- Zinplava må ikke administreres samtidigt med andre lægemidler i samme infusionslange.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.