

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

ZINPLAVA 25 mg/ml innrennslisþykkni, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Hver ml af þykkni inniheldur 25 mg bezlotoxumab.
Eitt 40 ml hettuglas inniheldur 1.000 mg bezlotoxumab.
Eitt 25 ml hettuglas inniheldur 625 mg bezlotoxumab.

Bezlotoxumab er einstofna manna mótefni framleitt í eggjastokkafrumum úr kínverskum hömstrum með DNA samrunaerfðatækni. Það binst *C. difficile* toxíni B.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver ml af þykkni inniheldur 0,2 mmól natríum, sem er 4,57 mg natríum.
Þetta samsvarar 182,8 mg af natríum í hverju hettuglasi (fyrir 40 ml hettuglas) eða 114,3 mg af natríum í hverju hettuglasi (fyrir 25 ml hettuglas).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Innrennslisþykkni, lausn.
Tær til í meðalagi ópallýsandi, litlaus til fölgulur vökvi.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

ZINPLAVA er ætlað til að koma í veg fyrir endurtekna *Clostridium difficile* sýkingu hjá fullorðnum sem eru í mikilli hættu á að fá endurtekna *Clostridium difficile* sýkingu (sjá kafla 4.2, 4.4 og 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

ZINPLAVA á að gefa meðan á sýklalyfjameðferðinni vegna *Clostridium difficile* sýkingar stendur (sjá kafla 4.4 og 5.1).

ZINPLAVA á að gefa í eitt skipti sem 10 mg/kg innrennsli í bláæð (sjá hér á eftir og kafla 6.6).

Reynsla af notkun ZINPLAVA hjá sjúklingum takmarkast við stakt tilvik *Clostridium difficile* sýkingar og eina lyfjagjöf (sjá kafla 4.4).

Sérstakir hópar

Aldraðir

Ekki þarf að aðlaga skammta hjá sjúklingum ≥ 65 ára (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki þarf að aðlaga skammta hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2).

Skert lifrarstarfsemi

Ekki þarf að aðlaga skammta hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.2).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun ZINPLAVA hjá sjúklingum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

- Þynnta lausnin er gefin með innrennsli í bláæð á 60 mínútum með sæfðri 0,2 míkron til 5 míkron slöngusíu (in-line filter) eða viðbættri síu, án sótthitavalda (non-pyrogenic) og með lága próteinbindingu. ZINPLAVA á ekki að gefa með inndælingu í bláæð.
- Þynntu lausnina má gefa með innrennsli um miðlægan eða útlægan æðalegg.
- Ekki má gefa ZINPLAVA samhliða öðrum lyfjum um sömu innrennislínu.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um þynningu lyfsins fyrir gjöf.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

ZINPLAVA er ekki meðferð við *Clostridium difficile* sýkingu og hefur engin áhrif á yfirstandandi *Clostridium difficile* sýkingu. ZINPLAVA á að gefa meðan á sýklalyfjameðferð vegna *Clostridium difficile* sýkingar stendur. Engar upplýsingar liggja fyrir um verkun ZINPLAVA ef það er gefið 10 til 14 dögum eftir upphaf sýklalyfjameðferðar vegna *Clostridium difficile* sýkingar.

ZINPLAVA á ekki að gefa með inndælingu í bláæð.

Reynsla af endurtekinni gjöf ZINPLAVA hjá sjúklingum með *Clostridium difficile* sýkingu er ekki fyrir hendi. Í klínískum rannsóknum fengu sjúklingar með *Clostridium difficile* sýkingu aðeins einn skammt af ZINPLAVA (sjá kafla 5.1).

Natríum

Lyfið inniheldur allt að 182,8 mg af natríum í hverju hettuglasi sem jafngildir 9,1% af daglegri hámarksinntöku natríums sem er 2 g fyrir fullorðna skv. ráðleggingum Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar (WHO).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Formlegar rannsóknir á milliverkunum við önnur lyf hafa ekki verið gerðar. Að jafnaði er ekki um marktækar milliverkanir einstofna mótefna til lækninga við önnur lyf að ræða þar sem þau hafa ekki bein áhrif á cýtókróm P450 ensím og eru ekki hvarfefni flutningspróteina í lifur og nýrum.

Bezlotoxumab miðlaðar lyfjamilliverkanir eru ólíklegar þar sem markefni bezlotoxumabs eru utanaðkomandi toxín.

Hefðbundin sýklalyfjameðferð til inntöku vegna *Clostridium difficile* sýkingar var gefin samhliða ZINPLAVA.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun bezlotoxumabs á meðgöngu. Dýrarannsóknir benda ekki til eiturverkana á æxlun (sjá kafla 5.3). Ekki má nota ZINPLAVA á meðgöngu nema meðferð með bezlotoxumabi sé nauðsynleg vegna sjúkdómsástands konunnar.

Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort bezlotoxumab skiljist út í brjóstamjólk. Þar sem einstofna mótEfni geta skilist út í brjóstamjólk, þarf að ákveða hvort hætta eigi brjóstgjöf eða sleppa notkun ZINPLAVA með ávinning af notkun ZINPLAVA fyrir móðurina í huga.

Frjósemi

Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir um hugsanleg áhrif bezlotoxumabs á frjósemi. Rannsóknir á frjósemi hafa ekki verið gerðar á dýrum. Bezlotoxumab binst ekki við æxlunarfæravef í rannsóknum á vefjavíxlbindingu og engin eftirtektarverð áhrif komu fram á karl- og kvenæxlunarfæri í rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta hjá músum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Bezlotoxumab hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Öryggi ZINPLAVA var metið í tveimur 3. stigs klínískum rannsóknum. Algengustu aukaverkanirnar eftir meðferð með ZINPLAVA (sem greint var frá hjá $\geq 4\%$ sjúklinga á fyrstu 4 vikunum frá innrennsli) voru ógleði, niðurgangur, hiti og höfuðverkur. Greint var frá þessum aukaverkunum með svipaðri tíðni hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu og þeim sem fengu ZINPLAVA.

Tafla með aukaverkunum

Tafla 1 sýnir aukaverkanir sem greint var frá á fyrstu 4 vikunum frá innrennsli hjá sjúklingum sem fengu ZINPLAVA og eru taldar upp eftir líffærakerfi. Tíðni aukaverkana er skilgreind samkvæmt eftirfarandi: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru algengustu aukaverkanir taldar upp fyrst.

Tafla 1: Aukaverkanir ZINPLAVA

Líffærakerfi	Tíðni	Aukaverkanir
Taugakerfi	Algengar	Höfuðverkur
Meltingarfæri	Algengar	Ógleði, niðurgangur
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Algengar	Hiti
Áverkar og eitranir	Algengar	Innrennslistengd viðbrögð†

† Sjá lýsingu á völdum aukaverkunum hér á eftir.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Alvarlegar aukaverkanir

Í klínískum rannsóknum var greint frá alvarlegum aukaverkunum sem komu fram innan 12 vikna eftir innrennsli hjá 29 % sjúklinga sem fengu ZINPLAVA og 33 % sjúklinga sem fengu lyfleysu.

Innrennslistengd viðbrögð

Alls kom ein eða fleiri innrennslistengd aukaverkun fram hjá 10 % þátttakenda í ZINPLAVA hópnum sama dag og innrennsli var gefið eða næsta dag samanborið við 8 % í lyfleysuhópnum.

Innrennslistengdu aukaverkanirnar sem greint var frá hjá $\geq 0,5$ % þeirra sem fengu ZINPLAVA og með meiri tíðni en í lyfleysuhópnum voru ógleði (3 %), þreyta (1 %), hiti (1 %), sundl (1 %), höfuðverkur (2 %), mæði (1 %) og háþrýstingur (1 %). Hjá þeim sjúklingum sem fengu innrennslistengdar aukaverkanir voru flestar vægar (78 %) eða meðalmiklar (20 %) og flestar þeirra gengu til baka innan 24 klst. frá því þær komu fram.

Ónæmistengdar aukaverkanir

Í 1. stigs klínískri rannsókn fengu heilbrigðir þátttakendur tvo skammta í röð af 10 mg/kg of bezlotoxumabi með 12 vikna millibili. Enginn greinilegur munur var á aukaverkunum eftir seinni skammtinn og þeim sem komu fram eftir fyrri skammtinn og eru í samræmi við aukaverkanir sem komu fram í tveimur 3. Stigs rannsóknum (MODIFY I og MODIFY II, sjá kafla 5.1) þar sem allir sjúklingarnir fengu stakan skammt.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Klínísk reynsla af ofskömmun ZINPLAVA er ekki fyrir hendi. Í klínískum rannsóknum fengu heilbrigðir þátttakendur allt að 20 mg/kg sem þoldist yfirleitt vel. Við ofskömmun á að fylgjast vel með sjúklingum með tilliti til vísbendinga og einkenna aukaverkana og veita viðeigandi meðferð við einkennum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Sýkingalyf til altækrar notkunar (systemic use), einstofna mótefni gegn bakteríum. ATC flokkur: J06BC03

Verkunarháttur

Bezlotoxumab er einstofna manna mótefni gegn bakteríutoxíni sem binst *C.difficile* toxíni B með mikilli sækni og hlutleysir virkni þess. Bezlotoxumab kemur í veg fyrir endurkomu *Clostridium difficile* sýkingar með því að veita aðfengið ónæmi (passive immunity) gegn toxíni framleiddu af bakteríum sem hafa þróast úr *C. difficile* gróum, sem eru þrálát eða nýtilkomin.

Lyfhrif

Örverufræði

Verkun *in vitro* og *in vivo*

Vakaeningin á toxíni B, sem bezlotoxumab binst við, er varðveitt, þó ekki nákvæmlega eins, í öllum toxínröðum sem þekktar eru.

Klínískar rannsóknir

Verkun ZINPLAVA (bezlotoxumab) var rannsökuð í tveimur slembuðum, tvíblindum, fjölsetra 3. stigs samanburðarrannsóknum með lyfleysu (MODIFY I og MODIFY II) þar sem 810 sjúklingar fengu bezlotoxumab og 803 sjúklingar fengu lyfleysu samkvæmt slembivali. Fjöldi sjúklinga sem lauk rannsóknunum og var með í greiningar á heildarþýði var 781 í ZINPLAVA hópnum og 773 í lyfleysuhópnum. Allir sjúklingar fengu samhliða hefðbundna sýklalyfjameðferð vegna *Clostridium difficile* sýkingar. Slembiröðunin var lagskipt eftir sýklalyfinu og stöðu sjúkrahúsinnlagnar (innliggjandi eða göngudeildarsjúklingur) við upphaf rannsóknarinnar. Fullorðnir sjúklingar voru skráðir í rannsóknina með staðfesta *Clostridium difficile* sýkingu sem var skilgreind sem niðurgangur (3 hægðalosanir eða fleiri með lausum hægðum samkvæmt skilgreiningu Bristol hægðaskalans sem tegund 5 til og með 7, á 24 klst. eða skemur) og jákvætt hægðapróf fyrir toxinmyndandi *C. difficile*, úr hægðasýni sem fékkst í mesta lagi 7 dögum fyrir upphaf rannsóknarinnar.

Sjúklingar fengu 10 til 14 daga meðferð með sýklalyfi til inntöku vegna *Clostridium difficile* sýkingar (metronidazol, vancomycin eða fidaxomicin, valið af rannsakanda). Sjúklingar sem fengu vancomycin eða fidaxomicin til inntöku gátu einnig fengið metronidazol í bláæð.

Stakt innrennsli með ZINPLAVA eða lyfleysu var gefið áður en sýklalyfjameðferð var lokið og sjúklingum var fylgt eftir í 12 vikur eftir innrennslið. Dagur innrennslis með ZINPLAVA eða lyfleysu var á tímabilinu frá því áður en sýklalyfjameðferð hófst og fram að degi 14 frá upphafi sýklalyfjameðferðar, þar sem miðgildi var dagur 3.

Bakgrunnspættir hjá 781 sjúklingi sem fékk ZINPLAVA og 773 sem fengu lyfleysu voru yfirleitt svipaðir milli meðferðarhópanna. Miðgildisaldur var 65 ár, 85 % voru hvítir, 57 % konur og 68 % innlagðir sjúklingar. Svipað hlutfall sjúklinga fékk metronidazol til inntöku (48 %) og vancomycin til inntöku (48 %) og aðeins 4 % fengu fidaxomicin sýklalyfjameðferð vegna *Clostridium difficile* sýkingar.

Tíðni endurtekinnar *Clostridium difficile* sýkingar er sýnd í töflu 2.

Tafla 2: Tíðni endurtekinnar *Clostridium difficile* sýkingar næstu 12 vikur eftir innrennsli (MODIFY I og MODIFY II, greining á heildarþýði*)

ZINPLAVA ásamt hefðbundinni sýklalyfjameðferð [†] Hundraðshluti (n/N)	Lyfleysa ásamt hefðbundinni sýklalyfjameðferð [†] Hundraðshluti (n/N)	Aðlagaður mismunur (95% CI) [‡]	p-gildi
16,5 (129/781)	26,6 (206/773)	-10,0 (-14,0; -6,0)	<0,0001

n = Fjöldi sjúklinga í þýðisgreiningunni sem náði viðmiðum fyrir endapunkt
N = Fjöldi sjúklinga í þýðisgreiningunni
* Greining á heildarþýði (full analysis set) = hlutmengi allra sjúklinga í slembivali fyrir utan: (i) þá sem fengu ekki innrennsli með rannsóknarlyfinu, (ii) þá sem voru ekki með jákvætt próf fyrir toxinmyndandi *C. difficile* í hægðum; (iii) þá sem fengu ekki hefðbundna meðferð eins og hún er skilgreind í meðferðaráætluninni innan 1 sólarhrings frá innrennslinu; (iv) þegar góðum klínískum starfsvenjum (GCP) hafði ekki verið fylgt
† Hefðbundin sýklalyfjameðferð = metronidazol, vancomycin eða fidaxomicin
‡ Einhlíða p-gildi byggt á aðferð Miettinen og Nurminen, lagskipt samkvæmt meðferðaráætlun (MODIFY I og MODIFY II), hefðbundin sýklalyfjameðferð (metronidazol, vancomycin eða fidaxomicin) og stöðu sjúkrahúsinnlagnar (innliggjandi eða göngudeildarsjúklingar)

Tafla 3 sýnir niðurstöður fyrirframátlaðrar sameinaðrar greiningar á endurkomutíðni *Clostridium difficile* sýkingar hjá fyrirframtilgreindum undirhópum sjúklinga í mikilli hættu á endurkomu *Clostridium difficile* sýkingar í tveimur 3. stigs rannsóknum. Í heildina var 51 % \geq 65 ára, 29 % voru \geq 75 ára og 39 % fengu eitt eða fleiri sýklalyf með altæka verkun meðan á 12 vikna eftirfylgnitímabilinu stóð. Alls voru 28% með eitt eða fleiri tilvik *Clostridium difficile* sýkingar á innan við 6 mánuðum fyrir tilvikið sem verið var að meðhöndla (18 % sjúklinga voru með eitt og 7 % voru með tvö og nokkrir sjúklingar höfðu 3 eða fleiri fyrri tilvik). Tuttugu og eitt (21) prósent sjúklinganna voru með skerta ónæmissvörun og 16 % voru með klínískt alvarlega *Clostridium difficile* sýkingu. Hjá 976/1.554 (62 %) sjúklinga sem voru með jákvæða *C. difficile* ræktun í hægðum í upphafi var mjög meinvirkur stofn (ribogerðir 027, 078 eða 244) einangraður hjá 22 % (217 af 976 sjúklingum) þar sem meirihlutinn (87 %, 189 af 217 stofnum) var af ribogerð 027.

Þessir sjúklingar voru aðallega en ekki eingöngu með áhættuþætti í tengslum við meiri hættu á endurkomu *Clostridium difficile* sýkingar. Niðurstöður hvað varðar verkun benda ekki til ávinnings af notkun ZINPLAVA hjá sjúklingum sem eru ekki með þekktu áhættuþætti fyrir *Clostridium difficile* sýkingu.

Tafla 3: Endurkomutíðni *Clostridium difficile* sýkingar hjá undirhópi með áhættuþátt (MODIFY I og MODIFY II, greining á heildarþýði[§])

Bakgrunnspættir við upphaf rannsókna	ZINPLAVA ásamt hefðbundinni sýklalyfjameðferð [†] Hundraðshluti (n/m)	Lyfleysa ásamt hefðbundinni sýklalyfjameðferð [†] Hundraðshluti (n/m)	Mismunur (95% CI) [‡]
Aldur \geq 65 ár	15,4 (60/390)	31,4 (127/405)	-16,0 (-21,7; -10,2)
Saga um eitt eða fleiri tilvik <i>Clostridium difficile</i> sýkingu á síðustu 6 mánuðum	25,0 (54/216)	41,1 (90/219)	-16,1 (-24,7; -7,3)
Skert ónæmissvörun [§]	14,6 (26/178)	27,5 (42/153)	-12,5 (-21,7; -4,1)
Alvarleg <i>Clostridium difficile</i> sýking [¶]	10,7 (13/122)	22,4 (28/125)	-11,7 (-21,1; -2,5)
Sýking með mjög meinvirkum stofni [#]	21,6 (22/102)	32,2 (37/115)	-10,6 (-22,1; 1,3)
Sýking af ribogerð 027	23,6 (21/89)	34,0 (34/100)	-10,4 (-23,0; 2,6)

n = Fjöldi sjúklinga í undirhóp sem náði viðmiðum fyrir endapunkt
m = Fjöldi sjúklinga í undirhóp
* Greining á heildarþýði (full analysis set) = hlutmengi allra sjúklinga í slembivali fyrir utan þá sem: (i) fengu ekki innrennsli með rannsóknarlyfinu, (ii) voru ekki með jákvætt próf fyrir toxínmyndandi *C. difficile* í hægðum; (iii) fengu ekki hefðbundna meðferð eins og hún er skilgreind í meðferðaráætluninni innan 1 sólarhrings frá innrennslinu
[†] Hefðbundin sýklalyfjameðferð = metronidazol, vancomycin eða fidaxomicin
[‡] Byggt á aðferð Miettinen og Nurminen án lagskiptingar
[§] Byggt á sjúkdómum eða lyfjum sem geta valdið ónæmisbælingu
[¶] Zar stig \geq 2
[#] Mjög meinvirkur stofn felur í sér: ribogerð 027, 078 eða 244

Í rannsóknunum var batatíðnin á yfirstandandi *Clostridium difficile* sýkingu sambærileg í báðum meðferðarhópunum.

Ónæmismyndun

Ónæmismyndun ZINPLAVA var metin með rafefnaljómshgreiningu (ECL, electrochemiluminescence) í MODIFY I og MODIFY II.

Eftir meðferð með ZINPLAVA í MODIFY I og MODIFY II reyndist enginn þeirra 710 sjúklinga sem hægt var að meta, jákvæður með tilliti til mótefna gegn bezlotoxumabi, vegna meðferðarinnar. Þótt ZINPLAVA sé ætlað til staks innrennslis var ónæmismyndun bezlotoxumabs eftir annað innrennsli

sem var 10 mg/kg, 12 vikum eftir fyrri skammtinn metin hjá 29 heilbrigðum þátttakendum. Engin mótefni gegn bezlotoxumabi greindust eftir seinni skammtinn. Engin gögn liggja fyrir um endurtekna gjöf bezlotoxumabs hjá sjúklingum með *Clostridium difficile* sýkingu.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á ZINPLAVA hjá einum eða fleiri undirhópum barna við að fyrirbyggja endurtekna *Clostridium difficile* sýkingu (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Bezlotoxumab er gefið í bláæð og því er aðgengi tafarlaust og algjört. Eftir stakan 10 mg/kg skammt af bezlotoxumabi í bláæð var meðalgildi $AUC_{(0-\infty)}$ 53.000 míkróg.klst./ml og C_{max} 185 míkróg/ml hjá sjúklingum með *Clostridium difficile* sýkingu. Útsetning fyrir bezlotoxumabi hjá heilbrigðum einstaklingum eykst u.þ.b. í réttu hlutfalli við skammta á bilinu 0,3 til 20 mg/kg.

Dreifing

Dreifing bezlotoxumabs utanæða er takmörkuð. Meðaldreifingarrúmmál bezlotoxumabs er 7,33 l (CV: 16 %).

Umbrot

Sundrun bezlotoxumabs fer eftir niðurbrotsferlum próteina. Efnaskipti eiga ekki þátt í úthreinsun þess.

Brotthvarf

Bezlotoxumab skilst aðallega út með próteinniðurbroti. Meðalúthreinsun bezlotoxumabs er 0,317 l/sólarhring (CV: 41 %) og lokahelmingunartími ($t_{1/2}$) er u.þ.b. 19 dagar (28 %).

Sérstakir hópar

Áhrif mismunandi skýribreyta á lyfjahvörf bezlotoxumabs voru metin í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum. Úthreinsun bezlotoxumabs jókst með aukinni líkamsþyngd. Tillit hefur verið tekið til þessa mismunar á útsetningu með því að byggja skammt lyfsins á líkamsþyngd.

Eftirfarandi þættir höfðu ekki áhrif á útsetningu fyrir bezlotoxumabi sem skipta máli klínískt og ekki þarf að aðlaga skammta: aldur (á bilinu 18 til 100 ára), kyn, kynþáttur, uppruni, skert nýrnastarfsemi, skert lifrarstarfsemi og aðrir sjúkdómar.

Skert nýrnastarfsemi

Áhrif skertrar nýrnastarfsemi á lyfjahvörf bezlotoxumabs voru metin hjá sjúklingum með vægt skerta nýrnastarfsemi (eGFR (áætlaður gaukulsúnarhraði) 60 til < 90 ml/mín./1,73 m²), meðalskerta (eGFR 30 til < 60 ml/mín./1,73 m²) eða alvarlega skerta (eGFR 15 til < 30 ml/mín./1,73 m²) nýrnastarfsemi eða með lokastignýrnasjúkdóm (eGFR < 15 ml/mín./1,73 m²) og borið saman við sjúklinga með eðlilega (eGFR ≥ 90 ml/mín./1,73 m²) nýrnastarfsemi. Enginn munur sem skiptir máli klínískt kom í ljós á útsetningu fyrir bezlotoxumabi hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi og sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi.

Skert lifrarstarfsemi

Áhrif skertrar lifrarstarfsemi á lyfjahlvörf bezlotoxumabs voru metin hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi (skilgreint sem tveir eða fleiri eftirfarandi þættir: [1] albúmin $\leq 3,1$ g/dl; [2] ALT ≥ 2 -föld eðlileg efri mörk; [3] heildarbilirubin $\geq 1,3$ -föld eðlileg efri mörk eða [4] vægur, meðalalvarlegur eða alvarlegur lifrarsjúkdómur eins og greint var frá í Charlson Co-morbidity Index), borið saman við sjúklinga með eðlilega lifrarstarfsemi. Enginn munur sem skiptir máli klínískt kom í ljós á útsetningu fyrir bezlotoxumabi hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi og sjúklingum með eðlilega lifrarstarfsemi.

Aldraðir

Áhrif aldurs á lyfjahlvörf bezlotoxumabs voru metin hjá sjúklingum 18 til 100 ára. Enginn munur sem skiptir máli klínískur kom í ljós á útsetningu fyrir bezlotoxumabi hjá sjúklingum 65 ára og eldri og sjúklingum yngri en 65 ára.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Á grundvelli hefðbundinna rannsókna á eiturverkunum eftir endurtekna skammta benda forklínískar upplýsingar ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn. Eiturverkanir á erfðæfni og krabbameinsvaldandi áhrif hafa ekki verið metin.

Dýrarannsóknir á eiturverkun á æxlun og þroska hafa ekki verið gerðar með bezlotoxumabi. Engin eftirtektarverð áhrif komu fram á æxlunarfæri hjá karl- og kvenmúsum byggt á rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta og binding við æxlunarfæravef kom ekki fram í rannsókn á vefjavíxlbindingu.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Sítrónusýrueinhýdrat (E330)
Diethylentriaminpentaedíksýra
Polýsorbat 80 (E433)
Natríumklóríð
Natríumsítrat tvíhýdrat (E331)
Vatn fyrir stungulyf
Natríumhýdroxíð (E524) (til að stilla sýrustig).

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6 því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymsluþol

Órofið hettuglas: 3 ár.

Innrennslislausn: Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika meðan á notkun stendur í 24 klst. við 2°C – 8°C eða 16 klst. við stofuhita (við eða undir 25°C). Þessi tímamörk fela í sér geymslu innrennslislausnarinnar í innrennslispokanum meðan á innrennslinu stendur. Út frá örverufræðilegu sjónarmiði verður að nota lausnina tafarlaust. Ef hún er ekki notuð tafarlaust er geymslutími meðan á notkun stendur og geymsluaðstæður fyrir notkun á ábyrgð notanda og má ekki vera lengri samanlagt en 24 klst. við 2°C – 8°C eða 16 klst. við stofuhita (við eða undir 25°C).

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli 2°C til 8°C. Má ekki frjósa. Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Sjá í kafla 6.3 um geymsluaðstæður eftir þynningu lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Glerhettuglas af tegund I sem inniheldur 40 ml eða 25 ml lausn, með klórbútýl tappa og smelluloksinnsgli.

Í hverri öskju er eitt hettuglas.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Þynnta lausnin útbúin

- Þynnta lausnin er útbúin strax og hettuglasið hefur verið tekið úr kæli eða hettuglas sem hefur verið geymt við stofuhita varið ljósi í allt að 24 klst. er notað til að útbúa þynnta lausn.
- Skoðið innihald hettuglassins með tilliti til mislitunar og agna fyrir þynningu. ZINPLAVA er tær í meðallagi ópallýsandi, litlaus til fölgulur vökvi. Ekki á að nota hettuglasið ef lausnin er mislituð eða hún inniheldur sjáanlegar agnir.
- Ekki á að hrista hettuglasið.
- Dragið viðeigandi magn úr hettuglasinu byggt á þyngd sjúklings (í kg) og setjið í innrennslispoka sem inniheldur 0,9 % natríumklóríð stungulyf eða 5 % dextrósa stungulyf til þess að útbúa þynntu lausnina með endanlegan styrk á bilinu 1 til 10 mg/ml. Blandið þynntu lausninni með því að hvolfa pokanum gætilega.
- Fleygið hettuglasinu/glösunum og ónotuðu innihaldi.
- Ef þynnta lausnin er geymd í kæli á að láta innrennslispokann ná stofuhita fyrir notkun.
- Ekki má frysta þynntu lausnina.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 18. janúar 2017

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG
FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskytt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

ZINPLAVA 25 mg/ml innrennslisþykkni, lausn
bezlotoxumab

2. VIRK(T) EFNI

Hvert 40 ml hettuglas inniheldur 1.000 mg bezlotoxumab.
Hver ml inniheldur 25 mg bezlotoxumab.

3. HJÁLPAFENI

Hjálparefni: Sítrónusýrueinhýdrat (E330), diethylentriaminpentaedíksýra, polýsorbat 80, natriúmklóríð, natriúmsítrat tvíhýdrat, vatn fyrir stungulyf, natriúmhydroxíð.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisþykkni, lausn
1 hettuglas
1.000 mg/40 ml

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar í bláæð eftir þynningu
Stakskammta hettuglas

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli. Má ekki frjósa. Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/16/1156/001

13. LOTUNÚMER<, AUÐKENNI GJAFAR OG LYFS

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

MÍÐI Á HETTUGLAS

1. HEITI LYFS

ZINPLAVA 25 mg/ml innrennslisþykkni, lausn
bezlotoxumab

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 1.000 mg bezlotoxumab.
Hver ml inniheldur 25 mg bezlotoxumab.

3. HJÁLPAFENI

Hjálparefni: Sítrónusýrueinhýdrat, diethylentriaminpentaediksýra, polýsorbit 80(E433), natríumklóríð, natríumsítrat tvíhýdrat, vatn fyrir stungulyf, natríumhýdroxíð.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisþykkni, lausn
1 hettuglas
1.000 mg/40 ml

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Sjá fylgiseðil.
Til notkunar í bláæð eftir þynningu
Stakskammta hettuglas

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli. Má ekki frjósa. Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

MSD

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/16/1156/001

13. LOTUNÚMER<, AUÐKENNI GJAFAR OG LYFS>

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

ZINPLAVA 25 mg/ml innrennslisþykkni, lausn
bezlotoxumab

2. VIRK(T) EFNI

Hvert 25 ml hettuglas inniheldur 625 mg bezlotoxumab.
Hver ml inniheldur 25 mg bezlotoxumab.

3. HJÁLPAFENI

Hjálparefni: Sítrónusýrueinhýdrat, diethylentriaminpentaediksýra, polýsorbat 80, natríumklóríð,
natríumsítrattvíhýdrat, vatn fyrir stungulyf, natríumhýdroxíð.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisþykkni, lausn
1 hettuglas
625 mg/25 ml

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar í bláæð eftir þynningu
Stakskammta hettuglas

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli. Má ekki frjósa. Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/16/1156/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

MÍÐI Á HETTUGLAS

1. HEITI LYFS

ZINPLAVA 25 mg/ml innrennslisþykkni, lausn
bezlotoxumab

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 625 mg bezlotoxumab.
Hver ml inniheldur 25 mg bezlotoxumab.

3. HJÁLPAFENI

Hjálparefni: Sítrónusýrueinhýdrat, diethylentriaminpentaediksýra, polýsorbat 80, natríumklóríð,
natríumsítrattvíhýdrat, vatn fyrir stungulyf, natríumhýdroxíð.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisþykkni, lausn
1 hettuglas
625 mg/25 ml

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Sjá fylgiseðil.
Til notkunar í bláæð eftir þynningu
Stakskammta hettuglas

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli. Má ekki frjósa. Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

MSD

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/16/1156/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

ZINPLAVA 25 mg/ml innrennslisþykkni, lausn bezlotoxumab

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækninn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um ZINPLAVA og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota ZINPLAVA
3. Hvernig nota á ZINPLAVA
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á ZINPLAVA
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um ZINPLAVA og við hverju það er notað

ZINPLAVA inniheldur virka efnið bezlotoxumab.

ZINPLAVA er lyf sem er gefið með sýklalyfjum til að koma í veg fyrir endurtekna *Clostridium difficile* sýkingu hjá sjúklingum 18 ára og eldri sem eru í mikilli hættu á að fá *Clostridium difficile* sýkingu aftur.

Verkun ZINPLAVA

- Þeir sem eru með *Clostridium difficile* sýkingu fá yfirleitt sýklalyf til þess að losna við sýkinguna, en *Clostridium difficile* sýkingin getur komið aftur innan nokkurra vikna eða mánaða.
- Bakterían sem veldur *Clostridium difficile* sýkingu framleiðir toxín sem getur valdið bólgu og skemmdum í ristli sem leiðir til magaverkja og verulegs niðurgangs. ZINPLAVA verkar með því að bindast toxíninu og hindra það og koma þannig í veg fyrir einkenni *Clostridium difficile* sýkingar.

2. Áður en byrjað er að nota ZINPLAVA

Leitið ráða hjá læknum áður en ZINPLAVA er notað.

Ekki má nota ZINPLAVA:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir bezlotoxumabi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

ZINPLAVA er ekki meðferð við *Clostridium difficile* sýkingu. ZINPLAVA hefur engin áhrif á *Clostridium difficile* sýkinguna sem þú ert með núna.

ZINPLAVA er gefið ásamt sýklalyfjameðferðinni sem þú ert á vegna *Clostridium difficile* sýkingar.

Börn og unglingar

ZINPLAVA á ekki að nota hjá börnum og unglíngum yngri en 18 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða ZINPLAVA

Látið lækninn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Meðganga og brjóstgjöf

- Ef þú ert þunguð eða ef þungun er fyrirhuguð skaltu láta lækninn vita.
- Ekki er vitað hvort ZINPLAVA geti skaðað barnið á meðgöngu.
- Ef þú ert með barn á brjósti eða ráðgerir brjóstgjöf skaltu fyrst tala við lækninn.
- Ekki er vitað hvort ZINPLAVA berist í brjóstamjólk og til barnsins.
- Þú og læknirinn ákveðið í sameiningu hvort þú ætlir að nota ZINPLAVA.

Akstur og notkun véla

ZINPLAVA hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

ZINPLAVA inniheldur natríum

Lyfið inniheldur allt að 182,8 mg af natríum (aðalefnið í matarsalti) í hverju hettuglasi. Þetta jafngildir 9,1% af daglegri hámarksinntöku natríums úr fæðu skv. ráðleggingum fyrir fullorðna.

3. Hvernig nota á ZINPLAVA

- Þú færð ZINPLAVA með innrennsli (dreypi) í bláæð.
- Þú færð ZINPLAVA í einum skammti sem tekur um 1 klst. að gefa. Skammturinn er reiknaður út frá líkamsþyngd þinni.
- Þú skalt halda áfram á sýklalyfjameðferðinni gegn *Clostridium difficile* sýkingunni samkvæmt ráðleggingum læknisins.

Ef þú missir af gjöf ZINPLAVA

- Hringdu samstundis í lækninn eða heilbrigðisstarfsmann og fáðu nýjan tíma hjá lækninum.
- Mjög mikilvægt er að missa ekki úr skammt af lyfinu.

Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Greint hefur verið frá eftirfarandi aukaverkunum í klínískum rannsóknum:

Algengar (geta komið fyrir hjá 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- niðurgangur
- sundl
- ógleði
- hiti
- höfuðverkur
- hár blóðþrýstingur
- mæði
- þreyta

Láttu lækninn eða hjúkrunarfræðing vita ef einhver ofantalin aukaverkun kemur fram.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á ZINPLAVA

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og miðanum á hettuglasinu á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli 2 °C til 8 °C. Má ekki frjósa. Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Þynnta ZINPLAVA lausn má geyma við stofuhita í allt að 16 klst. eða í kæli við 2 °C til 8 °C í allt að 24 klst. Ef lausnin er geymd í kæli á að láta innrennslispokann ná stofuhita fyrir notkun.

Ekki á að geyma ónotaða innrennslislausn til að nota síðar. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

ZINPLAVA inniheldur

- Virka innihaldsefnið er bezlotoxumab. Hver ml af þykkni inniheldur 25 mg af bezlotoxumabi. Eitt 40 ml hettuglas inniheldur 1.000 mg bezlotoxumab. Eitt 25 ml hettuglas inniheldur 625 mg bezlotoxumab.
- Önnur innihaldsefni eru sítrónusýrueinhýdrat (E330), diethylentriaminpentaediksýra, polýsorbat 80(E433), natríumklóríð, natríumsítrattvíhýdrat (E331), vatn fyrir stungulyf og natíumhýdroxíð (E524) (til að stilla sýrustig).

Lýsing á útliti ZINPLAVA og pakkningastærðir

Innrennslisþykkni, lausn er tær í meðallagi ópallýsandi, litlaus til fölgulur vökvi.

Það er fánlegt í öskju með einu glerhettuglasi.

Markaðsleyfishafi

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Holland

Framleiðandi

Organon Heist bv

Industriepark 30

2220 Heist-op-den-Berg

Belgía

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.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 A.Φ.B.E.E.
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 Irelog (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@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@merck.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

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 Finlog 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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður {MM/ÁÁÁÁ}**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:**Þynnta lausnin útbúin**

- Þynnta lausnin er útbúin strax og hettuglasið hefur verið tekið úr kæli eða hettuglas sem hefur verið geymt við stofuhita varið ljósi í allt að 24 klst. er notað til að útbúa þynnta lausn.
- Skoðið innihald hettuglassins með tilliti til mislitunar og agna fyrir þynningu. ZINPLAVA er tær í meðallagi ópallýsandi, litlaus til fölgulur vökvi. Ekki á að nota hettuglasið ef lausnin er mislituð eða hún inniheldur sjáanlegar agnir.
- Ekki á að hrista hettuglasið.
- Dragið viðeigandi magn úr hettuglasinu byggt á þyngd sjúklings (í kg) og setjið í innrennslispoka sem inniheldur 0,9 % natríumklóríð stungulyf eða 5 % dextrósa stungulyf til þess að útbúa þynntu lausnina með endanlegan styrk á bilinu 1 til 10 mg/ml. Blandið þynntu lausninni með því að hvolfa pokanum gætilega.
- Fleygið hettuglasinu/glösunum og ónotuðu innihaldi.
- Ef þynnta lausnin er geymd í kæli á að láta innrennslispokann ná stofuhita fyrir notkun.
- Ekki má frysta þynntu lausnina.

Lyfjagjöf

- Þynnta lausnin er gefin með innrennsli í bláæð á 60 mínútum með sæfðri 0,2 míkron til 5 míkron slöngusíu (in-line filter) eða viðbættri síu, án sótthitavalda (non-pyrogenic) og með lága próteinbindingu. ZINPLAVA á ekki að gefa með inndælingu í bláæð.
- Þynntu lausnina má gefa með innrennsli um miðlægan eða útlægan æðalegg.
- Ekki má gefa ZINPLAVA samhliða öðrum lyfjum um sömu innrennslislínu.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.