

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ZINPLAVA 25 mg/ml, concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml concentraat bevat 25 mg bezlotoxumab.
Een flacon van 40 ml bevat 1000 mg bezlotoxumab.
Een flacon van 25 ml bevat 625 mg bezlotoxumab.

Bezlotoxumab is een humaan monoklonaal antilichaam geproduceerd in Chinese Hamster Ovarium (CHO)-cellen door middel van recombinant-DNA-technologie. Het bindt aan *C. difficile*-toxine B.

Hulpstof(fen) met bekend effect

Elke ml concentraat bevat 0,2 mmol natrium, wat gelijk is aan 4,57 mg natrium.
Dit komt overeen met 182,8 mg natrium per flacon (voor de 40 ml flacon) of met 114,3 mg natrium per flacon (voor de 25 ml flacon).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie.
Heldere tot matig opalescente, kleurloze tot lichtgele vloeistof.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

ZINPLAVA is geïndiceerd voor de preventie van een terugkerende infectie met *Clostridium difficile* (CDI) bij volwassenen met een hoog risico op terugkeer van CDI (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

ZINPLAVA moet worden toegediend tijdens een antibacteriële behandeling voor CDI (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

ZINPLAVA moet worden toegediend als een enkele intraveneuze (IV) infusie van 10 mg/kg (zie hieronder en rubriek 6.6).

De ervaring met ZINPLAVA bij patiënten is beperkt tot een eenmalige CDI-episode en eenmalige toediening (zie rubriek 4.4).

Speciale populaties

Ouderen

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten ≥ 65 jaar (zie rubriek 5.2).

Nierfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met een nierfunctiestoornis (zie rubriek 5.2).

Leverfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met een leverfunctiestoornis (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van ZINPLAVA bij patiënten jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

- Dien de verdunde oplossing voor infusie intraveneus toe gedurende 60 minuten met behulp van een steriel, niet-pyrogeen *in-line* of *add-on*-filter van 0,2 tot 5 micron met een lage eiwitbinding. ZINPLAVA mag niet worden toegediend via een intraveneuze ‘push’ of bolus.
- De verdunde oplossing kan worden geïnfundeed via een centrale lijn of perifere katheter.
- ZINPLAVA mag niet gelijktijdig met andere geneesmiddelen via dezelfde infuuslijn worden toegediend.

Voor instructies voor de verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren, moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd te worden.

ZINPLAVA wordt niet gebruikt om CDI te behandelen en heeft geen effect op de huidige CDI-episode. ZINPLAVA moet toegediend worden tijdens een antibacteriële behandeling voor CDI. Er zijn geen gegevens beschikbaar met betrekking tot de werkzaamheid van ZINPLAVA wanneer dit gegeven wordt na de initiële 10 tot 14 dagen van de antibacteriële behandeling van CDI.

ZINPLAVA mag niet worden toegediend via een intraveneuze ‘push’ of bolus.

Er is geen ervaring met herhaalde toediening van ZINPLAVA bij patiënten met CDI. In klinische studies werd aan patiënten met CDI alleen een enkelvoudige dosis van ZINPLAVA toegediend (zie rubriek 5.1).

Natrium

Dit middel bevat tot 182,8 mg natrium per flacon, overeenkomend met 9,1 % van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen formele interactieonderzoeken uitgevoerd met andere geneesmiddelen. Therapeutische monoklonale antilichamen hebben doorgaans geen significant geneesmiddel-geneesmiddelinteractiepotentieel aangezien zij geen direct effect hebben op cytochroom-P450-enzymen en geen substraten van hepatische of renale transporters zijn.

Door bezlotoxumab gemedieerde geneesmiddel-geneesmiddelinteracties worden niet verwacht omdat het doelwit van bezlotoxumab een exogene toxine is.

Orale antibacteriële standaardbehandeling voor CDI werd gelijktijdig samen met ZINPLAVA gegeven.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn beperkte gegevens over het gebruik van bezlotoxumab bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). ZINPLAVA mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap, tenzij de klinische toestand van de vrouw behandeling met bezlotoxumab vereist.

Borstvoeding

Het is niet bekend of bezlotoxumab in de moedermelk wordt uitgescheiden. Omdat monoklonale antilichamen in de moedermelk kunnen worden uitgescheiden, moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met ZINPLAVA niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over de mogelijke effecten van bezlotoxumab op de vruchtbaarheid. Er zijn geen vruchtbaarheidsstudies uitgevoerd bij dieren. Er was geen sprake van binding van bezlotoxumab aan het reproductieve weefsel in weefselstudies naar kruisreactiviteit. En er waren geen noemenswaardige effecten op de mannelijke en vrouwelijke voortplantingsorganen in toxiciteitsstudies met herhaalde dosering bij muizen (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Bezlotoxumab heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Het veiligheidsprofiel van ZINPLAVA werd onderzocht in twee klinische fase 3-studies. De meest voorkomende bijwerkingen na behandeling met ZINPLAVA (gemeld bij $\geq 4\%$ van de patiënten binnen de eerste 4 weken na de infusie) waren misselijkheid, diarree, koorts en hoofdpijn. Deze bijwerkingen werden met een vergelijkbare frequentie gemeld bij patiënten die behandeld waren met placebo vergeleken met patiënten behandeld met ZINPLAVA.

Tabel met bijwerkingen

In tabel 1 worden per systeem/orgaanklasse de bijwerkingen weergegeven die werden gemeld binnen 4 weken na de infusie bij patiënten die met ZINPLAVA waren behandeld. De frequentie van bijwerkingen is als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende frequentie.

Tabel 1: Bijwerkingen met ZINPLAVA

Systeem/orgaanklasse volgens MedDRA	Frequentie	Bijwerking(en)
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Hoofdpijn
Maagdarmstelselaandoeningen	Vaak	Misselijkheid, diarree
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Koorts
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Vaak	Infusiegerelateerde reacties†

† Zie Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen hieronder.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Ernstige bijwerkingen

In klinische studies werden ernstige bijwerkingen die optraden binnen 12 weken na de infusie gemeld bij 29 % van de met ZINPLAVA behandelde patiënten en bij 33 % van de patiënten die een placebo hadden gekregen.

Infusiegerelateerde reacties

Over het geheel genomen kreeg 10 % van de proefpersonen in de ZINPLAVA-groep last van een of meer infusiegerelateerde bijwerkingen op de dag van of de dag na de infusie vergeleken met 8 % in de placebogroep. De infusiegerelateerde bijwerkingen die werden gemeld bij $\geq 0,5$ % van de proefpersonen die ZINPLAVA kregen en met een hogere frequentie dan placebo waren misselijkheid (3 %), vermoeidheid (1 %), koorts (1 %), duizeligheid (1 %), hoofdpijn (2 %), dyspneu (1 %) en hypertensie (1 %). Van de patiënten die last kregen van een infusiegerelateerde bijwerking, maakten de meesten melding van een reactie met een maximale intensiteit van licht (78 %) of matig (20 %), en de meeste reacties verdwenen binnen 24 uur na aanvang.

Immuungerelateerde bijwerkingen

In een klinische fase 1-studie kregen gezonde proefpersonen twee opeenvolgende doses van 10 mg/kg bezlotoxumab met een tussenpoos van 12 weken. De bijwerkingen na de tweede dosis verschilden niet opvallend van de bijwerkingen waargenomen na de eerste dosis, en zijn consistent met de bijwerkingen die werden waargenomen in de twee fase 3-onderzoeken (MODIFY I en MODIFY II, zie rubriek 5.1) waarin alle patiënten een enkele dosis kregen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er is geen klinische ervaring met overdosering met ZINPLAVA. In klinische studies kregen gezonde proefpersonen maximaal 20 mg/kg, wat over het algemeen goed werd verdragen. In geval van overdosering dienen patiënten nauwlettend te worden gecontroleerd op tekenen of symptomen van bijwerkingen en moet een passende symptomatische behandeling worden gestart.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: anti-infectiva voor systemisch gebruik, antibacteriële monoklonale antilichamen. ATC-code: J06BC03

Werkingsmechanisme

Bezlotoxumab is een humaan monoklonaal antitoxine-antilichaam dat met hoge affiniteit bindt aan *C. difficile*-toxine B en de activiteit daarvan neutraliseert. Bezlotoxumab voorkomt de terugkeer van CDI doordat het passieve immuniteit biedt tegen toxine die wordt geproduceerd door de uitgroei van persistente of nieuw verworven *C. difficile*-sporen.

Farmacodynamische effecten

Microbiologie

In vitro- en in vivo-activiteit

De toxine B-epitop waaraan bezlotoxumab bindt, blijft bij alle bekende toxinesequenties behouden, zij het niet identiek.

Klinische studies

De werkzaamheid van ZINPLAVA (bezlotoxumab) werd onderzocht in twee gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, multicenter, fase 3-onderzoeken (MODIFY I en MODIFY II), waarbij 810 patiënten werden gerandomiseerd naar bezlotoxumab en 803 patiënten naar placebo. Het aantal patiënten dat de onderzoeken voltooide en werd opgenomen in de volledige analyseset (FAS) was 781 in de ZINPLAVA-groep versus 773 in de placebogroep. Alle patiënten kregen gelijktijdig een antibacteriële standaardbehandeling voor CDI. Randomisatie werd gestratificeerd voor het antibacteriële middel en ziekenhuisstatus (intramuraal of ambulant) op het moment van opname in de studie. Volwassen patiënten hadden een bevestigde diagnose van CDI, die werd gedefinieerd als diarree (drie keer of vaker dunne ontlasting zoals gedefinieerd in de Bristol Stoelgangsschaal als types 5 tot en met 7 binnen maximaal 24 uur) en een positief resultaat voor de test op toxigene *C. difficile* in een ontlastingsmonster dat niet meer dan 7 dagen voor opname in de studie werd verzameld.

Patiënten kregen een 10- tot 14-daagse orale antibacteriële behandeling voor CDI (metronidazol, vancomycine of fidaxomicine, gekozen door de onderzoeker). Patiënten die oraal vancomycine of fidaxomicine kregen, hadden ook intraveneus metronidazol kunnen krijgen.

Een enkele infusie met ZINPLAVA of placebo werd vóór afronding van de antibacteriële behandeling toegediend en patiënten werden gedurende 12 weken na de infusie gevolgd. De dag van de infusie met ZINPLAVA of placebo varieerde van voor de start van de antibacteriële behandeling tot aan dag 14 van de behandeling, met een mediaan op dag 3.

Bij aanvang waren de kenmerken van de 781 patiënten die ZINPLAVA kregen en 773 patiënten die placebo kregen, over het algemeen vergelijkbaar tussen de behandelingsgroepen. De mediane leeftijd was 65 jaar, 85 % was blank, 57 % was vrouw en 68 % betrof opgenomen patiënten. Een soortgelijke verhouding patiënten ontving oraal metronidazol (48 %) of oraal vancomycine (48 %) en slechts 4 % ontving fidaxomicine als antibacteriële behandeling voor CDI.

Het percentage CDI-terugkeer wordt weergegeven in tabel 2.

Tabel 2: Percentage CDI-terugkeer binnen 12 weken na infusie (MODIFY I en MODIFY II, volledige analyseset*)

ZINPLAVA met standaard [†] Percentage (n/N)	Placebo met standaard [†] Percentage (n/N)	Gecorrigeerd verschil (95 %BI) [‡]	p-waarde
16,5 (129/781)	26,6 (206/773)	-10,0 (-14,0, -6,0)	< 0,0001

n = aantal patiënten in de analysepopulatie dat voldeed aan de criteria voor het eindpunt
N = aantal patiënten in de analysepopulatie
* Volledige analyseset = een subset van alle gerandomiseerde patiënten met uitsluitingen voor: (i) geen infusie van het studiegeneesmiddel ontvangen, (ii) geen positief resultaat voor toxigene *C. difficile* voor de lokale ontlastingstest; (iii) geen op basis van het protocol gedefinieerde standaardbehandeling ontvangen binnen 1 dag vanaf de infusie; (iv) GCP non-compliance
[†] Standaard = antibacteriële standaardbehandeling (metronidazol of vancomycine of fidaxomicine)
[‡] Eenzijdige p-waarde gebaseerd op de methode van Miettinen en Nurminen gestratificeerd per protocol (MODIFY I en MODIFY II), antibacteriële standaardbehandeling (metronidazol of vancomycine of fidaxomicine) en ziekenhuisstatus (intramuraal of ambuland)

Tabel 3 geeft de resultaten weer van een prospectief geplande, gecombineerde analyse van de percentages van CDI-terugkeer bij vooraf gespecificeerde subgroepen van patiënten met een hoog risico op CDI-terugkeer verdeeld over de twee fase 3-onderzoeken. Over het algemeen was 51 % \geq 65 jaar, 29 % was \geq 75 jaar en 39 % kreeg een of meer systemische antibacteriële middelen tijdens de follow-upperiode van 12 weken. Van het totaal had 28 % een of meer episoden van CDI binnen de zes maanden voorafgaand aan de episode waarvoor ze een behandeling kregen (18 % van de patiënten had er één, 7 % had er twee en slechts een klein aantal patiënten had 3 of meer voorafgaande episoden). 21 % van de patiënten was immunogecompromitteerd en 16 % had klinisch ernstige CDI. Onder 62 % (976/1554) van de patiënten die bij aanvang een positieve kweek voor *C. difficile* in het ontlastingsmonster hadden, werd bij 22 % (217 van 976 patiënten) een hypervirulente stam (ribotype 027, 078 of 244) geïsoleerd, waarvan de meerderheid (87 %, 189 van 217 stammen), ribotype 027 was.

Deze patiënten vertoonden risicofactoren die primair, maar niet uitsluitend, gepaard gaan met een hoger risico op CDI-terugkeer. Werkzaamheidsresultaten duiden niet op een voordeel van ZINPLAVA bij patiënten zonder bekende risicofactoren voor CDI.

Tabel 3: Percentage CDI-terugkeer per risicofactorsubgroep (MODIFY I en MODIFY II, volledige analyseset*)

Kenmerk bij aanvang van de studie	ZINPLAVA met standaard [†] Percentage (n/m)	Placebo met standaard [†] Percentage (n/m)	Verskil (95 %BI) [‡]
Leeftijd \geq 65 jaar	15,4 (60/390)	31,4 (127/405)	-16,0 (-21,7, -10,2)
Geschiedenis van een of meer episoden van CDI in de afgelopen 6 maanden	25,0 (54/216)	41,1 (90/219)	-16,1 (-24,7, -7,3)
Immunogecompromitteerd [§]	14,6 (26/178)	27,5 (42/153)	-12,8 (-21,7, -4,1)
Ernstige CDI [¶]	10,7 (13/122)	22,4 (28/125)	-11,7 (-21,1, -2,5)
Geïnfecteerd met een hypervirulente stam [#]	21,6 (22/102)	32,2 (37/115)	-10,6 (-22,1, 1,3)
Geïnfecteerd met ribotype 027	23,6 (21/89)	34,0 (34/100)	-10,4 (-23,0, 2,6)

n = aantal patiënten binnen subgroep die voldeden aan de criteria voor het eindpunt
m = aantal patiënten binnen subgroep
* Volledige analyseset = een subset van alle gerandomiseerde patiënten met uitsluitingen voor: (i) geen infusie van het studiegeneesmiddel ontvangen; (ii) geen positief resultaat voor toxigene *C. difficile* voor de lokale ontlastingstest; (iii) geen op basis van het protocol gedefinieerde standaardbehandeling ontvangen binnen 1 dag vanaf de infusie
[†] Standaard = antibacteriële standaardbehandeling (metronidazol of vancomycine of fidaxomicine)
[‡] Op basis van de methode van Miettinen en Nurminen zonder stratificatie
[§] Op basis van medische aandoeningen of toegediende geneesmiddelen die kunnen leiden tot immunosuppressie
[¶] Zar-score \geq 2
[#] Hypervirulente stam, waaronder ribotype 027, 078 of 244

In de studies waren de klinische genezingspercentages van de aanwezige CDI-episode vergelijkbaar tussen de behandelingsgroepen.

Immunogeniciteit

De immunogeniciteit van ZINPLAVA werd geëvalueerd met behulp van een elektrochemiluminescentie-gehaltebepaling (ECL) in MODIFY I en MODIFY II.

Na de behandeling met ZINPLAVA in MODIFY I en MODIFY II had geen van de 710 evalueerbare patiënten een positief testresultaat voor tijdens de behandeling optredende anti-bezlotoxumab-antilichamen. Hoewel ZINPLAVA is bedoeld voor toediening als eenmalige dosis, werd de immunogeniciteit van bezlotoxumab beoordeeld bij 29 gezonde proefpersonen na een tweede toediening van 10 mg/kg 12 weken na de eerste dosis. Er werden na de tweede dosis geen anti-bezlotoxumab-antilichamen gedetecteerd.

Er zijn geen gegevens over herhaalde toediening van bezlotoxumab bij patiënten met CDI.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoeken met ZINPLAVA in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten voor de preventie van een terugkerende infectie met *Clostridium difficile* (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Bezlotoxumab wordt toegediend via intraveneuze (IV) weg en is daarom direct en volledig biologisch beschikbaar. Na een enkelvoudige IV dosis van 10 mg/kg bezlotoxumab waren de gemiddelde AUC_(0-∞) en C_{max} respectievelijk 53.000 microgram.h/ml en 185 microgram/ml bij patiënten met CDI. Blootstelling van gezonde proefpersonen aan bezlotoxumab nam ongeveer dosisproportioneel toe over het dosisbereik van 0,3-20 mg/kg.

Distributie

Bezlotoxumab heeft een beperkte extravasculaire distributie. Het gemiddelde distributievolume van bezlotoxumab was 7,33 l (CV: 16 %).

Biotransformatie

Bezlotoxumab wordt afgebroken door eiwitafbraakprocessen; metabolisering draagt niet bij aan de klaring.

Eliminatie

Bezlotoxumab wordt hoofdzakelijk door eiwitafbraak uit het lichaam verwijderd. De gemiddelde klaring van bezlotoxumab was 0,317 l/dag (CV: 41 %) en de eliminatiehalfwaardetijd (t_{1/2}) was ongeveer 19 dagen (28 %).

Speciale populaties

De effecten van verschillende covarianten op de farmacokinetiek van bezlotoxumab werden beoordeeld in een farmacokinetische populatie-analyse. De klaring van bezlotoxumab nam toe met toenemend lichaamsgewicht; de daaruit resulterende verschillen in blootstelling worden afdoende ondervangen door de toediening van een op gewicht gebaseerde dosis.

De volgende factoren hadden geen klinisch relevant effect op de blootstelling aan bezlotoxumab en er is geen aanpassing van de dosering noodzakelijk: leeftijd (variërend van 18 tot 100 jaar), geslacht, ras, etniciteit, nierfunctiestoornis, leverfunctiestoornis en de aanwezigheid van comorbiditeiten.

Nierfunctiestoornis

Het effect van een nierfunctiestoornis op de farmacokinetiek van bezlotoxumab werd geëvalueerd bij patiënten met een lichte (eGFR 60 tot < 90 ml/min/1,73 m²), matige (eGFR 30 tot < 60 ml/min/1,73 m²) of ernstige (eGFR 15 tot < 30 ml/min/1,73 m²) nierfunctiestoornis, of met eindstadium nierfalen (eGFR < 15 ml/min/1,73 m²), vergeleken met patiënten met een normale (eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m²) nierfunctie. Er werden geen klinisch relevante verschillen in de blootstelling aan bezlotoxumab gevonden tussen patiënten met een nierfunctiestoornis en patiënten met een normale nierfunctie.

Leverfunctiestoornis

Het effect van een leverfunctiestoornis op de farmacokinetiek van bezlotoxumab werd geëvalueerd bij patiënten met een leverfunctiestoornis (gedefinieerd als het hebben van twee of meer van het volgende: [1] albumine ≤ 3,1 g/dl, [2] ALAT ≥ 2x ULN, [3] totaal bilirubine ≥ 1,3x ULN of [4] lichte, matige of ernstige leverziekte zoals aangegeven in de Charlson-comorbiditeitsindex) in vergelijking met patiënten met een normale leverfunctie. Er werden geen klinisch relevante verschillen in de blootstelling aan bezlotoxumab gevonden tussen patiënten met een leverfunctiestoornis en patiënten met een normale leverfunctie.

Ouderen

Het effect van leeftijd op de farmacokinetiek van bezlotoxumab werd geëvalueerd bij patiënten van 18 tot 100 jaar oud. Er werden geen klinisch relevante verschillen in de blootstelling van bezlotoxumab gevonden tussen patiënten van 65 jaar en ouder en patiënten jonger dan 65 jaar.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering. Genotoxiciteit en carcinogeen potentieel zijn niet geëvalueerd.

Er werden met bezlotoxumab geen studies naar de voortplanting bij dieren of naar ontwikkelingstoxiciteit uitgevoerd. Er waren geen noemenswaardige effecten bij de mannelijke en vrouwelijke voortplantingsorganen bij muizen in studies op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering en er werd geen binding aan de reproductieve weefsels waargenomen in weefselstudies naar kruisreactiviteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Citroenzuurmonohydraat (E330)
Di-ethyleentriaminepenta-azijnzuur
Polysorbaat 80 (E433)
Natriumchloride
Natriumcitraatdihydraat (E331)
Water voor injecties
Natriumhydroxide (E524) (voor aanpassing van de pH).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacon: 3 jaar.

Oplossing voor infusie: de chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond gedurende 24 uur bij 2 °C–8 °C of 16 uur bij kamertemperatuur (bij of beneden 25 °C). Deze termijnen zijn inclusief de opslag van de infusieoplossing in de infuuszak tot en met de duur van de infusie. Uit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Als het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, is de gebruiker verantwoordelijk voor de in-use bewaartijden en omstandigheden voorafgaand aan gebruik. Deze mogen niet langer zijn dan in totaal 24 uur bij 2 °C–8 °C of 16 uur bij kamertemperatuur (bij of beneden 25 °C).

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C). Niet in de vriezer bewaren. Bewaar de flacon in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Type I-glazen flacon met een inhoud van 40 ml of 25 ml oplossing, met een chloorbutylstop en een flip-off-sluiting.

Elke verpakking bevat één flacon.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Bereiding van verdunde oplossing

- Bereid de verdunde oplossing onmiddellijk na verwijdering van de flacon(s) uit de gekoelde opslag, of bewaar de flacon(s) bij kamertemperatuur beschermd tegen licht gedurende maximaal 24 uur voorafgaand aan de bereiding van de verdunde oplossing.
- Inspecteer de inhoud van de flacon op verkleuring en deeltjes voorafgaand aan de verdunning. ZINPLAVA is een heldere tot matig opalescente, kleurloze tot lichtgele vloeistof. Gebruik de flacon niet als de oplossing is verkleurd of zichtbare deeltjes bevat.
- Schud de flacon niet.
- Trek de benodigde hoeveelheid op uit de flacon(s) op basis van het gewicht van de patiënt (in kg) en breng die hoeveelheid over in een infuuszak die ofwel 0,9 % natriumchloride voor injectie of 5 % dextrose voor injectie bevat om een verdunde oplossing met een uiteindelijke concentratie tussen 1 en 10 mg/ml te bereiden. Meng de verdunde oplossing door deze voorzichtig om te keren.
- Gooi flacon(s) en alle ongebruikte inhoud weg.
- Als de verdunde oplossing gekoeld is bewaard, laat dan de infuuszak vóór gebruik op kamertemperatuur komen.
- Bewaar de verdunde oplossing niet in de vriezer.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal moet worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18 januari 2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) van de biologisch werkzame stof(fen)

Lonza Biologics Inc.
101 International Drive
Portsmouth
New Hampshire
03801
Verenigde Staten

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

KARTONNEN BUITENVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ZINPLAVA 25 mg/ml, concentraat voor oplossing voor infusie
bezlotoxumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke 40 ml flacon bevat 1000 mg bezlotoxumab.
Elke ml bevat 25 mg bezlotoxumab.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: citroenzuurmonohydraat, di-ethyleentriaminepenta-azijnzuur, polysorbaat 80, natriumchloride, natriumcitraatdihydraat, water voor injecties, natriumhydroxide.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Concentraat voor oplossing voor infusie

1 flacon

1000 mg/40 ml

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Intraveneus gebruik na verdunning
Flacon met een enkele dosis

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren. Bewaar de flacon in de kartonnen buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/16/1156/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk opgenomen.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

**GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
FLACONETIKET**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ZINPLAVA 25 mg/ml, concentraat voor oplossing voor infusie
bezlotoxumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke flacon bevat 1000 mg bezlotoxumab.
Elke ml bevat 25 mg bezlotoxumab.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: citroenzuurmonohydraat, di-ethyleentriaminepenta-azijnzuur, polysorbaat 80,
natriumchloride, natriumcitraatdihydraat, water voor injecties, natriumhydroxide.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Concentraat voor oplossing voor infusie
1 flacon
1000 mg/40 ml

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Zie bijsluiter.
Intraveneus gebruik na verdunning
Flacon met een enkele dosis

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren. Bewaar de flacon in de kartonnen buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

MSD

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/16/1156/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

KARTONNEN BUITENVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ZINPLAVA 25 mg/ml, concentraat voor oplossing voor infusie
bezlotoxumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke 25 ml flacon bevat 625 mg bezlotoxumab.
Elke ml bevat 25 mg bezlotoxumab.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: citroenzuurmonohydraat, di-ethyleentriaminepenta-azijnzuur, polysorbaat 80, natriumchloride, natriumcitraatdihydraat, water voor injecties, natriumhydroxide.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Concentraat voor oplossing voor infusie
1 flacon
625 mg/25 ml

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Intraveneus gebruik na verdunning
Flacon met een enkele dosis

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren. Bewaar de flacon in de kartonnen verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/16/1156/002

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

**GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
FLACONETIKET**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ZINPLAVA 25 mg/ml, concentraat voor oplossing voor infusie
bezlotoxumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke flacon bevat 625 mg bezlotoxumab.
Elke ml bevat 25 mg bezlotoxumab.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: citroenzuurmonohydraat, di-ethyleentriaminepenta-azijnzuur, polysorbaat 80,
natriumchloride, natriumcitraatdihydraat, water voor injecties, natriumhydroxide.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Concentraat voor oplossing voor infusie
1 flacon
625 mg/25 ml

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Zie bijsluiter.
Intraveneus gebruik na verdunning
Flacon met een enkele dosis

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren. Bewaar de flacon in de kartonnen verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

MSD

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/16/1156/002

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

ZINPLAVA 25 mg/ml, concentraat voor oplossing voor infusie bezlotoxumab

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel krijgt toegediend want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is ZINPLAVA en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe krijgt u dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is ZINPLAVA en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

ZINPLAVA bevat de werkzame stof bezlotoxumab.

ZINPLAVA is een geneesmiddel dat samen met een antibioticum wordt gegeven om te voorkomen dat een infectie met *Clostridium difficile* (CDI) terugkomt bij patiënten van 18 jaar of ouder met een hoog risico op terugkeer van CDI.

Hoe ZINPLAVA werkt

- Wanneer mensen CDI krijgen, krijgen ze meestal een antibioticakuur tegen de infectie, maar CDI komt vaak binnen weken of maanden terug.
- De bacteriën die verantwoordelijk zijn voor CDI produceren een giftige stof waardoor uw dikke darm ontstoken en beschadigd kan raken. Dit kan buikpijn en ernstige diarree veroorzaken. ZINPLAVA werkt door te binden aan de giftige stof en deze te blokkeren. Daarmee wordt voorkomen dat de verschijnselen van CDI terugkomen.

2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel toegediend krijgt.

Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

ZINPLAVA is geen behandeling voor CDI. ZINPLAVA heeft geen effect op de CDI die u nu heeft.

ZINPLAVA wordt gegeven met de antibioticakuur die u gebruikt voor CDI.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

ZINPLAVA mag niet worden gebruikt bij kinderen en jongeren tot 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast ZINPLAVA nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts.

Zwangerschap en borstvoeding

- Bent u zwanger of wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts.
- We weten niet of ZINPLAVA schadelijk is voor uw baby als u het middel gebruikt terwijl u zwanger bent.
- Als u borstvoeding geeft of van plan bent om borstvoeding te geven, neem dan eerst contact op met uw arts.
- We weten niet of ZINPLAVA in de moedermelk terechtkomt en wordt doorgegeven aan uw baby.
- U en uw arts moeten samen beslissen of u ZINPLAVA kunt gebruiken.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

ZINPLAVA heeft geen of erg weinig invloed op de rijvaardigheid en het gebruik van machines.

ZINPLAVA bevat natrium

Dit middel bevat tot 182,8 mg natrium (een belangrijk bestanddeel van keukenzout/tafelzout) per flacon. Dit komt overeen met 9,1 % van de aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid natrium in de voeding voor een volwassene.

3. Hoe krijgt u dit middel toegediend?

- U krijgt ZINPLAVA als een druppelinfuus in een ader.
- U krijgt één dosis ZINPLAVA en het zal ongeveer 1 uur duren om die dosis toe te dienen. Uw dosis zal worden berekend op basis van uw lichaamsgewicht.
- U moet uw antibioticum tegen CDI blijven gebruiken zoals voorgeschreven door uw arts.

Als u een afspraak voor de toediening van ZINPLAVA mist

- Neem meteen contact op met uw arts of zorgverlener om een nieuwe afspraak te maken.
- Het is heel belangrijk dat u de toediening van dit geneesmiddel niet mist.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

De volgende bijwerkingen zijn gemeld in klinische onderzoeken:

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- diarree
- duizeligheid
- misselijkheid
- koorts
- hoofdpijn
- hoge bloeddruk
- kortademigheid
- vermoeidheid

Vertel het uw arts of zorgverlener als u last krijgt van een van de bovenstaande bijwerkingen.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem](#) zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en het etiket op de flacon na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast bij 2 °C tot 8 °C. Niet in de vriezer bewaren. Bewaar de flacon in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

De verdunde oplossing van ZINPLAVA kan maximaal 16 uur bij kamertemperatuur of maximaal 24 uur in de koelkast bij 2 °C tot 8 °C worden bewaard. Laat de infuuszak, indien gekoeld, voor gebruik op kamertemperatuur komen.

Bewaar ongebruikte gedeeltes van de infusievloeistof niet voor hergebruik. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal moet worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is bezlotoxumab. Elke ml concentraat bevat 25 mg bezlotoxumab.
In een flacon van 40 ml zit 1000 mg bezlotoxumab.
In een flacon van 25 ml zit 625 mg bezlotoxumab.
- De andere stoffen in dit middel zijn citroenzuurmonohydraat (E330), di-ethyleentriaminepentaazijnzuur, polysorbaat 80 (E433), natriumchloride, natriumcitraatdihydraat (E331), water voor injecties en natriumhydroxide (E524) (voor aanpassing van de pH).

Hoe ziet ZINPLAVA eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Het concentraat voor oplossing voor infusie is een heldere tot matig melkachtige, kleurloze tot lichtgele vloeistof.

Het is beschikbaar in een kartonnen doos met één glazen injectieflacon.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Nederland

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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 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@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

Ireland

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

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

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

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {maand JJJJ}.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees
Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:**Bereiding van verdunde oplossing**

- Bereid de verdunde oplossing onmiddellijk na verwijdering van de flacon(s) uit de gekoelde opslag, of bewaar de flacon(s) bij kamertemperatuur beschermd tegen licht gedurende maximaal 24 uur voorafgaand aan de bereiding van de verdunde oplossing.
- Inspecteer de inhoud van de flacon op verkleuring en deeltjes voorafgaand aan de verdunning. ZINPLAVA is een heldere tot matig opalescente, kleurloze tot lichtgele vloeistof. Gebruik de flacon niet als de oplossing is verkleurd of zichtbare deeltjes bevat.
- Schud de flacon niet.
- Trek de benodigde hoeveelheid op uit de flacon(s) op basis van het gewicht van de patiënt (in kg) en breng die hoeveelheid over in een infuuszak die ofwel 0,9 % natriumchloride voor injectie of 5 % dextrose voor injectie bevat om een verdunde oplossing met een uiteindelijke concentratie tussen 1 en 10 mg/ml te bereiden. Meng de verdunde oplossing door deze voorzichtig om te keren.
- Gooi flacon(s) en alle ongebruikte inhoud weg.
- Als de verdunde oplossing gekoeld is bewaard, laat dan de infuuszak voor gebruik op kamertemperatuur komen.
- Bewaar de verdunde oplossing niet in de vriezer.

Wijze van toediening

- Dien de verdunde oplossing voor infusie intraveneus toe gedurende 60 minuten met behulp van een steriel, niet-pyrogeen *in-line* of *add-on*-filter van 0,2 tot 5 micron met een lage eiwitbinding. ZINPLAVA mag niet worden toegediend via een intraveneuze ‘push’ of bolus.
- De verdunde oplossing kan worden geïnfundeerd via een centrale lijn of perifere katheter.
- ZINPLAVA mag niet gelijktijdig met andere geneesmiddelen via dezelfde infuuslijn worden toegediend.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal moet worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.