

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELTS NAMN

ZINPLAVA 25 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml av koncentratet innehåller 25 mg bezlotoxumab.
En 40 ml injektionsflaska innehåller 1000 mg bezlotoxumab.

Bezlotoxumab är en human monoklonal antikropp som producerats i ovarieceller från kinesisk hamster genom rekombinant DNA-teknik. Den binder till *C. difficile*-toxin B.

Hjälpämne med känd effekt

En ml koncentrat innehåller 0,2 mmol natrium, vilket motsvarar 4,57 mg natrium.
Detta motsvarar 182,8 mg natrium per injektionsflaska.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning.
Klar till måttlig opalescent, färglös till ljus gul vätska.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

ZINPLAVA är avsett för prevention av recidiverande *Clostridium difficile*-infektion (CDI) hos vuxna med hög risk för recidiv av CDI (se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

ZINPLAVA ska administreras under antibakteriell behandling mot CDI (se avsnitt 4.4 och 5.1).

ZINPLAVA ska administreras som en intravenös engångsinfusion på 10 mg/kg (se nedan och avsnitt 6.6).

Erfarenheten av ZINPLAVA hos patienter är begränsad till en episod av CDI och en engångsadministrering (se avsnitt 4.4).

Särskilda populationer

Äldre

Dosjustering behövs inte för patienter ≥ 65 år (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Dosjustering behövs inte för patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Dosjustering behövs inte för patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för ZINPLAVA för patienter under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringsätt

- Administrera den utspädda lösningen för infusion intravenöst under 60 minuter. Använd ett sterilt, icke-pyrogen, lågproteinbindande 0,2–5 µm inbyggt filter eller monterat filter. ZINPLAVA ska inte administreras som intravenös injektion eller bolusdos.
- Den utspädda lösningen kan infunderas via central venkateter eller perifer kateter.
- ZINPLAVA ska inte ges samtidigt med några andra läkemedel via samma infusions slang.

Anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

ZINPLAVA är inte en behandling mot CDI och har ingen effekt på den pågående CDI-episoden. ZINPLAVA ska administreras under antibakteriell behandling mot CDI. Inga data finns tillgängliga gällande effekten av ZINPLAVA administrerat efter den initiala 10- till 14-dagars antibakteriella behandlingen mot CDI.

ZINPLAVA ska inte administreras som intravenös injektion eller bolusdos.

Det finns ingen erfarenhet av upprepade administrering av ZINPLAVA hos patienter med CDI. I kliniska studier fick patienter med CDI endast en engångsdos av ZINPLAVA (se avsnitt 5.1).

Natrium

Detta läkemedel innehåller 182,8 mg natrium per injektionsflaska, motsvarande 9,1 % av WHO:s högsta rekommenderade dagliga intag (2 g natrium för vuxna).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga formella interaktionsstudier med andra läkemedel har utförts. Terapeutiska monoklonala antikroppar har vanligtvis inga betydelsefulla läkemedelsinteraktioner eftersom de inte påverkar cytokrom P450-enzymerna direkt och inte är substrat för lever- eller njurtransportörer.

Läkemedelsinteraktioner medierade av bezlotoxumab är osannolika eftersom målproteinet för bezlotoxumab är ett exogent toxin.

Samtidig peroral antibakteriell standardbehandling (SoC – Standard of care) gavs tillsammans med ZINPLAVA.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns begränsad mängd data från användningen av bezlotoxumab hos gravida kvinnor. Djurstudier tyder inte på reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). ZINPLAVA ska inte användas under graviditet om inte kvinnans tillstånd kräver behandling med bezlotoxumab.

Amning

Det är okänt om bezlotoxumab utsöndras i bröstmjolk. Eftersom monoklonala antikroppar kan utsöndras i bröstmjolk ska ett beslut fattas om man ska avbryta amningen eller avstå från att administrera ZINPLAVA efter att man tagit hänsyn till betydelsen av ZINPLAVA för modern.

Fertilitet

Det finns inga kliniska data om eventuella effekter av bezlotoxumab på fertilitet. Inga fertilitetsstudier har utförts på djur. Man såg ingen bindning av bezlotoxumab till reproduktionsvävnader vid reaktivitetsstudier på sådan vävnad, och inga påvisbara effekter på reproduktionsorganen hos han- och honmöss i toxicitetsstudier vid upprepad dosering (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Bezlotoxumab har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerhetsprofilen hos ZINPLAVA undersöktes i två kliniska fas 3-studier. De vanligaste biverkningarna efter behandling med ZINPLAVA (rapporterades hos ≥ 4 % av patienterna inom de första 4 veckorna efter infusionen) var illamående, diarré, feber och huvudvärk. Dessa biverkningar rapporterades i liknande frekvens hos patienter behandlade med placebo jämfört med patienter behandlade med ZINPLAVA.

Tabell över biverkningar

I tabell 1 presenteras de biverkningar som rapporterats inom 4 veckor efter infusionen hos ZINPLAVA-behandlade patienter, indelade efter organklass. Biverkningsfrekvensen definieras som följer: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), samt ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna i ordning efter fallande frekvens.

Tabell 1: Biverkningar av ZINPLAVA

Organklass enligt MedDRA	Frekvens	Biverkning(ar)
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Huvudvärk
Magtarmkanalen	Vanliga	Illamående, diarré
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Feber
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	Vanliga	Infusionsrelaterade reaktioner†

†_Se Beskrivning av utvalda biverkningar nedan.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Allvarliga biverkningar

I kliniska studier rapporterades allvarliga biverkningar som förekom inom 12 veckor efter infusionen hos 29 % av patienterna som fick ZINPLAVA och 33 % av patienterna som fick placebo.

Infusionsrelaterade reaktioner

Totalt fick 10 % av patienterna i ZINPLAVA-gruppen en eller fler infusions specifika biverkningar samma dag eller dagen efter infusionen, jämfört med 8 % i placebogrupper. Infusions specifika biverkningar som rapporterades hos $\geq 0,5$ % av deltagarna som fick ZINPLAVA och med högre frekvens än med placebo var illamående (3 %), trötthet (1 %), feber (1 %), yrsel (1 %), huvudvärk (2 %), dyspné (1 %) och hypertoni (1 %). Hos de patienter som upplevde en infusions specifik biverkning rapporterades de flesta biverkningarna vara av lindrig (78 %) eller måttlig (20 %) allvarlighetsgrad. Majoriteten av biverkningarna gick tillbaka inom 24 timmar efter debuten.

Immunrelaterade biverkningar

I en klinisk fas 1-studie fick friska försökspersoner två på varandra följande doser bezlotoxumab 10 mg/kg med 12 veckors mellanrum. Biverkningarna efter den andra dosen skilde sig inte markant från efter den första dosen, och stämde överens med de biverkningar som observerats i de två fas 3-studierna (MODIFY I och MODIFY II, se avsnitt 5.1) i vilka samtliga patienter fick en engångsdos.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdoser

Det saknas klinisk erfarenhet av överdosering av ZINPLAVA. I kliniska studier fick friska försökspersoner upp till 20 mg/kg, vilket i allmänhet tolererades väl. I händelse av överdosering ska patienten övervakas noga med avseende på tecken och symtom på biverkningar och lämplig symptomatisk behandling sättas in.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antiinfektiva medel för systemiskt bruk, antibakteriella monoklonala antikroppar. ATC-kod: J06BC03

Verkningsmekanism

Bezlotoxumab är en human monoklonal toxinantikropp som binder med hög affinitet till *C. difficile*-toxin B och neutraliserar dess aktivitet. Bezlotoxumab förhindrar recidiv i CDI genom passiv immunitet mot toxiner producerade vid tillväxt av persisterande eller nyförvärvade *C. difficile*-sporer.

Farmakodynamisk effekt

Mikrobiologi

Aktivitet in vitro och in vivo

Det toxin B epitop till vilken bezlotoxumab binder är konserverat, men inte identiskt, hos alla kända toxinsekvenser.

Kliniska studier

Effekten hos ZINPLAVA (bezlotoxumab) har undersökts i två randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade multicenterstudier i fas 3 (MODIFY I och MODIFY II) där 810 patienter randomiserades till bezlotoxumab och 803 patienter till placebo. Antalet patienter som fullföljde studierna och ingick i fullständigt analysset (FAS) var 781 i ZINPLAVA-gruppen mot 773 i placebogrupper. Samtliga patienter fick samtidig peroral antibakteriell behandling (SoC) för CDI.

Randomiseringen stratifierades efter antibakteriellt läkemedel och vårdnivå (inläggande eller öppenvård) vid tidpunkten för inskrivning i studien. Vuxna patienter rekryterades med en konstaterad CDI-diagnos, vilket definierades som diarré (tre eller fler lösa tarmtömningar definierade som typ 5 till 7 enligt Bristol stool chart under 24 timmar eller kortare tid) och ett positivt avföringstest avseende *C. difficile* i ett avföringsprov taget högst 7 dagar före inskrivning i studien.

Patienterna fick en 10.- till 14-dagar lång antibakteriell behandling mot CDI (metronidazol, vankomycin eller fidaxomicin, utvalt av prövaren). Patienter som fick oralt vankomycin eller oralt fidaxomicin kan också ha fått metronidazol intravenöst.

En engångsinfusion av ZINPLAVA eller placebo administrerades innan den antibakteriella behandlingen avslutades och patienterna följdes i 12 veckor efter infusionen. Infusionsdagen för ZINPLAVA eller placebo varierade från innan start av den antibakteriella behandlingen upp till dag 14 av behandlingen, med en median på dag 3.

Baslinjekarakteristika för de 781 patienterna som fick ZINPLAVA och 773 patienter som fick placebo, var generellt sett liknande i behandlingsgrupperna. Medianålder var 65 år, 85 % var kaukasier, 57 % var kvinnor och 68 % var inläggande patienter på sjukhus. En liknande andel av patienterna fick peroralt metronidazol (48 %) respektive peroralt vankomycin (48 %) och bara 4 % fick fidaxomicin som antibakteriell behandling mot CDI.

CDI återfallsfrekvens visas i tabell 2.

Tabell 2: Frekvensen CDI-recidiv under 12 veckor efter infusion (MODIFY I och MODIFY II, fullständigt analysset (Full Analysis Set)*)

ZINPLAVA med SoC [†] Procent (n/N)	Placebo med SoC [†] Procent (n/N)	Justerad differens (95 % CI) [‡]	p-värde
16,5 (129/781)	26,6 (206/773)	-10,0 (-14,0, -6,0)	<0,0001

n = antalet patienter i analyspopulationen som uppfyllde kriterierna för effektmåttet
N = antalet patienter i analyspopulationen
* Fullständigt analysset = en undergrupp av alla randomiserade patienter där följande exkluderats: (i) fick ingen infusion av studieläkemedel, (ii) hade inget positivt avföringstest avseende toxinbildande *C. difficile*; (iii) fick inte standardbehandling enligt protokollet inom 1 dag efter infusionen; (iv) följer inte god klinisk praxis
[†] SoC = gällande standardvård för antibakteriell behandling (metronidazol eller vankomycin eller fidaxomicin)
[‡] Ensidigt p-värde baserat på Miettinen-Nurminen-metod, stratifierat enligt protokoll (MODIFY I och MODIFY II), SoC för antibakteriell behandling (metronidazol eller vankomycin eller fidaxomicin) och vårdnivå (inlagd/öppenvård).

I tabell 3 visas resultaten av en prospektivt planerad kombinerad analys av återfallsfrekvens av CDI i förbestämda undergrupper av patienter med hög risk för CDI-återfall i de båda två fas 3studierna. Sammantaget var 51 % ≥ 65 år (29 % var ≥ 75 år); 39 % fick mer än en systemisk antibiotikabehandling under den 12 veckor långa uppföljningsperioden. Totalt 28 % hade haft en eller flera CDI-episoder under de sex månaderna som föregick den episod som behandlades (18 % av patienterna hade haft en episod, 7 % hade haft två och några hade haft tre eller fler tidigare episoder). Tjugoen (21) % av patienterna hade nedsatt immunförsvar och 16 % hade kliniskt allvarlig CDI. Hos de 976/1554 (62 %) patienterna som vid baslinjen hade positiv odling avseende *C. difficile*, kunde en hypervirulent stam (ribotyperna 027, 078 eller 244) isoleras hos 22 % (217 av 976 patienter). Majoriteten av dessa stammar (87 %, 189 av 217 stammar), var ribotyp 027.

Dessa patienter uppvisade riskfaktorer men inte uteslutande förknippade med högre risk för CDI-återfall. Effektdata pekar inte på en fördel av ZINPLAVA hos patienter utan kända riskfaktorer för CDI.

Tabell 3: Frekvensen CDI-recidiv per undergrupp av riskfaktorer (MODIFY I och MODIFY II, fullständigt analysset (Full Analysis Set)*)

Karakteristika vid studiestart	ZINPLAVA med SoC [†] Procent (n/m)	Placebo med SoC [†] Procent (n/m)	Differens (95 % CI) [‡]
Ålder ≥ 65 år	15,4 (60/390)	31,4 (127/405)	-16,0 (-21,7, -10,2)
En eller flera CDI-episoder under de senaste 6 månaderna	25,0 (54/216)	41,1 (90/219)	-16,1 (-24,7, -7,3)
Nedsatt immunförsvar [§]	14,6 (26/178)	27,5 (42/153)	-12,8 (-21,7, -4,1)
Allvarlig CDI [¶]	10,7 (13/122)	22,4 (28/125)	-11,7 (-21,1, -2,5)
Infektion med en hypervirulent stam [#]	21,6 (22/102)	32,2 (37/115)	-10,6 (-22,1, 1,3)
Infektion med ribotyp 027	23,6 (21/89)	34,0 (34/100)	-10,4 (-23,0, 2,6)

n = antalet patienter i undergruppen som uppfyllde kriterierna för effektmåttet
m = antalet patienter i undergruppen
* Fullständigt analysset = en undergrupp av alla randomiserade patienter där följande exkluderats: (i) fick ingen infusion av studieläkemedel, (ii) hade inget positivt avföringstest avseende toxinbildande *C. difficile*; (iii) fick inte standardbehandling enligt protokollet inom 1 dag efter infusionen
[†] SoC = gällande standardvård för antibakteriell behandling (metronidazol eller vankomycin eller fidaxomicin)
[‡] Baserat på Miettinen-Nurminen-metod utan stratifiering
[§] Baserat på medicinska tillstånd eller läkemedel som patienten haft eller använt och som kan leda till immunsuppression
[¶] Zar-poäng ≥2
[#] Hypervirulenta stammar inkluderade följande: ribotyperna 027, 028 och 244

I studierna var den kliniska utläkningen av den pågående CDI-episoden jämförbar mellan behandlingsarmarna.

Immunogenicitet

Immunogeniciteten hos ZINPLAVA undersöktes med elektrokemisk luminiscens (ECL) i MODIFY I och MODIFY II.

Efter behandling med ZINPLAVA i MODIFY I och MODIFY II testades ingen av de 710 utvärderingsbara patienterna positivt för antikroppar mot bezlotoxumab utvecklade under behandlingen. Även om ZINPLAVA är avsett att användas som engångsdos undersöktes immunogeniciteten hos bezlotoxumab efter en andra administrering om 10 mg/kg 12 veckor efter den första dosen, hos 29 friska försökspersoner. Inga antikroppar mot bezlotoxumab kunde detekteras efter den andra dosen.

Inga data finns för upprepad dosering av bezlotoxumab hos patienter med CDI.

Pediatrik population

Den europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för ZINPLAVA i en eller flera grupper av den pediatrika populationen för prevention av recidiverande *C. difficile* infektion (se avsnitt 4.2 för information om pediatrik användning).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Bezlotoxumab doseras intravenöst och biotillgängligheten är därför omedelbar och fullständig. Efter en intravenös engångsdos av bezlotoxumab om 10 mg/kg var $AUC_{(0-\infty)}$ 53 000 µg·tim/ml och C_{max} var 185 µg/ml hos patienter med CDI. Bezlotoxumabexponeringen hos friska försökspersoner ökade på ett i stort sett proportionellt sätt i dosintervallet 0,3–20 mg/kg.

Distribution

Bezlotoxumab har begränsad extravaskulär distribution. Genomsnittlig distributionsvolym för bezlotoxumab var 7,33 l (CV: 16 %).

Metabolism

Bezlotoxumab kataboliseras genom proteinnedbrytning. Metabolism bidrar inte till dess clearance.

Eliminering

Bezlotoxumab elimineras främst genom proteinnedbrytning. Genomsnittlig clearance för bezlotoxumab var 0,317 l/dag (CV: 41 %) och terminal halveringstid ($t_{1/2}$) var cirka 19 dagar (28 %).

Särskilda populationer

Olika kovariaters påverkan på bezlotoxumabs farmakokinetik har undersökts i en populationsfarmakokinetisk analys. Clearance av bezlotoxumab ökade med ökande kroppsvikt. Skillnaderna i exponering tas hänsyn till genom viktbaserad dosering.

Följande faktorer hade ingen kliniskt betydelsefull effekt på exponeringen för bezlotoxumab och ingen dosjustering behövdes: ålder (18–100 år), kön, ras, etnicitet, nedsatt njurfunktion, nedsatt leverfunktion eller existerande komorbida tillstånd.

Nedsatt njurfunktion

Effekten av nedsatt njurfunktion på bezlotoxumabs farmakokinetik undersöktes på patienter med lätt (eGFR 60 till <90 ml/min/1,73 m²), måttlig (eGFR 30 till <60 ml/min/1,73 m²) och svår (eGFR 15 till <30 ml/min/1,73 m²) njurfunktionsnedsättning, eller med terminal njursjukdom (eGFR <15 ml/min/1,73 m²), och jämfördes med patienter med normal (eGFR ≥90 ml/min/1,73 m²) njurfunktion. Inga kliniskt betydelsefulla skillnader i exponeringen för bezlotoxumab upptäcktes mellan patienter med nedsatt njurfunktion och patienter med normal njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Effekten av nedsatt leverfunktion på bezlotoxumabs farmakokinetik undersöktes på patienter med nedsatt leverfunktion (definierat som förekomsten av två eller fler av följande faktorer: [1] albumin ≤3,1 g/dl; [2] ALT ≥ 2 X ULN; [3] totalt bilirubin ≥ 1,3 X ULN; eller [4] lätt, måttlig eller svår leversjukdom enligt Charlsons komorbiditetsindex), och jämfördes med patienter med normal leverfunktion. Inga kliniskt betydelsefulla skillnader i exponeringen för bezlotoxumab upptäcktes mellan patienter med nedsatt leverfunktion och patienter med normal leverfunktion.

Äldre

Ålderns inverkan på bezlotoxumabs farmakokinetik undersöktes hos patienter i åldern 18–100 år. Inga kliniskt betydelsefulla skillnader i exponeringen för bezlotoxumab upptäcktes mellan patienter som var 65 år och äldre och patienter under 65 år.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende allmäntoxicitet visade inte några särskilda risker för människa. Gentoxicitet och karcinogenicitet har inte utvärderats.

Inga reproduktions- eller utvecklingstoxikologiska djurstudier har utförts med bezlotoxumab. Man såg inga märkbara effekter på reproduktionsorganen hos han- och honmöss vid allmäntoxicitetsstudier, och ingen bindning till reproduktionsvävnader observerades i korsreaktivitetsstudier på dessa vävnader.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Citronsyramonohydrat (E330)
Dietylntriaminpentaättiksyra
Polysorbat 80 (E433)
Natriumklorid
Natriumcitratdihydrat (E331)
Vatten för injektionsvätskor
Natriumhydroxid (E524) (för pH-justering).

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel, förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska: 3 år.

Infusionslösning: Kemisk och fysikalisk stabilitet efter öppnandet har visats i 24 timmar vid 2 °C–8 °C eller i 16 timmar i rumstemperatur (högst 25 °C). Angivna tidsgränser inkluderar förvaringen av infusionslösningen i infusionspåsen under infusionen. Ur mikrobiologisk synpunkt måste produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstider och förvaringsförhållanden efter öppnandet och före användningen. Tiden får inte överstiga totalt 24 timmar vid 2 °C–8 °C eller 16 timmar vid rumstemperatur (högst 25 °C).

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C). Får ej frysas. Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaska av typ I-glas innehållande 40 ml lösning, med propp av klorbutyl samt snäpplock.

Varje kartong innehåller en injektionsflaska.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Spädning av lösning

- Lösningen ska spädas omedelbart efter att injektionsflaskan tagits ut ur kylskåpet, men injektionsflaskan kan förvaras i rumstemperatur, skyddat för ljus, i upp till 24 timmar innan lösningen bereds.
- Inspektera flaskans innehåll efter missfärgning eller partiklar före spädning. ZINPLAVA är en klar till måttligt opalescent, färglös till ljust gul vätska. Använd inte injektionsflaskan om lösningen är missfärgad eller innehåller synliga partiklar.
- Skaka inte injektionsflaskan.
- Dra upp den volym som behövs ur injektionsflaskan/-flaskorna baserat på patientens vikt (i kg) och överför till infusionspåse innehållande antingen 0,9 % natriumkloridlösning för injektion eller 5 % dextros för injektion, för att bereda en utspädd lösning med en slutlig koncentration på mellan 1 till 10 mg/ml. Blanda den utspädda lösningen genom att varsamt vända påsen.
- Kasta injektionsflaskan/-flaskorna och allt oanvänt innehåll.

- Om den utspädda lösningen förvarats i kylskåp ska infusionspåsen få anta rumstemperatur före användningen.
- Den utspädda lösningen får inte frysas.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU1/16/1156/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 18 januari 2017

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

{MM/ÅÅÅÅ}

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

Lonza Biologics Inc.101 International Drive
Portsmouth
New Hampshire
03801
U.S.A.

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDELTS NAMN

ZINPLAVA 25 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning
bezlotoxumab

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje 40 ml injektionsflaska innehåller 1000 mg bezlotoxumab.
Varje ml innehåller 25 mg bezlotoxumab.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: Citronsyramonohydrat, dietylentriaminpentaättiksyra, polysorbat 80, natriumklorid, natriumcitratdihydrat, vatten för injektionsvätskor, natriumhydroxid.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Koncentrat till infusionsvätska, lösning

1 injektionsflaska

1 000 mg/40 ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Intravenös användning efter spädning

Endosinjektionsflaska

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas. Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU1/16/1156/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

ETIKETT PÅ INJEKTIONSFLASKA

1. LÄKEMEDELTS NAMN

ZINPLAVA 25 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning
bezlotoxumab

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje injektionsflaska innehåller 1000 mg bezlotoxumab.
Varje ml innehåller 25 mg bezlotoxumab.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: Citronsyramonohydrat, dietyltriaininpentaättiksyra, polysorbat 80, natriumklorid, natriumcitratdihydrat, vatten till injektion, natrium hydroxid.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Koncentrat till infusionsvätska, lösning
1 injektionsflaska
1 000 mg/40 ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Se bipacksedeln.
Intravenös användning efter spädning
Endosinjektionsflaska

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas. Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

MSD

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU1/16/1156/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

ZINPLAVA 25 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning bezlotoxumab

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du får detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare.
- Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad ZINPLAVA är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du får ZINPLAVA
3. Hur du får ZINPLAVA
4. Eventuella biverkningar
5. Hur ZINPLAVA ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad ZINPLAVA är och vad det används för

ZINPLAVA innehåller den aktiva substansen bezlotoxumab.

ZINPLAVA ges tillsammans med ett antibiotikum för att förhindra att infektion med bakterien *Clostridium difficile* (CDI) kommer tillbaka hos patienter från 18 års ålder som har en hög risk för att CDI ska komma tillbaka.

Hur ZINPLAVA verkar

- När man får CDI brukar man vanligtvis få antibiotika för att bli av med infektionen, men i många fall kan CDI komma tillbaka inom några veckor eller månader.
- Bakterien som orsakar CDI producerar ett skadligt ämne (toxin) som kan inflamma och skada tjocktarmen, ge magsmärter och svår diarré. ZINPLAVA verkar genom att binda till toxinet och blockera det. Därigenom förhindras symtomen av CDI att komma tillbaka.

2. Vad du behöver veta innan du får ZINPLAVA

Tala med läkare innan du får ZINPLAVA.

Du ska inte få ZINPLAVA:

- om du är allergisk mot bezlotoxumab eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

ZINPLAVA är inte en behandling mot CDI. ZINPLAVA har ingen effekt på den CDI du har nu.

ZINPLAVA ges tillsammans med den antibiotikabehandling du tar för CDI.

Barn och ungdomar

ZINPLAVA ska inte användas till barn och ungdomar under 18 år.

Andra läkemedel och ZINPLAVA

Tala om för läkaren om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Graviditet och amning

- Tala om för läkaren om du är gravid eller försöker bli gravid.
- Man känner inte till om ZINPLAVA kan skada fostret under graviditet.
- Om du ammar eller planerar att amma, rådfråga först läkaren.
- Man känner inte till om ZINPLAVA kan gå över i bröstmjölken och vidare till barnet.
- Du och din läkare ska gemensamt besluta om du ska ta ZINPLAVA eller inte.

Körförmåga och användning av maskiner

ZINPLAVA har ingen eller mycket liten effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

ZINPLAVA innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller 182,8 mg natrium (huvudingrediensen i koksalt/bordssalt) per injektionsflaska. Detta motsvarar 9,1 % av högsta rekommenderat dagligt intag av natrium för vuxna.

3. Hur du får ZINPLAVA

- Du får ZINPLAVA som en infusion (dropp) i en ven.
- Du får ZINPLAVA som en engångsdos. Det tar cirka 1 timme. Dosen beräknas baserat på din kroppsvikt.
- Du ska fortsätta ta ditt antibiotikum mot CDI enligt läkarens anvisningar.

Om du missar ett besök då du skulle ha fått ZINPLAVA

- Kontakta läkare eller sjukvårdspersonal omedelbart för att få en ny tid.
- Det är mycket viktigt att du inte missar din dos av det här läkemedlet.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Följande biverkningar har rapporterats i kliniska studier:

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- diarré
- yrsel
- illamående
- feber
- huvudvärk
- högt blodtryck
- andfåddhet
- trötthet

Tala om för läkare eller sjukvårdspersonal om du får någon av biverkningarna ovan.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i Bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur ZINPLAVA ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och injektionsflaskan efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2 °C–8°C). Får ej frysas. Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Den färdigspädda ZINPLAVA-lösningen kan förvaras antingen i rumstemperatur i upp till 16 timmar eller i kylskåp i 2 °C–8 °C i upp till 24 timmar. Om den förvaras i kylskåp ska infusionspåsen få anta rumstemperatur före användning.

Spara inte eventuell överbliven infusionsvätska för senare användning. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är bezlotoxumab. Varje ml av koncentratet innehåller 25 mg bezlotoxumab.
- Övriga innehållsämnen är citronsyramonohydrat (E330), dietyltriäminpentaättiksyra, polysorbat 80 (E433), natriumklorid, natriumcitratdihydrat (E331), vatten för injektionsvätskor, och natriumhydroxid (E524) (för pH-justering).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Koncentratet till infusionslösningen är en klar till måttligt opalescent (pärlmorskimrande), färglös till ljusgul vätska.

Det är förpackat i kartonger som innehåller en injektionsflaska av glas.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Frankrike

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

Irland

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

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

Denna bipacksedel ändrades senast {månad ÅÅÅÅ}.

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Spädning av lösning

- Lösningen ska spädas omedelbart efter att injektionsflaskan tagits ut ur kylskåpet, men injektionsflaskan kan förvaras i rumstemperatur, skyddat för ljus, i upp till 24 timmar innan lösningen bereds.
- Inspektera flaskans innehåll efter missfärgning eller partiklar före spädning. ZINPLAVA är en klar till måttligt opalescent, färglös till ljus gul vätska. Använd inte injektionsflaskan om lösningen är missfärgad eller innehåller synliga partiklar.
- Skaka inte injektionsflaskan.
- Dra upp den volym som behövs ur injektionsflaskan/-flaskorna baserat på patientens vikt (i kg) och överför till infusionspåse innehållande antingen 0,9 % natriumkloridlösning för injektion eller 5 % dextros för injektion, för att bereda en utspädd lösning med en slutlig koncentration på mellan 1 till 10 mg/ml. Blanda den utspädda lösningen genom att varsamt vända påsen.
- Kasta injektionsflaskan/-flaskorna och allt oanvänt innehåll.
- Om den utspädda lösningen förvarats i kylskåp ska infusionspåsen få anta rumstemperatur före användningen.
- Den utspädda lösningen får inte frysas.

Administreringssätt

- Administrera den utspädda lösningen för infusion intravenöst under 60 minuter. Använd ett sterilt, icke-pyrogen, lågproteinbindande 0,2–5 µm inbyggt filter eller monterat filter. ZINPLAVA ska inte administreras som intravenös injektion eller bolusdos.
- Den utspädda lösningen kan infunderas via central venkateter eller perifer kateter.
- ZINPLAVA ska inte ges samtidigt med några andra läkemedel via samma infusions slang.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.