

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

ZINPLAVA 25 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml konsentrat inneholder 25 mg bezlotoksumab.
Ett 40 ml hetteglass inneholder 1000 mg bezlotoksumab.

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

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver ml konsentrat inneholder 0,2 mmol natrium, tilsvarende 4,57 mg.
Dette tilsvarer 182,8 mg natrium per hetteglass.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

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

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

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

ZINPLAVA bør administreres som én enkelt intravenøs infusjon på 10 mg/kg (se nedenfor og pkt. 6.6).

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

Spesielle populasjoner

Eldre

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

Nedsatt nyrefunksjon

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

Nedsatt leverfunksjon

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

Pediatrik populasjon

Sikkerheten og effekten av ZINPLAVA hos pasienter under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

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

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

4.3 Kontraindikasjoner

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

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

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

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

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

Natrium

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

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

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

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

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

Amming

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

Fertilitet

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

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

Bivirkninger i tabellform

Tabell 1 viser bivirkninger rapportert innen 4 uker etter infusjon hos pasienter behandlet med ZINPLAVA, listet opp etter organklassesystem. Frekvensen av bivirkninger er definert som følger: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppe er bivirkningene angitt etter avtagende frekvens.

Tabell 1: Bivirkninger med ZINPLAVA

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

† Se Beskrivelse av utvalgte bivirkninger nedenfor.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Alvorlige bivirkninger

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

Infusjonsrelaterte reaksjoner

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

Immunrelaterte bivirkninger

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

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antiinfektiva til systemisk bruk, spesifikke immunglobuliner.
ATC-kode: J06B B21

Virkningsmekanisme

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

Farmakodynamiske effekter

Mikrobiologi

In vitro- og in vivo-aktivitet

Toksin B-epitopen som bezlotoksumab binder seg til er konservert, men ikke identisk, på tvers av alle kjente toksinsekvenser.

Kliniske studier

Effekten til ZINPLAVA (bezlotoksumab) ble undersøkt i to randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte, multisenter, fase 3-studier (MODIFY I og MODIFY II), der 810 pasienter ble randomisert til bezlotoksumab og 803 pasienter til placebo. Antallet pasienter som fullførte studiene

og som ble inkludert i fullt analysesett (FAS) var 781 i ZINPLAVA-gruppen og 773 i placebogruppen. Alle pasienter fikk samtidig standard antibiotikabehandling mot CDI. Randomiseringen ble stratifisert ved type antibiotikum og status for sykehusinnleggelse (inneliggende pasienter vs. polikliniske pasienter) ved tidspunktet for inkludering i studien. Voksne pasienter hadde en bekreftet CDI-diagnose, definert som diaré (tre eller flere løse avføringer, som definert i «Bristol stool chart» som type 5 til og med 7, innen ≤ 24 timer) og en avføringstest som var positiv for toksigen *C. difficile*, fra en avføringsprøve som var samlet inn ikke mer enn 7 dager før inkludering i studien.

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

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

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

Ratene for tilbakefall av CDI er vist i Tabell 2.

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

| ZINPLAVA med SoC [†] Prosent (n/N) | Placebo med SoC [†] Prosent (n/N) | Justert differanse (95 % KI) [‡] | p-verdi |
|---|---|---|----------|
| 16,5 (129/781) | 26,6 (206/773) | -10,0 (-14,0; -6,0) | < 0,0001 |
| n = Antall pasienter i analysepopulasjonen som møtte kriteriene for endepunktet N = Antall pasienter inkludert i analysepopulasjonen * Fullt analysesett = en undergruppe av alle randomiserte pasienter med ekskludering av følgende: (i) fikk ikke infusjon av studielegemiddel, (ii) hadde ikke positiv lokal avføringstest for toksigen <i>C. difficile</i> ; (iii) fikk ikke standard behandling, som definert i studieprotokollen, innen 1 dag etter infusjonen; (iv) «GCP non-compliance» † SoC = Standard antibiotikabehandling (metronidazol eller vankomycin eller fidaksomicin) ‡ Ensidig p-verdi basert på Miettinen og Nurminen-metoden stratifisert ved protokoll (MODIFY I og MODIFY II), standard antibiotikabehandling (metronidazol vs. vankomycin vs. fidaksomicin) og status for sykehusinnleggelse (inneliggende pasienter vs. polikliniske pasienter) | | | |

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

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

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

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

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

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

Immunogenitet

I MODIFY I og MODIFY II ble immunogeniteten til ZINPLAVA evaluert ved å bruke en elektrokjemiluminescens (ECL)-analysemetode.

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

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

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med ZINPLAVA i en eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen ved forebygging av tilbakefall av *Clostridium difficile*-infeksjon (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Bezlotoksumab administreres intravenøst og er derfor fullstendig biotilgjengelig umiddelbart etter administrering. Etter én enkelt intravenøs dose på 10 mg/kg bezlotoksumab, var gjennomsnittlig AUC_(0-∞) og C_{max} henholdsvis 53 000 mikrogram*time/ml og 185 mikrogram/ml, hos pasienter med CDI. Hos friske forsøkspersoner økte eksponeringene for bezlotoksumab omtrent doseproporsjonalt over doseområdet på 0,3 til 20 mg/kg.

Distribusjon

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

Biotransformasjon

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

Eliminasjon

Bezlotoksumab elimineres fra kroppen primært via nedbrytning av proteiner. Gjennomsnittlig clearance for bezlotoksumab var 0,317 l/dag (KV: 41 %) og terminal halveringstid (t_{1/2}) var omtrent 19 dager (28 %).

Spesielle populasjoner

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

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

Nedsatt nyrefunksjon

Effekten av nedsatt nyrefunksjon på farmakokinetikken til bezlotoksumab ble evaluert hos pasienter med lett (eGFR 60 til < 90 ml/min/1,73 m²), moderat (eGFR 30 til < 60 ml/min/1,73 m²), eller alvorlig (eGFR 15 til < 30 ml/min/1,73 m²) nedsatt nyrefunksjon eller med terminal nyresvikt (eGFR < 15 ml/min/1,73 m²), og sammenlignet med pasienter med normal (eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m²) nyrefunksjon. Det ble ikke funnet noen klinisk relevante forskjeller i eksponeringen for bezlotoksumab mellom pasienter med nedsatt nyrefunksjon og pasienter med normal nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon

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

Eldre

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

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

6.2 Uforlikeligheter

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

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass: 3 år

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

6.4 Oppbevaringsbetingelser

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

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

6.5 Emballasje (type og innhold)

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

Hver eske inneholder ett hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Tilberedning av fortynnet oppløsning

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

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/16/1156/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 18. januar 2017

10. OPPDATERINGSDATO

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