

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

ZINPLAVA 25 mg/mL, solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque mL de solution à diluer contient 25 mg de bezlotoxumab.

Un flacon de 40 mL contient 1 000 mg de bezlotoxumab.

Un flacon de 25 mL contient 625 mg de bezlotoxumab.

Le bezlotoxumab est un anticorps monoclonal humain produit dans des cellules d'ovaires de hamster chinois par la technique de l'ADN recombinant. Il se lie à la toxine B de *C. difficile*.

Excipient à effet notoire :

Chaque mL de solution à diluer contient 0,2 mmol de sodium, correspondant à 4,57 mg de sodium.

Cela correspond à 182,8 mg de sodium par flacon (pour la présentation en flacon de 40 mL) ou

114,3 mg de sodium par flacon (pour la présentation en flacon de 25 mL).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion.

Liquide clair à moyennement opalescent, incolore à jaune pâle.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

ZINPLAVA est indiqué dans la prévention des récurrences d'infection à *Clostridioides difficile* (ICD) chez les patients adultes et pédiatriques âgés de 1 an et plus à haut risque de récurrence d'ICD (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

ZINPLAVA doit être administré au cours du traitement antibactérien de l'ICD (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Patients adultes et pédiatriques âgés de 1 an et plus

ZINPLAVA doit être administré en une perfusion intraveineuse unique de 10 mg/kg (voir ci-dessous et rubrique 6.6).

L'expérience avec ZINPLAVA est limitée à des patients n'ayant eu qu'un épisode d'ICD et une seule dose administrée (voir rubrique 4.4).

Populations particulières

Sujets âgés

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez le patient âgé de 65 ans et plus (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez l'insuffisant rénal (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez l'insuffisant hépatique (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

Il n'y a pas d'utilisation pertinente de bezlotoxumab chez les enfants âgés de moins d'un an dans la prévention d'une ICD.

Mode d'administration

- Administrer la solution diluée pour perfusion par voie intraveineuse sur une durée de 60 minutes en utilisant un filtre en ligne ou terminal stérile, apyrogène, à faible taux d'absorption des protéines de 0,2 micron à 5 microns. ZINPLAVA ne doit pas être administré en injection rapide ou bolus intraveineux.
- La solution diluée peut être perfusée à l'aide d'une voie centrale ou d'un cathéter périphérique.
- ZINPLAVA ne doit pas être co-administré simultanément avec d'autres médicaments par la même voie de perfusion.

Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

ZINPLAVA n'est pas un traitement de l'ICD et n'a aucun effet sur l'épisode de l'ICD en cours. ZINPLAVA doit être administré pendant le traitement antibactérien de l'ICD. Il n'y a pas de données concernant l'efficacité de ZINPLAVA lorsqu'il est administré après les 10 à 14 jours de traitement antibactérien de l'ICD initiale.

ZINPLAVA ne doit pas être administré en injection rapide ou bolus intraveineux.

Il n'y a aucune expérience sur l'administration répétée de ZINPLAVA à des patients atteints d'ICD. Dans les essais cliniques, les patients atteints d'ICD n'ont reçu qu'une seule dose de ZINPLAVA (voir rubrique 5.1).

Sodium

Ce médicament contient jusqu'à 182,8 mg de sodium par flacon, ce qui équivaut à 9,1 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Il n'a pas été réalisé d'études formelles d'interactions avec d'autres médicaments. Les anticorps monoclonaux thérapeutiques n'ont généralement pas d'interaction médicamenteuse potentielle significative, car ils n'agissent pas directement sur les enzymes du cytochrome P450 et ne sont pas des substrats des transporteurs hépatiques ou rénaux.

Les interactions médicamenteuses médiées par le bezlotoxumab sont peu probables car le bezlotoxumab cible une toxine exogène.

Un traitement concomitant antibactérien oral de référence de l'ICD est administré en même temps que ZINPLAVA.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il existe des données limitées sur l'utilisation du bezlotoxumab chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence de toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). ZINPLAVA ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, à moins que la situation clinique de la femme ne justifie le traitement par le bezlotoxumab.

Allaitement

On ne sait pas si le bezlotoxumab est excrété dans le lait maternel. Étant donné que les anticorps monoclonaux sont susceptibles d'être excrétés dans le lait maternel, une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit de s'abstenir du traitement par ZINPLAVA en prenant en compte l'importance de ZINPLAVA pour la mère.

Fertilité

Il n'existe pas de données cliniques concernant les effets potentiels du bezlotoxumab sur la fertilité. Aucune étude sur la fertilité n'a été menée chez l'animal. Aucune liaison du bezlotoxumab aux organes reproducteurs n'a été observée lors des études de réactivité tissulaire croisée, et aucun effet notable sur les organes reproducteurs mâle et femelle n'a été observé dans les études de toxicologie en doses répétées chez la souris (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Le bezlotoxumab n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Le profil de sécurité de ZINPLAVA a été établi dans 2 études cliniques de phase 3 chez l'adulte. Les effets indésirables les plus fréquents après traitement par ZINPLAVA (rapportés chez ≥ 4 % des patients au cours des 4 premières semaines suivant la perfusion) ont été nausées, diarrhées, fièvre et céphalées. Ces effets indésirables ont été rapportés à une fréquence similaire chez les patients traités par placebo comparés aux patients traités par ZINPLAVA.

Liste tabulée des effets indésirables

Le tableau 1 présente les effets indésirables rapportés pendant les 4 semaines suivant la perfusion chez les patients traités par ZINPLAVA et listés par classe de systèmes d'organes. La fréquence des effets indésirables est définie comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de fréquence.

Tableau 1 : Effets indésirables avec ZINPLAVA

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Fréquence	Effet(s) indésirable(s)
Affections du système nerveux	Fréquent	Céphalées
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Nausées, diarrhées
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Fièvre
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Fréquent	Réactions liées à la perfusion†

† Voir la description des effets indésirables retenus ci-dessous.

Description de certains effets indésirables

Effets indésirables graves

Dans les études cliniques, des effets indésirables graves survenant dans les 12 semaines suivant la perfusion ont été rapportés chez 29 % des patients traités par ZINPLAVA et chez 33 % de ceux ayant reçu le placebo.

Réactions liées à la perfusion

Au total, 10 % des sujets du groupe ZINPLAVA *versus* 8 % des patients du groupe placebo ont présenté un ou plusieurs effets indésirables spécifiques à la perfusion le jour de la perfusion, ou le lendemain. Les effets indésirables spécifiques à la perfusion rapportés chez $\geq 0,5$ % des patients recevant ZINPLAVA et à une fréquence supérieure à celle observée avec le placebo ont été nausées (3 %), fatigue (1 %), fièvre (1 %), sensations vertigineuses (1 %), céphalées (2 %), dyspnée (1 %) et hypertension (1 %). La plupart des patients ayant présenté un effet indésirable spécifique à la perfusion ont rapporté une réaction d'intensité maximale légère (78 %) ou modérée (20 %). La majorité des réactions se sont résolues dans les 24 heures suivant leur apparition.

Effets indésirables liés au système immunitaire

Dans une étude clinique de phase 1, des sujets sains ont reçu deux doses successives de 10 mg/kg de bezlotoxumab espacées de 12 semaines. Les effets indésirables après la seconde dose n'ont pas été significativement différents de ceux observés après la première dose et concordent avec les effets indésirables observés dans les deux essais de phase 3 (MODIFY I et MODIFY II ; voir rubrique 5.1), au cours desquels chaque patient a reçu une dose unique.

Population pédiatrique

La sécurité d'emploi de ZINPLAVA a été évaluée dans un essai clinique de phase 3 (MODIFY III) au cours duquel 107 patients pédiatriques âgés de 1 à < 18 ans (4 patients âgés de 1 à < 2 ans, 33 patients âgés de 2 à < 6 ans, 26 patients âgés de 6 à < 12 ans et 44 patients âgés de 12 à < 18 ans) ont reçu une dose unique de 10 mg/kg de ZINPLAVA. Le profil de sécurité chez les patients pédiatriques était similaire avec celui des adultes.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via [le système national de déclaration – voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Il n'existe pas de données cliniques concernant le surdosage de ZINPLAVA. Dans les études cliniques, des sujets sains ont reçu une dose allant jusqu'à 20 mg/kg, qui était généralement bien tolérée. En cas de surdosage, les patients doivent être étroitement surveillés à la recherche de signes ou symptômes d'effets indésirables, et un traitement symptomatique approprié doit être mis en place.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Anti-infectieux généraux à usage systémique, anticorps monoclonaux antibactériens. Code ATC : J06BC03

Mécanisme d'action

Le bezlotoxumab est un anticorps monoclonal humain anti-toxine qui se lie à la toxine B de *C. difficile* avec une haute affinité et neutralise son activité. Le bezlotoxumab prévient la récurrence d'ICD en

stimulant l'immunité passive contre la toxine produite par la prolifération de spores persistantes ou nouvellement acquises de *C. difficile*.

Effets pharmacodynamiques

Microbiologie

Activité in vitro et in vivo

L'épitope de la toxine B auquel le bezlotoxumab se lie est conservé, bien que non identique, entre toutes les séquences connues de la toxine.

Essais cliniques

L'efficacité de ZINPLAVA (bezlotoxumab) a été évaluée lors de deux études cliniques de phase 3 (MODIFY I et MODIFY II) multicentriques, randomisées, en double aveugle, contrôlées *versus* placebo dans lesquelles 810 patients ont été randomisés dans le bras bezlotoxumab et 803 dans le bras placebo. Le nombre de patients ayant terminé les études et inclus dans la population totale d'analyse [full analysis set (FAS)] était de 781 dans le groupe ZINPLAVA *versus* 773 dans le groupe placebo. Tous les patients ont reçu un traitement antibactérien concomitant de référence de l'ICD. La randomisation a été stratifiée par traitement antibactérien et selon le statut d'hospitalisation (hospitalisation *vs* traitement ambulatoire) au moment de l'inclusion dans l'étude. Les patients adultes présentaient un diagnostic confirmé d'ICD, défini par une diarrhée (émission d'au moins 3 selles liquides tel que défini dans le tableau de l'échelle de Bristol par les types 5 à 7, en 24 heures ou moins) et une culture toxigénique positive pour *C. difficile* réalisée à partir d'un échantillon de selles recueilli dans les 7 jours précédant l'inclusion dans l'étude.

Les patients ont reçu 10 à 14 jours d'un traitement antibactérien oral de l'ICD (métronidazole, vancomycine ou fidaxomicine, choisi par l'investigateur). Les patients sous vancomycine par voie orale ou fidaxomicine par voie orale pouvaient également avoir reçu du métronidazole par voie IV.

Une perfusion unique de ZINPLAVA ou placebo a été administrée avant la fin du traitement antibactérien et les patients ont été suivis pendant 12 semaines après la perfusion. Le jour de la perfusion de ZINPLAVA ou de placebo variait, depuis avant le début du traitement antibactérien jusqu'à 14 jours de traitement, avec une valeur médiane à 3 jours.

Les caractéristiques initiales des 781 patients recevant ZINPLAVA et des 773 patients recevant le placebo étaient généralement similaires entre les groupes de traitement. L'âge médian était de 65 ans, 85 % étaient de race blanche, 57 % étaient des femmes et 68 % étaient hospitalisés. La proportion de patients recevant du métronidazole par voie orale (48 %) ou de la vancomycine par voie orale (48 %) était similaire, et seulement 4 % ont reçu de la fidaxomicine comme traitement antibactérien de l'ICD.

Les taux de récurrences d'ICD sont présentés dans le tableau 2.

Tableau 2 : taux de récurrence d'ICD au cours des 12 semaines après la perfusion (MODIFY I et MODIFY II, full analysis set*)

ZINPLAVA et traitement de référence [†] Pourcentage (n/N)	Placebo et traitement de référence [†] Pourcentage (n/N)	Différence ajustée (IC à 95 %) [‡]	Valeur p
16,5 (129/781)	26,6 (206/773)	-10,0 (-14,0 ; -6,0)	< 0,0001

n = nombre de patients dans la population d'analyse répondant au critère d'évaluation
N = nombre de patients inclus dans la population d'analyse
* Full analysis set = sous-groupe constitué de l'ensemble des patients randomisés à l'exclusion de ceux : (i) n'ayant pas reçu la perfusion du médicament à l'étude, (ii) n'ayant pas présenté de culture toxigénique positive locale pour *C. difficile*; (iii) n'ayant pas reçu le traitement de référence défini au protocole dans le jour suivant la perfusion ; (iv) non-conformité aux BPC
[†] Traitement antibactérien de référence (métronidazole, vancomycine ou fidaxomicine)
[‡] Valeur p unilatérale d'après la méthode de Miettinen et Nurminen stratifiée par protocole (MODIFY I et MODIFY II), traitement antibactérien de référence (métronidazole *vs* vancomycine *vs* fidaxomicine) et statut d'hospitalisation

Le tableau 3 montre les résultats d'une analyse combinée, prévue de manière prospective, des taux de récurrence d'ICD par sous-groupes prédéfinis de patients à haut risque de récurrence d'ICD, au cours de deux études de phase 3. Au total, 51 % étaient âgés de ≥ 65 ans, 29 % étaient âgés de ≥ 75 ans et 39 % avaient reçu au moins un traitement antibactérien par voie systémique au cours de la période de suivi de 12 semaines. Parmi eux, 28 % avaient présenté au moins un épisode d'ICD dans les six mois précédant l'épisode traité (18 % des patients avaient présenté un épisode, 7 % avaient présenté deux épisodes et quelques patients avaient présenté au moins 3 épisodes antérieurs). Vingt et un (21) pourcent des patients étaient immunodéprimés et 16 % présentaient une forme clinique sévère d'ICD. Parmi les 976 sur 1 554 (62 %) patients pour lesquels la culture initiale des selles était positive pour *C. difficile*, une souche hypervirulente (ribotypes 027, 078 ou 244) a été isolée chez 22 % (217 sur 976 patients), chez lesquels le ribotype 027 était majoritaire (87 %, 189 sur 217 souches).

Ces patients présentaient des facteurs de risque principalement mais pas exclusivement associés à un risque accru de récurrence d'ICD. Les résultats d'efficacité ne suggèrent pas de bénéfice de ZINPLAVA chez les patients sans facteurs de risque connus d'ICD.

Tableau 3 : taux de récurrence d'ICD par sous-groupe de facteurs de risque (MODIFY I et MODIFY II, full analysis set*)

Caractéristique à l'inclusion	ZINPLAVA et traitement de référence [†] Pourcentage (n/m)	Placebo et traitement de référence [†] Pourcentage (n/m)	Différence (IC à 95 %) [‡]
Age ≥ 65 ans	15,4 (60/390)	31,4 (127/405)	-16,0 (-21,7 ; -10,2)
Antécédent d'un ou plusieurs épisodes d'ICD au cours des 6 derniers mois	25,0 (54/216)	41,1 (90/219)	-16,1 (-24,7 ; -7,3)
Immunodépression [§]	14,6 (26/178)	27,5 (42/153)	-12,8 (-21,7 ; -4,1)
ICD sévère [¶]	10,7 (13/122)	22,4 (28/125)	-11,7 (-21,1 ; -2,5)
Infection par une souche hypervirulente [#]	21,6 (22/102)	32,2 (37/115)	-10,6 (-22,1 ; 1,3)
Infection par le ribotype 027	23,6 (21/89)	34,0 (34/100)	-10,4 (-23,0 ; 2,6)

n = nombre de patients du sous-groupe répondant au critère d'évaluation
m = nombre de patients du sous-groupe
* Full analysis set = sous-groupe constitué de l'ensemble des patients randomisés à l'exclusion de ceux : (i) n'ayant pas reçu la perfusion du médicament à l'étude, (ii) n'ayant pas présenté de culture toxigénique positive locale pour *C. difficile* ; (iii) n'ayant pas reçu le traitement de référence défini au protocole dans le jour suivant la perfusion
[†] Traitement antibactérien de référence (métronidazole, vancomycine ou fidaxomicine)
[‡] D'après la méthode de Miettinen et Nurminen sans stratification
[§] D'après les pathologies ou médicaments reçus susceptibles d'entraîner une immunosuppression
[¶] Score de Zar ≥ 2
[#] Souche hypervirulente parmi les suivantes : ribotypes 027, 078 ou 244

Dans les études, les taux de guérison clinique de l'épisode d'ICD en cours étaient comparables entre les bras de traitement.

Population pédiatrique

ZINPLAVA a été évalué dans une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo (MODIFY III) menée chez des patients pédiatriques âgés de 1 à < 18 ans. Les patients

inclus présentait un diagnostic d'ICD et recevaient un traitement de référence (vancomycine, métronidazole ou fidaxomicine) pour l'épisode initial d'ICD. Dans cette étude, 143 patients ont été randomisés et traités, dont 107 ont reçu une perfusion unique de ZINPLAVA (10 mg/kg) et 36 ont reçu une perfusion de placebo. Parmi ces patients randomisés, 58 % étaient âgés de 1 à < 12 ans, 52 % étaient des garçons, 80 % étaient caucasiens et 7 % étaient multiraciaux. La majorité (94 %) des patients présentaient un ou plusieurs facteurs de risque de récurrence d'ICD. Les facteurs de risque les plus fréquents étaient d'être immunodéprimé (72,7 %) et d'avoir reçu un traitement par 1 ou plusieurs antibiotiques par voie systémique pendant le traitement de l'ICD au cours de l'épisode initial (62,6 %).

Les objectifs principaux de cette étude étaient d'évaluer la sécurité d'emploi et la pharmacocinétique du bezlotoxumab ; l'efficacité était un critère d'évaluation descriptif secondaire. Pour les résultats concernant la pharmacocinétique, veuillez-vous référer à la rubrique 5.2. Après l'administration d'une perfusion unique de bezlotoxumab ou du placebo, le pourcentage de patients dans la population mITT présentant une réponse clinique initiale, ayant présenté une récurrence d'ICD dans les 12 semaines et qui présentaient un risque élevé de récurrence d'ICD, était de 12,1 % (11/91) contre 15,2 % (5/33), respectivement.

Immunogénicité

L'immunogénicité de ZINPLAVA a été évaluée par électrochimiluminescence (ECL) dans MODIFY I, MODIFY II et MODIFY III.

Après le traitement par ZINPLAVA dans MODIFY I et MODIFY II, aucun des 710 patients évaluable n'a montré un résultat positif pour les anticorps anti-bezlotoxumab anti-traitement. Bien que la posologie de ZINPLAVA consiste en une administration unique, l'immunogénicité du bezlotoxumab suite à une seconde administration de 10 mg/kg, 12 semaines après la première dose, a été évaluée chez 29 sujets sains. Aucun anticorps anti-bezlotoxumab n'a été détecté après l'administration de la seconde dose.

Dans l'étude MODIFY III, après un traitement par ZINPLAVA, 2 des 100 patients pédiatriques évaluable ont été testés positifs aux anticorps anti-bezlotoxumab ; aucun n'avait d'anticorps neutralisants.

Aucune donnée n'est disponible sur l'administration répétée de bezlotoxumab à des patients atteints d'ICD.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le bezlotoxumab s'administre par voie intraveineuse et est donc immédiatement et totalement biodisponible. Après une dose unique par voie IV de 10 mg/kg de bezlotoxumab, les moyennes géométriques (% CV) des ASC_(0-∞), C_{max} et C_{12 semaines} étaient respectivement de 53 000 µg.h/mL (40,2 %), 185 µg/mL (20,7 %) et 3,23 µg/mL (120,7%) chez des patients présentant une ICD. Chez des sujets sains, l'exposition au bezlotoxumab a augmenté de façon quasi proportionnelle pour l'intervalle de doses allant de 0,3 à 20 mg/kg.

Distribution

La distribution extravasculaire du bezlotoxumab est limitée. Le volume moyen de distribution du bezlotoxumab est de 7,33 L (CV : 16 %).

Biotransformation

Le bezlotoxumab est catabolisé par des processus de dégradation des protéines ; le métabolisme ne contribue pas à sa clairance.

Élimination

L'élimination du bezlotoxumab de l'organisme se fait essentiellement par dégradation des protéines. La clairance moyenne du bezlotoxumab est de 0,317 L/jour (CV : 41 %) et la demi-vie terminale ($t_{1/2}$) est d'environ 19 jours (28 %).

Populations particulières

Les effets de différentes covariables sur la pharmacocinétique du bezlotoxumab ont été évalués par une analyse de pharmacocinétique de population. La clairance du bezlotoxumab a augmenté avec le poids corporel ; les différences d'exposition qui en résultent ont été corrigées de façon adéquate par l'administration d'une dose calculée en fonction du poids.

Les facteurs suivants n'ont eu aucun effet cliniquement significatif sur l'exposition au bezlotoxumab et aucune adaptation de la dose n'a été requise : âge (18 à 100 ans), sexe, race, groupe ethnique, insuffisance rénale, insuffisance hépatique et existence de co-morbidités.

Insuffisance rénale

L'effet de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique du bezlotoxumab a été évalué chez des patients atteints d'une insuffisance rénale légère (DFGe 60 à < 90 mL/min/1,73 m²), modérée (DFGe 30 à < 60 mL/min/1,73 m²) ou sévère (DFGe 15 à < 30 mL/min/1,73 m²) ou d'insuffisance rénale terminale (DFGe < 15 mL/min/1,73 m²) comparativement aux patients présentant une fonction rénale normale (DFGe ≥ 90 mL/min/1,73 m²). Aucune différence cliniquement significative en termes d'exposition au bezlotoxumab n'a été mise en évidence entre les patients insuffisants rénaux et ceux présentant une fonction rénale normale.

Insuffisance hépatique

L'effet de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique du bezlotoxumab a été évalué chez des patients atteints d'insuffisance hépatique (définie par la présence d'au moins 2 des caractéristiques suivantes : [1] albumine ≤ 3,1 g/dL ; [2] ALAT ≥ 2 X LSN ; [3] bilirubine totale ≥ 1,3 X LSN ; ou [4] maladie hépatique légère, modérée ou sévère selon l'indice de comorbidité de Charlson) comparativement aux patients présentant une fonction hépatique normale. Aucune différence cliniquement significative n'a été mise en évidence en termes d'exposition au bezlotoxumab entre les patients insuffisants hépatiques et ceux présentant une fonction hépatique normale.

Sujets âgés

L'effet de l'âge sur la pharmacocinétique du bezlotoxumab a été évalué chez des patients âgés de 18 à 100 ans. Aucune différence cliniquement significative n'a été mise en évidence en termes d'exposition au bezlotoxumab entre les patients âgés de 65 ans et plus et ceux âgés de moins de 65 ans.

Population pédiatrique

La pharmacocinétique du bezlotoxumab chez les patients pédiatriques âgés de 1 an et plus (N = 91) ayant reçu une perfusion intraveineuse unique de 10 mg/kg de bezlotoxumab est présentée dans le Tableau 4. L'exposition au bezlotoxumab (ASC_{0-inf}) chez les patients pédiatriques était similaire à celle observée chez les adultes.

Tableau 4 : Résumé de la pharmacocinétique du bezlotoxumab après l'administration d'une perfusion unique de 10 mg/kg de bezlotoxumab par tranche d'âge chez des patients pédiatriques

	Tranche d'âge			
	1 à < 4 ans (N=20)	4 à < 7 ans (N=13)	7 à < 12 ans (N=21)	12 à < 18 ans (N=37)
Paramètre PK	Moyenne géométrique (% CV)			
C _{max} (µg/mL)	112 (37,4%)	136 (32,2%)	143 (24,0%)	155 (28,2%)
AUC _{inf} (µg.h/mL)	44 500 (33,4%)	40 400 (33,7%)	43 600 (38,5%)	56 100 (30,7%) [†]
C _{12 semaines} (µg/mL)	2,70 (83,2%) [‡]	1,46 (196,6%)	2,45 (88,7%) [‡]	3,85 (73,0%) [†]
Demi-vie terminale (jours)	18,4 (32,0%)	17,6 (36,6%)	18,2 (35,3%)	21,7 (22,1%) [†]
Clairance (L/jour)	0,070 (33,2%)	0,116 (44,2%)	0,171 (45,0%)	0,240 (33,7%) [†]
Volume de distribution (L)	1,85 (39,1%)	2,95 (36,8%)	4,51 (27,7%)	7,50 (33,3%) [†]

[†] N=36 ; les paramètres PK, à l'exception de la C_{max}, n'ont pas pu être déterminés chez un sujet en raison d'un profil concentration-temps incomplet

[‡] N=19 ; C_{12 semaines} non déterminée pour 1 ou 2 sujets

Tableau 5 : Résumé de la pharmacocinétique du bezlotoxumab après l'administration d'une perfusion unique de 10 mg/kg de bezlotoxumab par poids corporel chez des patients pédiatriques

	Poids corporel				
	<15 kg (N=14)	15 à <20 kg (N=13)	20 à <30 kg (N=17)	30 à <40 kg (N=13)	≥40 kg (N=34)
Paramètre PK	Moyenne géométrique (% CV)				
C _{max} (µg/mL)	123 (31,5%)	116 (49,4%)	130 (20,4%)	144 (25,8%)	160 (26,4%)
AUC _{inf} (µg.h/mL)	43 400 (35,3%)	44 400 (32,5%)	39 000 (41,1%)	44 800 (25,4%)	58 900 (28,0%)†
C _{12 semaines} (µg/mL)	2,32 (67,8%)‡	2,81 (92,9%)	1,84 (199,5%)§	2,49 (80,0%)	3,79 (82,6%)†
Demi-vie terminale (jours)	17,3 (29,7%)	20,3 (26,2%)	17,7 (46,5%)	20,2 (23,4%)	20,9 (24,4%)†
Clairance (L/jour)	0,063 (29,5%)	0,093 (32,0%)	0,146 (47,0%)	0,191 (23,8%)	0,250 (35,0%)†
Volume de distribution (L)	1,57 (31,4%)	2,72 (33,3%)	3,72 (31,2%)	5,56 (21,8%)	7,51 (35,2%)†

† N=33 ; les paramètres PK, à l'exception de la C_{max}, n'ont pas pu être déterminés chez un sujet en raison d'un profil concentration-temps incomplet

‡ N=13 ; C_{12 semaines} non déterminée pour 1 sujet

§ N=15 ; C_{12 semaines} non déterminée pour 2 sujets

Il n'existe aucune relation apparente entre l'exposition au bezlotoxumab et le poids corporel après une administration de bezlotoxumab basée sur le poids chez des patients pédiatriques. D'après l'analyse de pharmacocinétique de population du bezlotoxumab, les facteurs suivants n'ont eu aucun effet cliniquement significatif sur l'exposition au bezlotoxumab : l'âge, le sexe, l'insuffisance rénale et la race.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administrations répétées n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Le potentiel génotoxique ou cancérigène n'ont pas été évalués.

Aucune étude de toxicologie sur le développement ou sur la reproduction chez l'animal n'a été menée avec le bezlotoxumab. Les études de toxicologie en administrations répétées chez la souris n'ont pas montré d'effet notable sur les organes reproducteurs mâle et femelle. Aucune liaison aux organes reproducteurs n'a été observée lors des études de réactivité tissulaire croisée.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Acide citrique monohydraté (E330)
Acide pentétique
Polysorbate 80 (E433)
Chlorure de sodium
Citrates de sodium dihydraté (E331)
Eau pour préparations injectables
Hydroxyde de sodium (E524) (pour l'ajustement du pH).

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments, à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

Flacon non ouvert : 3 ans.

Solution pour perfusion : la stabilité physico-chimique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 24 heures entre 2°C et 8°C ou 16 heures à température ambiante (à 25°C ou en dessous). Ces délais incluent la conservation de la solution pour perfusion dans la poche IV pendant la durée de la perfusion. D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées de conservation en cours d'utilisation et les conditions avant utilisation sont de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent pas dépasser un total de 24 heures entre 2°C et 8°C ou 16 heures à température ambiante (à 25°C ou en dessous).

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur entre 2°C et 8°C. Ne pas congeler. Conserver le flacon dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après dilution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en verre de Type I contenant une solution de 40 mL ou 25 mL, muni d'un bouchon en chlorobutyle et d'un capuchon flip-off avec un opercule.

Chaque boîte contient un flacon.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Préparation de la solution diluée

- Préparer la solution diluée immédiatement après avoir retiré le(s) flacon(s) du réfrigérateur. Le(s) flacon(s) peut/peuvent aussi être conservé(s) jusqu'à 24 heures à température ambiante et à l'abri de la lumière avant la préparation de la solution diluée.
- Vérifier le contenu du flacon à la recherche d'une décoloration ou de particules avant la dilution. ZINPLAVA est un liquide clair à moyennement opalescent, incolore à jaune pâle. Ne pas utiliser le flacon si la solution présente une décoloration ou contient des particules visibles.
- Ne pas secouer le flacon.
- Prélever le volume nécessaire du/des flacon(s) en fonction du poids du patient (en kg) puis le transférer dans une poche de perfusion IV contenant du chlorure de sodium injectable à 0,9 %

ou du glucose injectable à 5 %, pour préparer une solution diluée de concentration finale comprise entre 1 mg/mL et 10 mg/mL. Mélanger doucement la solution diluée par inversion.

- Jeter le(s) flacon(s) et le contenu non utilisé.
- En cas de réfrigération de la solution diluée, laisser la poche de perfusion IV revenir à température ambiante avant utilisation.
- Ne pas congeler la solution diluée.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Pays-Bas

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 18 janvier 2017
Date du dernier renouvellement : 01 septembre 2021

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant de la substance active d'origine biologique

Lonza Biologics Inc.
101 International Drive
Portsmouth
New Hampshire
03801
Etats-Unis

Nom et adresse du(des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

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

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Pays-Bas

La notice imprimée du médicament doit mentionner le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;

- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

ZINPLAVA 25 mg/mL solution à diluer pour perfusion
bezlotoxumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon de 40 mL contient 1 000 mg de bezlotoxumab.
Chaque mL contient 25 mg de bezlotoxumab.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : acide citrique monohydraté, acide pentétique, polysorbate 80, chlorure de sodium, citrate de sodium dihydraté, eau pour préparations injectables, hydroxyde de sodium.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution à diluer pour perfusion

1 flacon

1 000 mg/40 mL

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie intraveineuse après dilution

Flacon à usage unique

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler. Conserver le flacon dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/16/1156/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRE**

ETIQUETTE FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

ZINPLAVA 25 mg/mL solution à diluer pour perfusion
bezlotoxumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon contient 1 000 mg de bezlotoxumab.
Chaque mL contient 25 mg de bezlotoxumab.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : acide citrique monohydraté, acide pentétique, polysorbate 80, chlorure de sodium, citrate de sodium dihydraté, eau pour préparations injectables, hydroxyde de sodium.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution à diluer pour perfusion
1 flacon
1 000 mg/40 mL

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie intraveineuse après dilution
Flacon à usage unique

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE
CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler. Conserver le flacon dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

MSD

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/16/1156/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFICATION UNIQUE – CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

ZINPLAVA 25 mg/mL solution à diluer pour perfusion
bezlotoxumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon de 25 mL contient 625 mg de bezlotoxumab.
Chaque mL contient 25 mg de bezlotoxumab.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : acide citrique monohydraté, acide pentétique, polysorbate 80, chlorure de sodium, citrate de sodium dihydraté, eau pour préparations injectables, hydroxyde de sodium.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution à diluer pour perfusion
1 flacon
625 mg/25 mL

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie intraveineuse après dilution
Flacon à usage unique

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler. Conserver le flacon dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/16/1156/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRE**

ETIQUETTE FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

ZINPLAVA 25 mg/mL solution à diluer pour perfusion
bezlotoxumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon contient 625 mg de bezlotoxumab.
Chaque mL contient 25 mg de bezlotoxumab.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : acide citrique monohydraté, acide pentétique, polysorbate 80, chlorure de sodium, citrate de sodium dihydraté, eau pour préparations injectables, hydroxyde de sodium.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution à diluer pour perfusion
1 flacon
625 mg/25 mL

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie intraveineuse après dilution
Flacon à usage unique

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE
CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler. Conserver le flacon dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

MSD

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/16/1156/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFICATION UNIQUE – CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

B. NOTICE

Notice : Information du patient

ZINPLAVA 25 mg/mL, solution à diluer pour perfusion bezlotoxumab

Veillez lire attentivement cette notice avant que l'on vous administre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que ZINPLAVA et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir ZINPLAVA
3. Comment recevoir ZINPLAVA
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver ZINPLAVA
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que ZINPLAVA et dans quels cas est-il utilisé

ZINPLAVA contient la substance active bezlotoxumab.

ZINPLAVA est un médicament donné conjointement à un antibiotique pour empêcher la réapparition d'une infection à *Clostridioides difficile* (ICD) chez les adultes et les enfants âgés de 1 an et plus à haut risque de réapparition de l'ICD.

Comment agit ZINPLAVA

- En cas d'ICD, il est fréquent de donner un antibiotique pour éliminer l'infection, mais l'ICD peut souvent réapparaître quelques semaines ou mois plus tard.
- La bactérie responsable de l'ICD produit une toxine qui peut irriter et endommager votre côlon, provoquant des douleurs d'estomac et des diarrhées sévères. ZINPLAVA agit en se liant à la toxine et en la bloquant, prévenant donc la réapparition des symptômes de l'ICD.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir ZINPLAVA

Informez votre médecin avant de recevoir ZINPLAVA.

Vous ne devez jamais recevoir ZINPLAVA :

- si vous êtes allergique au bezlotoxumab ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

ZINPLAVA n'est pas un traitement de l'ICD. ZINPLAVA n'a pas d'effet sur l'ICD que vous avez maintenant.

ZINPLAVA est donné en même temps que le traitement antibiotique que vous prenez pour l'ICD.

Enfants

ZINPLAVA ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de moins de 1 an.

Autres médicaments et ZINPLAVA

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Grossesse et allaitement

- Informez votre médecin si vous êtes enceinte ou planifiez une grossesse.
- On ne sait pas si ZINPLAVA aura des effets nocifs sur le bébé pendant votre grossesse.
- Si vous allaitez ou prévoyez d'allaiter, demandez auparavant conseil à votre médecin.
- On ignore si ZINPLAVA passe dans votre lait maternel et s'il est transmis au bébé.
- Vous et votre médecin déciderez ensemble si vous pouvez recevoir ZINPLAVA.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

ZINPLAVA n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

ZINPLAVA contient du sodium

Ce médicament contient jusqu'à 182,8 mg de sodium (composant principal du sel de cuisine / table) par flacon. Cela équivaut à 9,1 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé de sodium pour un adulte.

3. Comment recevoir ZINPLAVA

- Vous allez recevoir ZINPLAVA sous forme de perfusion (injection) dans une veine.
- Vous allez recevoir ZINPLAVA en une dose et cela prendra environ 1 heure. Votre dose sera calculée d'après votre poids corporel.
- Vous devrez continuer à prendre votre antibiotique pour l'ICD comme prescrit par votre médecin.

Si vous manquez un rendez-vous pour recevoir ZINPLAVA

- Appelez immédiatement votre médecin ou votre professionnel de santé afin de prendre un autre rendez-vous.
- Il est très important de ne pas oublier la dose de ce médicament.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les effets indésirables suivants ont été décrits lors des essais cliniques :

Fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- diarrhées
- vertiges
- envie de vomir (nausées)
- fièvre
- maux de tête
- hypertension
- essoufflement
- fatigue

Informez votre médecin ou professionnel de santé si vous remarquez l'un de ces effets indésirables.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver ZINPLAVA

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et l'étiquette du flacon après la mention « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

A conserver au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C. Ne pas congeler. Conserver le flacon dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

La solution après dilution de ZINPLAVA peut être conservée soit jusqu'à 16 heures à température ambiante soit jusqu'à 24 heures au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C. En cas de réfrigération, laisser la poche de perfusion IV revenir à température ambiante avant utilisation.

Ne pas conserver de fraction inutilisée de la solution pour perfusion en vue de la réutiliser. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation locale en vigueur.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient ZINPLAVA

- La substance active est le bezlotoxumab. Chaque mL de solution à diluer contient 25 mg de bezlotoxumab.
Un flacon de 40 mL contient 1 000 mg de bezlotoxumab.
Un flacon de 25 mL contient 625 mg de bezlotoxumab.
- Les autres composants sont : acide citrique monohydraté (E330), acide pentétique, polysorbate 80 (E433), chlorure de sodium, citrate de sodium dihydraté (E331), eau pour préparations injectables, et hydroxyde de sodium (E524) (pour l'ajustement du pH).

Comment se présente ZINPLAVA et contenu de l'emballage extérieur

La solution à diluer pour perfusion est un liquide clair à moyennement opalescent, incolore à jaune pâle.

Il est disponible en boîtes contenant un flacon de verre.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Pays-Bas

Fabricant

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

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Pays-Bas

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)
e-mail@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {mois AAAA}.

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :**Préparation de la solution diluée**

- Préparer la solution diluée immédiatement après avoir retiré le(s) flacon(s) du réfrigérateur. Le(s) flacon(s) peut/peuvent aussi être conservé(s) jusqu'à 24 heures à température ambiante et à l'abri de la lumière avant la préparation de la solution diluée.
- Vérifier le contenu du flacon à la recherche d'une décoloration ou de particules avant la dilution. ZINPLAVA est un liquide clair à moyennement opalescent, incolore à jaune pâle. Ne pas utiliser le flacon si la solution présente une décoloration ou contient des particules visibles.
- Ne pas secouer le flacon.
- Prélever le volume nécessaire du/des flacon(s) en fonction du poids du patient (en kg) puis le transférer dans une poche de perfusion IV contenant du chlorure de sodium injectable à 0,9 % ou du glucose injectable à 5 %, pour préparer une solution diluée de concentration finale comprise entre 1 mg/mL et 10 mg/mL. Mélanger doucement la solution diluée par inversion.
- Jeter le(s) flacon(s) et le contenu non utilisé.
- En cas de réfrigération de la solution diluée, laisser la poche de perfusion IV revenir à température ambiante avant utilisation.
- Ne pas congeler la solution diluée.

Mode d'administration

- Administrer la solution diluée pour perfusion par voie intraveineuse sur une durée de 60 minutes en utilisant un filtre en ligne ou terminal stérile, apyrogène, à faible taux d'absorption des protéines de 0,2 micron à 5 microns. ZINPLAVA ne doit pas être administré en injection rapide ou bolus intraveineux.
- La solution diluée peut être perfusée à l'aide d'une voie centrale ou d'un cathéter périphérique.
- ZINPLAVA ne doit pas être co-administré simultanément avec d'autres médicaments par la même voie de perfusion.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.