

ILISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ZINPLAVA 25 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks ml kontsentraati sisaldab 25 mg bezlotoksumabi.

Üks 40 ml viaal sisaldab 1000 mg bezlotoksumabi.

Üks 25 ml viaal sisaldab 625 mg bezlotoksumabi.

Bezlotoksumab on inimese monoklonaalne antikeha, mis on toodetud hiina hamstri munasarja rakkudes rekombinantse DNA tehnoloogia abil. See seondub *C. difficile* B-toksiiniga.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks ml kontsentraati sisaldab 0,2 mmol naatriumi, mis on 4,57 mg naatriumi.

See vastab 182,8 mg naatriumile ühes viaalis (40 ml viaali kohta) või 114,3 mg naatriumile ühes viaalis (25 ml viaali kohta).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat.

Selge kuni mõõdukalt opalestseeruv, värvitu kuni kahvatukollane vedelik.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

ZINPLAVA on näidustatud *Clostridioides difficile* infektsiooni (CDI) retsidiivide ennetamiseks täiskasvanutel ning 1-aastastel ja vanematel lastel, kellel on suur risk CDI kordumiseks (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

ZINPLAVAt manustatakse CDI-vastase antibakteriaalse ravi kuuri ajal (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Täiskasvanud ja lapsed alates 1 aasta vanusest

ZINPLAVAt peab manustama ühekordse intravenoosse infusioonina annuses 10 mg/kg (vt allpool ja lõik 6.6).

ZINPLAVA patsientidel kasutamise kogemus piirdub ühekordse manustamisega ühekordse CDI episoodi korral (vt lõik 4.4).

Patsientide erirühmad

Eakad

65-aastastel ja vanematel patsientidel ei ole vaja annuseid kohandada (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annuseid kohandada (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annuseid kohandada (vt lõik 5.2).

Lapsed

Puudub bezlotoksumabi asjakohane kasutus alla 1-aastastel lastel CDI ennetamise näidustusel.

Manustamisviis

- Lahjendatud lahus manustatakse intravenoosselt 60 minuti jooksul läbi steriilse mittepürogeense madala valgusiduvusega (0,2 mikronit kuni 5 mikronit) integreeritud või lisatud filtri. ZINPLAVAt ei tohi manustada intravenoosse süste ega boolusena.
- Lahjendatud lahust saab infundeerida tsentraalse tee või perifeerse kanüüli kaudu.
- ZINPLAVAt ei tohi manustada samaaegselt teiste ravimitega sama infusioonitee kaudu.

Ravimpreparaadi lahjendamise juhised enne manustamist vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

ZINPLAVA ei ole ette nähtud CDI raviks ega mõjuta käesolevat CDI episoodi. ZINPLAVAt tuleb manustada CDI-vastase antibakteriaalse ravi kuuri ajal. Puuduvad andmed ZINPLAVA efektiivsuse kohta, kui seda manustada hiljem kui CDI-vastase antibakteriaalse ravikuuri esimese 10 kuni 14 päeva jooksul.

ZINPLAVAt ei tohi manustada intravenoosse süste ega boolusena.

Puudub kogemus ZINPLAVA korduva manustamisega CDI patsientidele. Kliinilistes uuringutes manustati CDI patsientidele vaid üks ZINPLAVA annus (vt lõik 5.1).

Naatrium

Ravim sisaldab kuni 182,8 mg naatriumi ühes viaalis, mis on võrdne 9,1%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ei ole läbi viidud vormikohaseid koostoimete uuringuid teiste ravimpreparaatidega. Terapeutilised monoklonaalsed antikehad ei põhjusta tavaliselt märkimisväärseid potentsiaalseid ravimite koostoimeid, sest nad ei mõjuta vahetult tsütokroom P450 ensüüme ega ole maksa- või neerutransporterite substraadiks.

Bezlotoksumabi poolt vahendatud ravimikoostoimed on ebatõenäolised, sest bezlotoksumabi sihtmärk on eksogeenne toksiin.

ZINPLAVAGA koos on manustatud samaaegset suukaudset CDI-vastast antibakteriaalset standardravi.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Bezlotoksumabi kasutamise kohta rasedatel on andmeid piiratud hulgal. Loomkatsed ei näita kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). ZINPLAVAt ei tohi kasutada raseduse ajal, välja arvatud juhul kui naise kliiniline seisund nõuab ravi bezlotoksumabiga.

Imetamine

Ei ole teada, kas bezlotoksumab eritub inimese rinnapiima. Monoklonaalsed antikehad võivad erituda inimese rinnapiima, seetõttu tuleb langetada otsus, kas lõpetada imetamine või mitte manustada ZINPLAVAt, võttes arvesse ZINPLAVA tähtsust emale.

Fertiilsus

Puuduvad kliinilised andmed bezlotoksumabi võimalike toimete kohta fertiilsusele. Fertiilsusuuringuid loomadel ei ole läbi viidud. Kudede ristreaktiivsuse uuringutes ei seondunud bezlotoksumab reproduktiivkudedega ning korduvtoksilisuse uuringutes hiirtel ei esinenud märkimisväärseid toimeid isas- ja emasloomade reproduktiivorganitele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Bezlotoksumab ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

ZINPLAVA ohutusprofiili hinnati kahes III faasi kliinilises uuringus täiskasvanutel. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed pärast ZINPLAVA ravi (teatati $\geq 4\%$ patsientidest esimese 4 infusioonijärgse nädala jooksul) olid iiveldus, kõhulahtisus, püreeksia ja peavalu. Neist kõrvaltoimetest teatati sarnaste esinemissagedustega nii platseeboravi saanud kui ka ZINPLAVAGA ravitud patsientidel.

Kõrvaltoimete loetelu tabelis

Tabelis 1 on esitatud kõrvaltoimed, millest teatati ZINPLAVA-ravi saanud patsientidel 4 nädala jooksul pärast infusiooni. Need on loetletud organsüsteemi klasside alusel. Kõrvaltoimete esinemissagedused on defineeritud järgnevalt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduste rühmas on kõrvaltoimed loetletud esinemissageduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1: ZINPLAVA kõrvaltoimed

MedDRA organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime(d)
Närvisüsteemi häired	Sage	Peavalu
Seedetrakti häired	Sage	Iiveldus, kõhulahtisus
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Sage	Püreeksia
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	Sage	Infusioonireaktsioonid†

† Vt allpool lõik „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Tõsised kõrvaltoimed

Kliinilistes uuringutes teatati tõsistest kõrvaltoimetest, mis esinesid 12 nädala jooksul pärast infusiooni 29%-l ZINPLAVA-ravi saanud patsientidest ja 33%-l patseebot saanud patsientidest.

Infusioonireaktsioonid

Kokku esines 10%-l ZINPLAVA rühma isikutest vähemalt üks infusioonist tingitud spetsiifiline kõrvaltoime kas infusioonipäeval või sellele järgnenud päeval, võrreldes 8%-ga platseeborühmas. Infusioonispetsiifilistest kõrvaltoimetest teatati $\geq 0,5\%$ -l ZINPLAVAt saanud isikutest ja platseebost suurema esinemissagedusega teatati iiveldusest (3%), väsimusest (1%), pürektsiast (1%), pearinglusest (1%), peavalust (2%), düspnoest (1%) ja hüpertensioonist (1%). Enamusel patsientidest, kellel esinesid infusioonispetsiifilised reaktsioonid, teatati reaktsioonidest, mis olid intensiivsusest maksimaalselt kerged (78%) või mõõdukad (20%), enamus reaktsioonidest lahenes 24 tunni jooksul pärast avaldumist.

Immuunsusega seotud kõrvaltoimed

I faasi kliinilises uuringus manustati tervetele isikutele 12-nädalase vahega kaks järjestikust 10 mg/kg bezlotoksumabi annust. Pärast teise annuse manustamist esinenud kõrvaltoimed ei erinenud märkimisväärselt neist, mida täheldati pärast esimese annuse manustamist ning need olid kooskõlas kõrvaltoimetega, mida täheldati kahes III faasi uuringus (MODIFY I ja MODIFY II; vt lõik 5.1), milles kõik patsiendid said ühekordse annuse.

Lapsed

ZINPLAVA ohutust hinnati ühes III faasi kliinilises uuringus (MODIFY III), milles 107 lapsele vanuses 1 kuni < 18 aastat (4 patsienti 1 kuni < 2 aastat, 33 patsienti 2 kuni < 6 aastat, 26 patsienti 6 kuni < 12 aastat ja 44 patsienti 12 kuni < 18 aastat) manustati ZINPLAVA ühekordne annus 10 mg/kg. Ohutusprofiil lastel oli kooskõlas täiskasvanute omaga.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Puudub kliiniline kogemus ZINPLAVA üleannustamisega. Kliinilistes uuringutes manustati tervetele isikutele kuni 20 mg/kg annuseid, mis olid üldiselt hästi talutavad. Üleannustamise korral tuleb patsiente hoolikalt jälgida kõrvaltoimete nähtude ja sümptomite suhtes ning alustada sobivat sümptomaatilist ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: infektsioonivastased ained süsteemseks kasutamiseks, antibakteriaalsed monoklonaalsed antikehad, ATC-kood: J06BC03

Toimemehhanism

Bezlotoksumab on inimese monoklonaalne toksiinivastane antikeha, mis seondub suure afiinsusega *C. difficile* B-toksiiniga ja neutraliseerib selle toime. Bezlotoksumab hoiab ära CDI retsidiivid, pakkudes passiivset immuunsust toksiinide suhtes, mis on toodetud persisteerivate või värskest omandatud *C. difficile* spooride ülekasvu poolt.

Farmakodünaamilised toimed

Mikrobioloogia

Aktiivsus *in vitro* ja *in vivo*

Bezlotoksumabi B-toksiini epitoop, millele bezlotoksumab seondub, on konserveeritud, ehkki mitte identsel kujul, kõigi teadaolevate toksiini järjestuste puhul.

Kliinilised uuringud

ZINPLAVA (bezlotoksumabi) efektiivsust uuriti kahes randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga mitmekeskuselises III faasi uuringus (MODIFY I ja MODIFY II), kus 810 patsienti randomiseeriti saama bezlotoksumabi ja 803 patsienti platseebot. Uuringus lõpuni osalenud ja täieliku analüüsi valimisse (FAS, *full analysis set*) kaasatud patsientide arv oli ZINPLAVA rühmas 781 ja platseeborühmas 773. Kõik patsiendid said samaaegselt CDI-vastast antibakteriaalset standardravi (SoC, *standard oral care*). Randomiseerimine stratifitseeriti uuringusse kaasamise hetkel kasutatud antibakteriaalse aine ja hospitaliseerimisstaatusel (haiglapatsient vs. ambulatoorne patsient). Täiskasvanud patsientidel oli kinnitatud CDI diagnoos, mis defineeriti kui kõhulahtisus (vedela konsistentsiga iste, mis vastab Bristol roojakaardi tüüpidele 5 kuni 7, vähemalt 3 korda 24 tunni või lühema aja jooksul) ja toksigeense *C. difficile* suhtes positiivne rooja analüüs, mis oli võetud mitte rohkem kui 7 päeva enne uuringusse kaasamist.

Patsiendid said CDI raviks 10- kuni 14-päevase kuurina suukaudset antibakteriaalset ravi (metronidasool, vankomütsiin või fidaksoomütsiin vastavalt uurija valikule). Suukaudset vankomütsiini või suukaudset fidaksoomütsiini saanud patsiendid võisid olla saanud ka i.v. metronidasooli.

Enne antibakteriaalse ravikuuri lõppu manustati ühekordse infusioonina ZINPLAVAt või platseebot ning patsiente jälgiti 12 infusioonile järgnenud nädala jooksul. ZINPLAVA või platseebo infusiooni päev jäi vahemikku alates enne antibakteriaalse ravi alustamist kuni 14 päeva pärast ravi alustamist, kusjuures mediaanselt oli selleks standardravi 3. päev.

781 ZINPLAVAt ja 773 platseebot saanud patsiendi ravieelsed omadused olid ravirühmade võrdluses üldiselt sarnased. Vanuse mediaan oli 65 aastat, 85% olid valgest rassist, 57% olid naissoost ja 68% olid hospitaliseeritud patsiendid. Sarnased olid ka suukaudset metronidasooli (48%) või suukaudset vankomütsiini (48%) saanud patsientide osakaalud ning vaid 4% said CDI antibakteriaalseks raviks fidaksoomütsiini.

CDI retsidiivide määrad on esitatud Tabelis 2.

Tabel 2: CDI retsidiivide määr 12 infusioonijärgse nädala jooksul (MODIFY I ja MODIFY II, kõigi andmete analüüs[‡])

ZINPLAVA koos suukaudse standardravimiga [†] protsent (n/N)	Platseebo koos suukaudse standardravimiga [†] protsent (n/N)	Kohandatud erinevus (95% CI) [‡]	p-väärtus
16,5 (129/781)	26,6 (206/773)	-10,0 (-14,0; -6,0)	< 0,0001

n = Patsientide arv, kes analüüsipopulatsioonist vastasid tulemusnäitaja tingimusele
N = Analüüsipopulatsiooni kuuluvate patsientide arv
* Kõigi andmete analüüs = kõigi randomiseeritud patsientide alarühm, kust arvati välja järgmised patsiendid: (i) kes ei saanud uuringuravimi infusiooni; (ii) kelle kohalikus laboris teostatud rooja analüüs ei olnud toksigeense *C. difficile* suhtes positiivne; (iii) kes ei saanud protokollis defineeritud standardravi 1 päeva jooksul enne või pärast infusiooni toimumist; (iv) mittevastavus heale kliinilisele tavale
† Suukaudse standardravi antibakteriaalne aine (metronidasool või vankomütsiin või fidaksoomütsiin)
‡ Ühepoolne p-väärtus põhineb protokoll järgi stratifitseeritud Miettineni ja Nurminen meetodil (MODIFY I ja MODIFY II), suukaudse standardravi antibakteriaalsel ainel (metronidasool vs. vankomütsiin vs. fidaksoomütsiin) ja hospitaliseerimise staatusel (haigla- vs. ambulatoorne patsient)

Tabelis 3 on esitatud prospektiivselt plaanitud kombineeritud analüüsi tulemusena CDI retsidiivide määrad eelnevalt määratletud patsientide, kellel oli kõrge risk CDI retsidiivi tekkeks, alarühmades,

kahes III faasi uuringus. Kõigist uuringus osalenutest 51% olid vanuses ≥ 65 aastat, 29% olid vanuses ≥ 75 aastat ja 39% said ühte või mitut süsteemset antibiootikumi 12-nädalase jälgimisperioodi jooksul. Kokku 28%-l oli kuue kuu jooksul enne ravitavat episoodi esinenud üks või mitu CDI episoodi (18%-l patsientidest oli olnud üks episood, 7%-l oli olnud kaks episoodi ja vähestel patsientidel 3 või rohkem eelnevat episoodi). Kaksikümend üks (21) protsenti patsientidest olid langenud immuunsusega ja 16%-l esines kliiniliselt raskekujuline CDI. 976 (62%) patsiendil 1554-st, kelle roojakultuuris oli ravieelselt positiivne *C. difficile* leid, isoleeriti hüpervirulentsed tüved (ribotüübid 027, 078 või 244) 22%-l (217 patsiendil 976-st), neist enamus tüvesid (87%, 189 tüve 217-st) olid ribotüüp 027.

Neil patsientidel esinesid algselt riskitegurid, mida ei saanud täielikult seostada CDI retsidiivide suure riskiga. Efektiivsustulemused ei kinnitanud ZINPLAVA kasulikkust patsientidele, kellel puudusid teadaolevad CDI riskitegurid.

Tabel 3: CDI retsidiivide määrad riskiteguri alarühmade järgi (MODIFY I ja MODIFY II, kõigi andmete analüüs*)

Omadused uuringusse kaasamisel	ZINPLAVA koos suukaudse standardravimiga [†] protsent (n/m)	Platseebo koos suukaudse standardravimiga [†] protsent (n/m)	Erinevus (95% CI) [‡]
Vanus ≥ 65 aastat	15,4 (60/390)	31,4 (127/405)	-16,0 (-21,7; -10,2)
Viimase 6 kuu anamneesis vähemalt üks CDI episood	25,0 (54/216)	41,1 (90/219)	-16,1 (-24,7; -7,3)
Langenud immuunsus [§]	14,6 (26/178)	27,5 (42/153)	-12,8 (-21,7; -4,1)
Raskekujuline CDI [¶]	10,7 (13/122)	22,4 (28/125)	-11,7 (-21,1; -2,5)
Infitseeritud hüpervirulentse tüvega [#]	21,6 (22/102)	32,2 (37/115)	-10,6 (-22,1; 1,3)
Infitseeritud 027 ribotüübiga	23,6 (21/89)	34,0 (34/100)	-10,4 (-23,0; 2,6)

n = Patsientide arv, kes alarühmast vastasid tulemusnäitaja tingimusele
m = Alarühma kuuluvate patsientide arv
* Kõigi andmete analüüs = kõigi randomiseeritud patsientide alarühm, kust arvati välja järgmised patsiendid: (i) kes ei saanud uuringuravimi infusiooni; (ii) kelle kohalikus laboris teostatud rooja analüüs ei olnud toksigeense *C. difficile* suhtes positiivne; (iii) kes ei saanud protokollis defineeritud standardravi 1 päeva jooksul enne või pärast infusiooni toimumist
[†] Suukaudse standardravi antibakteriaalne aine (metronidasool või vankomütsiin või fidaksoomütsiin)
[‡] Põhineb stratifitseerimata Miettineni ja Nurminenini meetodil
[§] Põhineb haigusseisundil või saadud ravimitel, mis võivad põhjustada immunosupressiooni
[¶] Zar'i skoor ≥ 2
[#] Hüpervirulentsed tüved olid järgmised: ribotüüp 027, 078 või 244

Uuringutes olid eelnenud CDI episoodi kliinilise ravi tulemuslikkuse määrad ravirühmade vahel võrreldavad.

Lapsed

ZINPLAVAt hinnati ühes randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga mitmekeskeselises uuringus (MODIFY III) lastel vanuses 1 kuni < 18 aastat. Uuringusse kaasatud patsientidel oli diagnoositud CDI ja nad olid saanud standardravi (vankomütsiin, metronidasool või fidaksoomütsiin) algse CDI episoodi raviks. Selles uuringus randomiseeriti ja raviti 143 patsienti, neist 107 said ühekordse infusioonina ZINPLAVAt (10 mg/kg) ja 36 said platseeboinfusiooni. Kõigist neist randomiseeritud patsientidest 58% olid vanuses 1 kuni < 12 aastat, 52% olid mehed, 80% euroopiidest rassist ning 7% segunenud rassist. Enamikul (94%) patsientidest oli üks või mitu CDI retsidiivi riskitegurit. Kõige sagedamad riskitegurid olid immuunpuudulikkus (72,7%) ja ravi ühe või enama süsteemse antibakteriaalse ainega CDI-vastase ravi kestel algse episoodi ajal (62,6%).

Selle uuringu põhieesmärgiks oli hinnata bezlotoksumabi ohutust ja farmakokineetikat; teisene kirjeldav tulemusnäitaja oli efektiivsus. Farmakokineetika tulemusi vt lõigust 5.2. Pärast bezlotoksumabi või platseebo ühekordse infusiooni manustamist oli mITT populatsiooni patsientide protsent, kellel esines algne kliiniline ravivastus ja CDI retsidiiv 12 nädala jooksul ja kellel oli suur risk CDI retsidiivi tekkeks, vastavalt 12,1% (11/91) vs. 15,2% (5/33).

Immunogeensus

Uuringutes MODIFY I, MODIFY II ja MODIFY III hinnati ZINPLAVA immunogeensust elektrokemiluminesentsuuringu (ECL) abil.

Uuringutes MODIFY I ja MODIFY II ei leitud pärast ZINPLAVA-ravi ühelgi 710 hinnatavast patsiendist ravitekkeseid bezlotoksumabi-vastaseid antikehasid. Ehkki ZINPLAVA on ette nähtud manustamiseks ühekordse annusena, hinnati 29 tervel isikul bezlotoksumabi immunogeensust ka pärast ravimi teistkordset manustamist annuses 10 mg/kg, mis toimus 12 nädalat pärast esimese annuse manustamist. Ka pärast teise annuse manustamist ei leitud ühelgi patsiendil bezlotoksumabi-vastaseid antikehasid.

Pärast ravi ZINPLAVAGA uuringus MODIFY III oli bezlotoksumabi-vastaste antikehade analüüsitulemus positiivne 2 hinnataval patsiendil 100-st; kummalgi neist ei olnud neutraliseerivaid antikehasid.

Puuduvad andmed bezlotoksumabi korduva manustamise kohta CDI-ga patsientidele.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Bezlotoksumabi manustatakse i.v. tee kaudu ning seega on biosaadavus kohene ja täielik. Pärast ühekordset bezlotoksumabi i.v. annust 10 mg/kg olid geomeetriselised keskmised (%CV) AUC_(0-∞), C_{max} ja C₁₂ nädalat väärtused CDI-ga patsientidel vastavalt 53 000 mikrogrammi.h/ml (40,2%), 185 mikrogrammi/ml (20,7%) ja 3,23 mikrogrammi/ml (120,7%). Bezlotoksumabi kontsentratsioonid tervetel isikutel suurenesid ligikaudu annusega proportsionaalsel viisil annusevahemikus 0,3 kuni 20 mg/kg.

Jaotumine

Bezlotoksumabi ekstravaskulaarne jaotumine on piiratud. Bezlotoksumabi keskmine jaotusruumala oli 7,33 l (CV: 16%).

Biotransformatsioon

Bezlotoksumab kataboliseerub proteiinide degradatsiooniprotsesside teel; metabolism ei mõjuta selle kliirensit.

Eritumine

Bezlotoksumab eritub organismist peamiselt proteiinide degradatsiooni teel. Bezlotoksumabi keskmine kliirens oli 0,317 l ööpäevas (CV: 41%) ja terminaalne poolväärtusaeg (t_{1/2}) oli ligikaudu 19 päeva (28%).

Patsientide erirühmad

Populatsiooni farmakokineetika analüüsis hinnati mitmesuguste kaasmutujate mõju bezlotoksumabi farmakokineetikale. Bezlotoksumabi kliirens suurenes koos kehakaalu suurenemisega; tulemuseks olid kontsentratsioonide erinevused, mida saab vältida kehakaalupõhiste annuste manustamise teel.

Järgmistel teguritel ei olnud kliiniliselt olulist mõju bezlotoksumabi kontsentratsioonidele ning annuse muutmine ei ole vajalik: vanus (vahemikus 18 kuni 100 aastat), sugu, rass, etniline päritolu, neerukahjustus, maksakahjustus ja kaasnevate haigusseisundite esinemine.

Neerukahjustus

Neerukahjustuse mõju bezlotoksumabi farmakokineetikale hinnati kerge (eGFR 60 kuni < 90 ml/min/1,73 m²), mõõduka (eGFR 30 kuni < 60 ml/min/1,73 m²) ja raske (eGFR 15 kuni < 30 ml/min/1,73 m²) neerukahjustusega või lõppstaadiumis neeruhaigusega (eGFR < 15 ml/min/1,73 m²) patsientidel võrreldes normaalse neerufunktsiooniga patsientidega (eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m²). Neerukahjustusega ja tervetel patsientidel ei leitud kliiniliselt olulisi erinevusi bezlotoksumabi kontsentratsioonides.

Maksakahjustus

Maksakahjustuse mõju bezlotoksumabi farmakokineetikale hinnati maksakahjustusega patsientidel (defineeriti kui kahe või rohkema teguri olemasolu järgmistest: [1] albumiin ≤ 3,1 g/dl; [2] ALAT ≥ 2 x ULN; [3] üldbilirubiin ≥ 1,3 x ULN; või [4] kerge, mõõdukas või raske maksahaigus vastavalt Charlsoni kaasneva haiguse indeksile) võrrelduna normaalse maksafunktsiooniga patsientidega. Maksakahjustusega ja tervetel patsientidel ei leitud kliiniliselt olulisi erinevusi bezlotoksumabi kontsentratsioonides.

Eakad

Vanuse mõju bezlotoksumabi farmakokineetikale hinnati patsientidel vanuses 18 kuni 100 aastat. 65-aastaste ja vanemate patsientide võrdlemisel alla 65-aastaste patsientidega ei leitud kliiniliselt olulisi erinevusi bezlotoksumabi kontsentratsioonides.

Lapsed

Bezlotoksumabi farmakokineetikat 1-aastastel ja vanematel lastel (N = 91), kellele manustati ühekordse intravenoosse infusioonina 10 mg/kg bezlotoksumabi, kirjeldatakse tabelis 4. Lastel olid bezlotoksumabi kontsentratsioonid (AUC_{0-inf}) sarnased kontsentratsioonidega täiskasvanutel.

Tabel 4: kokkuvõte bezlotoksumabi farmakokineetikast lastel vanuserühmade järgi pärast 10 mg/kg bezlotoksumabi manustamist ühekordse intravenoosse infusioonina

	Vanuserühm			
	1 kuni < 4 aastat (N = 20)	4 kuni < 7 aastat (N = 13)	7 kuni < 12 aastat (N = 21)	12 kuni < 18 aastat (N = 37)
FK parameeter	Geomeetriline keskmine(%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 nädalat (µg/ml)	2,70 (83,2%) [‡]	1,46 (196,6%)	2,45 (88,7%) [‡]	3,85 (73,0%) [†]
Terminaalne poolväärtusaeg (päeva)	18,4 (32,0%)	17,6 (36,6%)	18,2 (35,3%)	21,7 (22,1%) [†]
Kliirens (l/ööpäevas)	0,070 (33,2%)	0,116 (44,2%)	0,171 (45,0%)	0,240 (33,7%) [†]
Jaotusruumala (l)	1,85 (39,1%)	2,95 (36,8%)	4,51 (27,7%)	7,50 (33,3%) [†]

[†]- N = 36; ühel isikul ei olnud mittetäieliku kontsentratsiooni-aja profiili tõttu võimalik FK näitajaid, välja arvatud C_{max}, kindlaks teha

[‡]- N = 19; C₁₂ nädalat ei määratud 1 või 2 isiku puhul

Tabel 5. Kokkuvõte bezlotoksumabi farmakokineetikast lastel kehakaalu järgi pärast 10 mg/kg bezlotoksumabi manustamist ühekordse intravenoosse infusioonina

	Kehakaalu rühm				
	< 15 kg (N = 14)	15 kuni < 20 kg (N = 13)	20 kuni < 30 kg (N = 17)	30 kuni < 40 kg (N = 13)	≥ 40 kg (N = 34)
FK parameeter	Geomeetriline keskmine (%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 nädalat (µg/ml)	2,32 (67,8%) [‡]	2,81 (92,9%)	1,84 (199,5%) [§]	2,49 (80,0%)	3,79 (82,6%) [†]
Terminaalne poolväärtusaeg (päeva)	17,3 (29,7%)	20,3 (26,2%)	17,7 (46,5%)	20,2 (23,4%)	20,9 (24,4%) [†]
Kliirens (l/ööpäevas)	0,063 (29,5%)	0,093 (32,0%)	0,146 (47,0%)	0,191 (23,8%)	0,250 (35,0%) [†]
Jaotusruumala (l)	1,57 (31,4%)	2,72 (33,3%)	3,72 (31,2%)	5,56 (21,8%)	7,51 (35,2%) [†]

[†] N = 33; ühel isikul ei olnud mittetäieliku kontsentratsiooni-aja profiili tõttu võimalik FK näitajaid, välja arvatud C_{max}, kindlaks teha

[‡] N = 13; C₁₂ nädalat ei määratud 1 isiku puhul

[§] N = 15; C₁₂ nädalat ei määratud 2 isiku puhul

Pärast bezlotoksumabi kehakaalul põhinevat annustamist lastele ei esine nähtavat seost bezlotoksumabi kontsentratsioonide ja kehakaalu vahel. Bezlotoksumabi populatsiooni farmakokineetika analüüsi põhjal ei mõjutanud järgmised tegurid bezlotoksumabi kontsentratsioone kliiniliselt olulisel määral: vanus, sugu, neerukahjustus ja rass.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Korduvtoksilisuse konventsionaalsed mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Genotoksilist ja kartsinogeenset potentsiaali ei ole hinnatud.

Bezlotoxumabiga ei ole läbi viidud reproduktsiooni- või arengutoksilisuse mittekliinilisi uuringuid loomadel. Korduvtoksilisuse uuringutes ei esinenud märkimisväärset mõju isaste ja emaste hiirte reproduktiivorganitele ning kudede ristreaktiivsuse uuringutes ei täheldatud seondumist reproduktiivkudedesse.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Sidrunhappe monohüdraat (E330)
Dietüleenetriamiinpenta-äädikhape
Polüsorbaat 80 (E443)
Naatriumkloriid
Naatriumsitraatdihüdraat (E331)
Süstevesi
Naatriumhüdrosiid (E524) (pH reguleerimiseks).

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal: 3 aastat.

Infusioonilahus: ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril 2 °C...8 °C või 16 tunni jooksul toatemperatuuril (kuni 25 °C). Need ajalised piirid hõlmavad ka infusiooni kestel infusioonilahuse säilitamisega i.v. kotis. Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja –tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2 °C...8 °C või 16 tundi toatemperatuuril (kuni 25 °C).

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda. Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

I tüüpi klaasist viaal, mis sisaldab 40 ml või 25 ml lahust, klorobutüülkummist korgiga ja eemaldatava kattega.

Igas karbis on üks viaal.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Lahjendatud lahuse valmistamine

- Valmistage lahjendatud lahus kohe pärast viaali(de) külmikust välja võtmist; viaali/viaale võib hoida ka toatemperatuuril, valguse eest kaitstult kuni 24 tundi enne lahjendatud lahuse valmistamist.
- Enne lahjendamist kontrollige viaali sisu värvuse muutuse ja võõrosakeste esinemise suhtes. ZINPLAVA on selge kuni mõõdukalt opalestseeruv, värvitu kuni kahvatukollane vedelik. Ärge kasutage viaali, kui lahuse värv on muutunud või see sisaldab nähtavaid osakesi.
- Viaali ei tohi raputada.
- Tõmmake vajalik kogus ravimit, mis oleneb patsiendi kehakaalust (kg), viaali(de)st süstlasse ja süstige i.v. kotti, mis sisaldab kas 0,9% naatriumkloriidi süstelahust või 5% dekstroosi süstelahust, et saada manustamiskõlblik lahus lõppkontsentratsiooniga vahemikus 1 kuni 10 mg/ml. Segage saadud lahust, pöörates kotti ettevaatlikult ümber.
- Visake ära viaal(id) koos kasutamata jäänud ravimiga.
- Külmkapis säilitatud i.v. kotil tuleb enne kasutamist lasta soojeneda toatemperatuurini.
- Pärast lahjendamist ei tohi lasta lahusel külmuda.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 18. jaanuar 2017
 Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 1. september 2021

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD

Biooloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

Lonza Biologics Inc.
101 International Drive
Portsmouth
New Hampshire
Ameerika Ühendriigid

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootjate nimi ja aadress

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

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ZINPLAVA 25 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat
bezlotoksumab

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 40 ml viaal sisaldab 1000 mg bezlotoksumabi.
Üks ml sisaldab 25 mg bezlotoksumabi.

3. ABIAINED

Abiained: sidrunhappe monohüdraat, dietüleentriamiinpenta-äädikhape, polüsorbaat 80, naatriumkloriid, naatriumtsitraatdihüdraat, süstevesi, naatriumhüdroksiid.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraat

1 viaal
1000 mg/40 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intravenoosne pärast lahjendamist
Üheannuseline viaal

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda. Hoida viaal väliskarbis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/16/1156/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VIAALI SILT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ZINPLAVA 25 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat
bezlotoksumab

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 1000 mg bezlotoksumabi.
Üks ml sisaldab 25 mg bezlotoksumabi.

3. ABIAINED

Abiained: sidrunhappe monohüdraat, dietüleentriamiinpenta-äädikhape, polüsorbaat 80, naatriumkloriid, naatriumtsitraatdihüdraat, süstevesi, naatriumhüdroksiid.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraat
1 viaal
1000 mg/40 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intravenoosne pärast lahjendamist
Üheannuseline viaal

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda. Hoida viaal väliskarbis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

MSD

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/16/1156/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ZINPLAVA 25 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat
bezlotoksumab

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 25 ml viaal sisaldab 625 mg bezlotoksumabi.
Üks ml sisaldab 25 mg bezlotoksumabi.

3. ABIAINED

Abiained: sidrunhappe monohüdraat, dietüleentriamiinpenta-äädikhape, polüsorbaat 80, naatriumkloriid, naatriumtsitraatdihüdraat, süstevesi, naatriumhüdroksiid.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraat

1 viaal

625 mg/25 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intravenoosne pärast lahjendamist
Üheannuseline viaal

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda. Hoida viaal väliskarbis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/16/1156/002

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VIAALI SILT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ZINPLAVA 25 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat
bezlotoxumab

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 625 mg bezlotoxumabi.
Üks ml sisaldab 25 mg bezlotoxumabi.

3. ABIAINED

Abiained: sidrunhappe monohüdraat, dietüleentriamiinpenta-äädikhape, polüsorbaat 80, naatriumkloriid, naatriumtsitraatdihüdraat, süstevesi, naatriumhüdroksiid.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraat
1 viaal
625 mg//25 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intravenoosne pärast lahjendamist
Üheannuseline viaal

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda. Hoida viaal väliskarbis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

MSD

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/16/1156/002

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

ZINPLAVA 25 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat bezlotoksumab

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arstiga.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on ZINPLAVA ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne ZINPLAVA manustamist
3. Kuidas ZINPLAVAt teile manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas ZINPLAVAt säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on ZINPLAVA ja milleks seda kasutatakse

ZINPLAVA sisaldab toimeainet bezlotoksumab.

ZINPLAVA on ravim, mida antakse koos antibiootikumiga, et ennetada *Clostridioides difficile* infektsiooni (CDI) kordumist täiskasvanutel ning 1-aastastel ja vanematel lastel, kellel on suur risk CDI kordumiseks.

Kuidas ZINPLAVA toimib

- Kui inimesel on CDI, siis võetakse infektsioonist vabanemiseks tavaliselt antibiootikume, kuid tihti võib CDI nädalate või kuude pärast korduda.
- CDI tekkimise eest vastutavad bakterid toodavad toksiini, mis põhjustab käärsoole põletikku ja kahjustusi koos kõhuvalu ja raskekujulise kõhulahtisusega. ZINPLAVA toimib sel viisil, et seondub toksiinidega ja blokeerib need, suutes sedasi ära hoida CDI sümptomite kordumise.

2. Mida on vaja teada enne ZINPLAVA manustamist

Enne ZINPLAVA manustamist pidage nõu oma arstiga.

ZINPLAVAt ei tohi teile manustada

- kui olete bezlotoksumabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

ZINPLAVA ei ole CDI ravim. ZINPLAVA ei mõjuta teie praegust CDI nakkust.

ZINPLAVAt manustatakse teile koos antibiootikumiga, mida te saate CDI raviks.

Lapsed

ZINPLAVAt ei tohi kasutada alla 1-aastastel lastel.

Muud ravimid ja ZINPLAVA

Teatage oma arstile, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Rasedus ja imetamine

- Kui te olete rase või kavatsete rasestuda, rääkige sellest oma arstile.
- Ei ole teada, kas ZINPLAVA kahjustab teie sündimata last teie raseduse ajal.
- Kui toidate last rinnaga või plaanite last rinnaga toita, siis pidage kõigepealt nõu oma arstiga.
- Ei ole teada, kas ZINPLAVA jõuab teie rinnapiima ja selle kaudu teie lapseni.
- Peate koos arstiga otsustama, kas kasutada ZINPLAVAt või mitte.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

ZINPLAVA ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

ZINPLAVA sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab kuni 182,8 mg naatriumi (söögisoola peamine koostisosa) ühes viaalis. See on võrdne 9,1%-ga naatriumi maksimaalsest soovitatud ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel.

3. Kuidas ZINPLAVAt teile manustatakse

- ZINPLAVAt manustatakse teile (tilk)infusioonina veeni.
- ZINPLAVAt manustatakse teile ühekordse annusena ligikaudu 1 tunni jooksul. Teie annus arvutatakse välja teie kehakaalu järgi.
- Te peate jätkama antibiootikumide võtmist CDI raviks nii, nagu arst on teile määranud.

Kui te unustate ZINPLAVA manustamiseks kohale minna

- Teatage kohe oma arstile või tervishoiutöötajale, et määrata uus kohtumisaeg.
- On väga tähtis, et teil ei jääks ravimi annus manustamata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arstiga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Kliinilistes uuringutes on teatatud järgmistest kõrvaltoimetest:

Sage (võivad esineda kuni 1 inimesel 10st)

- kõhulahtisus
- pearinglus
- iiveldus (süda paha)
- palavik
- peavalu
- kõrge vererõhk
- hingeldus
- väsimus

Kui märkate mõnda neist kõrvaltoimetest, teatage sellest oma arstile või tervishoiutöötajale.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi** (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas ZINPLAVAt säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja viaali sildil pärast EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Hoida viaal väliskarbis, valguse eest kaitstult.

Lahjendatud ZINPLAVA lahust tohib säilitada kas toatemperatuuril kuni 16 tundi või külmkapis temperatuuril 2 °C kuni 8 °C kuni 24 tundi. Külmkapis säilitatud i.v. kotil tuleb enne kasutamist lasta soojeneda toatemperatuurini.

Ärge säilitage infusioonilahuse allesjäänud osa korduvaks kasutamiseks. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida ZINPLAVA sisaldab

- Toimeaine on bezlotoksumab. Üks ml kontsentraati sisaldab 25 mg bezlotoksumabi. Üks 40 ml viaal sisaldab 1000 mg bezlotoksumabi. Üks 25 ml viaal sisaldab 625 mg bezlotoksumabi.
- Teised koostisosad on sidrunhappe monohüdraat (E330), dietüleentriamiinpenta-äädikhape, polüsorbaat 80 (E443), naatriumkloriid, naatriumtsitraatdihüdraat (E331), süstevesi ja naatriumhüdroksiid (E524) (pH reguleerimiseks).

Kuidas ZINPLAVA välja näeb ja pakendi sisu

Infusioonilahuse kontsentraat on selge kuni mõõdukalt veiklev, värvitu kuni kahvatukollane vedelik. Ravim on saadaval karpides, mis sisaldavad ühte klaasviaali.

Müügiloo hoidja

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

Tootja

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

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

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

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

Infoleht on viimati uuendatud {kuu AAAA}.**Muud teabeallikad**Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.**Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:**Lahjendatud lahuse valmistamine

- Valmistage lahjendatud lahus kohe pärast viaali(de) külmikust välja võtmist; viaali/viaale võib hoida ka toatemperatuuril, valguse eest kaitstult kuni 24 tundi enne lahjendatud lahuse valmistamist.
- Enne lahjendamist kontrollige viaali sisu värvuse muutuse ja võõrosakeste esinemise suhtes. ZINPLAVA on selge kuni mõõdukalt opalestseeruv, värvitu kuni kahvatukollane vedelik. Ärge kasutage viaali, kui lahuse värv on muutunud või see sisaldab nähtavaid osakesi.
- Viaali ei tohi raputada.
- Tõmmake vajalik kogus ravimit, mis on patsiendi kehakaalust (kg), viaali(de)st süstlasse ja süstige i.v. kotti, mis sisaldab kas 0,9% naatriumkloriidi süstelahust või 5% dekstroosi süstelahust, et saada manustamiskõlblik lahus lõppkontsentratsiooniga vahemikus 1 kuni 10 mg/ml. Segage saadud lahust, pöörates kotti ettevaatlikult ümber.
- Visake ära viaal(id) koos kasutamata jäänud ravimiga.
- Külmkapis säilitatud i.v. kotil tuleb enne kasutamist lasta soojeneda toatemperatuurini.
- Pärast lahjendamist ei tohi lasta lahusel külmuda.

Manustamisviis

- Lahjendatud lahus manustatakse intravenoosselt 60 minuti jooksul läbi steriilse mittepürogeense madala valgusiduvusega (0,2 mikronit kuni 5 mikronit) integreeritud või lisatud filtri. ZINPLAVAt ei tohi manustada intravenoosse süste ega boolusena.
- Lahjendatud lahust saab infundeerida tsentraalse tee või perifeerse kanüüli kaudu.
- ZINPLAVAt ei tohi manustada samaaegselt teiste ravimitega sama infusioonitee kaudu.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.