

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ZINPLAVA 25 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml konsentraattia sisältää 25 mg betslotoksumabia.

Yksi 40 ml:n injektiopullo sisältää 1 000 mg betslotoksumabia.

Yksi 25 ml:n injektiopullo sisältää 625 mg betslotoksumabia.

Betslotoksumabi on ihmisen monoklonaalinen vasta-aine, joka on tuotettu yhdistelmä-DNA-tekniikalla kiinanhamsterin munasarjasoluissa. Se sitoutuu *C. difficile* -bakteerin B-toksiiniin.

### Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi ml konsentraattia sisältää 0,2 mmol eli 4,57 mg natriumia.

Tämä vastaa 182,8 mg natriumia per injektiopullo (kun kyseessä on 40 ml:n injektiopullo) tai 114,3 mg natriumia per injektiopullo (kun kyseessä on 25 ml:n injektiopullo).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

Kirkas tai jonkin verran opalisoiva, väritön tai vaaleankeltainen neste.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

ZINPLAVA on tarkoitettu *Clostridioides difficile* -infektion (CDI) uusiutumisen ehkäisyyn aikuisille ja vähintään 1-vuotiaille pediatriisille potilaille, joilla *C. difficile* -infektion uusiutumisriski on suuri (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 5.1).

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

ZINPLAVA annetaan *Clostridioides difficile* -infektion bakteerilääkehoidon aikana (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

*Aikuiset ja vähintään 1-vuotiaat pediatriiset potilaat*

ZINPLAVA-annos on 10 mg/kg ja se annetaan kertainfuusiona laskimoon (ks. alla ja kohta 6.6).

Kokemukset ZINPLAVA-valmisteesta potilaiden hoidossa rajoittuvat yhteen *Clostridioides difficile* -episodiin ja yhteen antokertaan (ks. kohta 4.4).

#### Erityisryhmät

*Iäkkäät potilaat*

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen  $\geq 65$ -vuotiaita potilaita hoidettaessa (ks. kohta 5.2).

*Munuaisten vajaatoiminta*

Munuaisten vajaatoiminta ei vaadi annoksen muuttamista (ks. kohta 5.2).

### *Maksan vajaatoiminta*

Maksan vajaatoiminta ei vaadi annoksen muuttamista (ks. kohta 5.2).

### *Pediatriset potilaat*

Ei ole asianmukaista käyttää betslotoksumabia alle 1 vuoden ikäisille lapsille *Clostridioides difficile* -infektion ehkäisyyn.

### Antotapa

- Laimennettu infuusioliuos annetaan 60 minuutin infuusiona laskimoon käyttäen steriiliä, pyrogeenitonta, heikosti proteiinia sitovaa 0,2–5 µm:n kiinteää (in-line) tai irrallista (add-on) suodatinta. ZINPLAVA-valmistetta ei saa antaa nopeana injektiona eikä boluksena laskimoon.
- Laimennettu liuos voidaan antaa infuusiona keskuslaskimokatetrin tai perifeerisen katetrin kautta.
- ZINPLAVA-valmistetta ei saa antaa samanaikaisesti muiden lääkevalmisteiden kanssa saman infuusioletkun kautta.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

## **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

## **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

### Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyuden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

ZINPLAVA-valmistetta ei ole tarkoitettu *C. difficile* -infektion hoitoon eikä se tehoa tämänhetkiseen *C. difficile* -episodiin. ZINPLAVA annetaan *Clostridioides difficile* -infektion bakteerilääkehoidon aikana. Ei ole olemassa tietoja ZINPLAVA-valmisteen tehosta, jos se annetaan *C. difficile* -infektion bakteerilääkehoidon ensimmäisten 10–14 vuorokauden jälkeen.

ZINPLAVA-valmistetta ei saa antaa nopeana injektiona eikä boluksena laskimoon.

Toistuvista ZINPLAVA-annoksista ei ole kokemusta *Clostridioides difficile* -infektion hoidossa. Kliinisissä tutkimuksissa *C. difficile* -infektiota sairastaville potilaille annettiin vain yksi annos ZINPLAVA-valmistetta (ks. kohta 5.1).

### Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää enintään 182,8 mg natriumia per injektio-pullo, joka vastaa 9,1 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Varsinaisia yhteisvaikutustutkimuksia muiden lääkevalmisteiden kanssa ei tehty. Terapeuttisilla monoklonaalisilla vasta-aineilla ei ole yleensä merkittäviä yhteisvaikutuksia muiden lääkeaineiden kanssa, sillä ne eivät vaikuta suoraan sytokromi P450 -entsyymeihin eivätkä ole maksan eivätkä munuaisten kuljettajaproteiinien substraatteja.

Betslotoksumabin kautta välittyvät lääkeaineiden yhteisvaikutukset ovat epätodennäköisiä, koska betslotoksumabin vaikutus kohdistuu eksogeeniseen toksiiniin.

Tavanomaisen hoitokäytännön mukaista *C. difficile* -infektion bakteerilääkehoitoa annettiin suun kautta samanaikaisesti ZINPLAVA-valmisteen kanssa.

## 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

### Raskaus

On vain vähän tietoja betslotoksumabin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa ei ole havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). ZINPLAVA-valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei raskaana olevan potilaan kliininen tilanne edellytä hoitoa betslotoksumabilla.

### Imetys

Ei tiedetä, erittykö betslotoksumabi ihmisen rintamaitoon. Koska monoklonaaliset vasta-aineet saattavat erittyä ihmisen rintamaitoon, on päätettävä lopetetaanko rintaruokinta vai luovutaanko ZINPLAVA-hoidosta ottaen huomioon ZINPLAVA-hoidon tärkeys äidille.

### Hedelmällisyys

Betslotoksumabin mahdollisista vaikutuksista hedelmällisyyteen ei ole kliinistä tutkimustietoa. Hedelmällisyystutkimuksia ei ole tehty eläimillä. Kudosten ristiinreagoititutkimuksissa betslotoksumabi ei sitoutunut lisääntymiskudoksiin, eikä hiirillä tehdyissä toistuvien annosten toksisuustutkimuksissa havaittu uros- eikä naarashiirten lisääntymiselimiin kohdistuvia vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Betslotoksumabilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn eikä koneidenkäyttökykyyn.

## 4.8 Haittavaikutukset

### Tiivistelmä turvallisuustiedoista

ZINPLAVA-valmisteen turvallisuusprofiilia arvioitiin faasi III:n kliinisessä tutkimuksessa aikuisilla. Yleisimmät haittavaikutukset ZINPLAVA-hoidon jälkeen (raportoitiin  $\geq 4$  prosentilla potilaista 4 ensimmäisen viikon aikana infuusion jälkeen) olivat pahoinvointi, ripuli, kuume ja päänsärky. Näitä haittavaikutuksia raportoitiin yhtä yleisesti lumevalmistetta saaneilla ja ZINPLAVA-hoitoa saaneilla potilailla.

### Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 1 on lueteltu elinjärjestelmäluokittain haittavaikutukset, joita raportoitiin ZINPLAVA-hoitoa saaneilla potilailla 4 viikon aikana infuusion jälkeen. Haittavaikutusten esiintymistiheys on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Kussakin yleisyysluokassa haittavaikutukset on esitetty niiden yleisyyden mukaan alenevassa järjestyksessä.

**Taulukko 1: ZINPLAVA-hoidon haittavaikutukset**

Elinjärjestelmä (MedDRA)	Yleisyys	Haittavaikutus (-vaikutukset)
Hermosto	Yleinen	Päänsärky
Ruoansulatuselimistö	Yleinen	Pahoinvointi, ripuli
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen	Kuume
Vammat ja myrkytykset	Yleinen	Infuusioon liittyvät reaktiot†

† Ks. jäljempänä kohta Tärkeimpien haittavaikutusten kuvaus.

### Tärkeimpien haittavaikutusten kuvaus

#### *Vakavat haittavaikutukset*

Kliinisissä tutkimuksissa vakavia haittavaikutuksia, jotka ilmaantuivat 12 viikon kuluessa infuusiosta, raportoitiin 29 prosentilla ZINPLAVA-hoitoa ja 33 prosentilla lumevalmistetta saaneista potilaista.

#### *Infuusioon liittyvät reaktiot*

Yhteensä 10 prosentilla ZINPLAVA-ryhmän potilaista ja 8 prosentilla lumeryhmän potilaista oli yksi tai useampia spesifisiä infuusioon liittyviä haittavaikutuksia infuusion antopäivänä tai sitä seuraavana päivänä. Spesifisiä infuusioon liittyviä haittavaikutuksia, joita raportoitiin  $\geq 0,5$  prosentilla ZINPLAVA-hoitoa saaneista potilaista ja yleisemmin kuin lumeryhmässä, olivat pahoinvointi (3 %), väsymys (1 %), kuume (1 %), heitehuimaus (1 %), päänsärky (2 %), hengenahdistus (1 %) ja hypertensio (1 %). Suurimmalla osalla potilaista, jotka raportoivat spesifisestä infuusioon liittyvästä haittavaikutuksesta, reaktio oli voimakkaimmillaan lievä (78 %) tai kohtalainen (20 %), ja useimmat reaktiot korjautuivat 24 tunnin kuluessa ilmaantumisestaan.

#### *Immuunivälitteiset haittavaikutukset*

Faasi I:n kliinisessä tutkimuksessa terveille tutkittaville annettiin kaksi peräkkäistä 10 mg/kg betslotoksumabiannosta 12 viikon välein. Haittavaikutukset eivät poikenneet merkittävästi toisistaan ensimmäisen ja toisen annoksen jälkeen, ja ne ovat samanlaisia kuin haittavaikutukset kahdessa faasi III:n tutkimuksessa (MODIFY I ja MODIFY II; ks. kohta 5.1), joissa kaikki potilaat saivat kerta-annoksen.

### Pediatriset potilaat

ZINPLAVA-valmisteen turvallisuutta arvioitiin yhdessä faasin 3 kliinisessä tutkimuksessa (MODIFY III), jossa 107 iältään 1 – < 18-vuotiasta pediatria potilasta (4 iältään 1 – < 2-vuotiasta, 33 iältään 2 – < 6-vuotiasta, 26 iältään 6 – < 12-vuotiasta ja 44 iältään 12 – < 18-vuotiasta potilasta) sai kerta-annoksena 10 mg/kg ZINPLAVA-valmistetta. Pediatrisilla potilailla havaittu turvallisuusprofiili vastasi aikuisilla havaittua turvallisuusprofiilia.

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## **4.9 Yliannostus**

ZINPLAVA-valmisteen yliannostuksesta ei ole kliinisiä kokemuksia. Kliinisissä tutkimuksissa terveille tutkittaville annettiin enintään 20 mg/kg, mikä siedettiin yleensä hyvin. Yliannostustapauksissa potilaan tilaa on seurattava tarkoin haittavaikutuksiin viittaavien muutosten tai oireiden havaitsemiseksi, ja oireenmukainen hoito on aloitettava tarvittaessa.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemisesti vaikuttavat infektiolääkkeet, antibakteeriset monoklonaaliset vasta-aineet. ATC-koodi: J06BC03

#### Vaikutusmekanismi

Betslotoksumabi on ihmisen monoklonaalinen toksiinivasta-aine, joka sitoutuu korkealla affiniteetilla *C. difficile* -bakteerin B-toksiiniin ja neutraloi sen vaikutuksen. Betslotoksumabi estää *C. difficile* -infektion uusiutumisen aiheuttamalla passiivisen immunitetin jo elimistössä olevien tai elimistöön tulevien *C. difficile* -itiöiden liikakasvun tuottamia toksiineja vastaan.

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

##### *Mikrobiologia*

##### *Teho in vitro ja in vivo*

B-toksiinin epitooppi, johon betslotoksumabi sitoutuu, on konservoitunut, joskaan ei identtinen, kaikissa tunnetuissa toksiinisekvensseissä.

#### Kliiniset tutkimukset

ZINPLAVA-valmisteen (betslotoksumabin) tehoa tutkittiin kahdessa faasi III:n satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa monikeskus-lumevertailututkimuksessa (MODIFY I ja MODIFY II), joissa 810 potilasta satunnaistettiin betslotoksumabia ja 803 potilasta lumevalmistetta saavaan ryhmään. Tutkimuksissa loppuun asti mukana olleita ja koko analyysijoukkoon kuuluvia potilaita oli ZINPLAVA-ryhmässä 781 ja lumeryhmässä 773. Kaikki potilaat saivat samanaikaisesti tavanomaisen hoitokäytännön mukaista *C. difficile* -infektion bakteerilääkehoitoa. Satunnaistaminen ositettiin lähtötilanteen bakteerilääkehoidon ja sairaalahoidon (ei sairaalahoidossa tai sairaalahoidossa) mukaan. Aikuisilla potilailla oli vahvistettu *C. difficile* -infektion diagnoosi, jonka kriteerit olivat ripuli (löysiä ulosteita [Bristolin asteikolla ulostetyyppi 5–7] vähintään 3 kertaa enintään 24 tunnin jakson aikana) ja toksiinia tuottava *C. difficile* ulostenäytteessä, joka oli otettu enintään 7 vuorokautta ennen tutkimukseen ottamista.

Potilaat saivat *C. difficile* -infektioon bakteerilääkehoitoa (metronidatsolia, vankomysiiniä tai fidaksomisiiniä, tutkijan valinnan mukaan) suun kautta 10–14 vuorokauden hoitojaksona. Potilaat, jotka saivat vankomysiiniä tai fidaksomisiiniä suun kautta, olivat voineet saada myös metronidatsolia laskimoon.

ZINPLAVA- tai lumevalmistetta annettiin kertainfuusiona ennen bakteerilääkehoidon päättymistä, ja potilaiden tilaa seurattiin 12 viikon ajan infuusion jälkeen. ZINPLAVA- tai lumevalmistefuusio annettiin aikaisintaan ennen bakteerilääkehoidon alkamista ja viimeistään bakteerilääkehoidon 14. päivänä, keskimäärin 3. päivänä (mediaani).

ZINPLAVA-hoitoa saaneiden 781 potilaan ja lumevalmistetta saaneiden 773 potilaan ominaisuudet olivat lähtötilanteessa pääosin samanlaiset kaikissa hoitoryhmissä. Potilaiden mediaani-ikä oli 65 vuotta, 85 % potilaista oli valkoihoisia, 57 % oli naisia ja 68 % oli sairaalahoidossa. Yhtä suuri osa potilaista sai metronidatsolia suun kautta (48 %) tai vankomysiiniä suun kautta (48 %), ja vain 4 % sai *C. difficile* -infektioon fidaksomisiiniä bakteerilääkehoitona.

Taulukossa 2 on kuvattu *C. difficile* -infektion uusiutumisaste.

**Taulukko 2: *C. difficile* -infektion uusiutuminen 12 viikon aikana infuusion jälkeen (MODIFY I ja MODIFY II, koko analyysijoukko\*)**

ZINPLAVA + tavanomainen antibiootti <sup>†</sup> Prosenttia (n/N)	Lume + tavanomainen antibiootti <sup>†</sup> Prosenttia (n/N)	Korjattu ero (95 % CI) <sup>‡</sup>	p-arvo
16,5 (129/781)	26,6 (206/773)	-10,0 (-14,0; -6,0)	< 0,0001

n = Päätetapahtuman kriteerit täyttäneiden potilaiden lukumäärä analyysijoukossa  
N = Analyysijoukkoon kuuluneiden potilaiden lukumäärä  
\* Koko analyysijoukko = kaikkien satunnaistettujen potilaiden alaryhmä, seuraavia lukuun ottamatta: i) ei saanut tutkimuslääkeinfuusiota, ii) paikallisessa ulostetestissä ei todettu toksinia tuottavaa *C. difficile* -bakteeria, iii) ei saanut tutkimussuunnitelmassa määriteltyä tavanomaisen hoitokäytännön mukaista hoitoa 1 vuorokauden aikaikkunan sisällä infuusiosta, iv) ei noudatettu hyvää kliinistä tutkimustapaa (GCP)  
<sup>†</sup> Tavanomaisen hoitokäytännön mukainen bakteerilääke (metronidatsoli tai vankomysiini tai fidaksomisiini)  
<sup>‡</sup> Yksisuuntainen p-arvo perustuu Mietsen ja Nurmisen menetelmään, joka ositettiin tutkimussuunnitelman (MODIFY I ja MODIFY II), tavanomaisen hoitokäytännön mukaisen bakteerilääkkeen (metronidatsoli tai vankomysiini tai fidaksomisiini) ja sairaalahoiton (sairaalahoitossa tai avohoidossa) mukaan.

Taulukossa 3 on kuvattu kahden faasi III:n tutkimuksen prospektiivisesti suunnitellun yhdistetyn analyysin tulokset *C. difficile* -infektion uusiutumisteesta etukäteen määritellyissä alaryhmissä, joissa potilailla oli suuri *C. difficile* -infektion uusiutumisriski. Potilaista 51 % oli  $\geq 65$ -vuotiaita, 29 % oli  $\geq 75$ -vuotiaita ja 39 % sai yhtä tai useampaa systeemistä bakteerilääkehoitoa 12 viikon seurantajakson aikana. Kaikista potilaista 28 prosentilla oli ollut yksi tai useampia *C. difficile* -infektioepisodeja nyt hoidettavaa episodina edeltäneiden kuuden kuukauden aikana (18 %:lla potilaista oli yksi, 7 %:lla oli kaksi ja muutamilla potilailla oli kolme tai useampia aikaisempia episodeja). Potilaista 21 prosentilla oli immuunivajavuustila ja 16 prosentilla oli kliinisesti vaikea-asteinen *C. difficile* -infektio. Niistä potilaista (976/1554, 62 %), joilla todettiin lähtötilanteessa *C. difficile* ulosteviljelyssä, 22 prosentilta (217/976) eristettiin hypervirulentti kanta (ribotyypin 027, 078 tai 244), ja näistä suurin osa (87 %, 189 kanta 217:stä) oli ribotyypin 027 kantoja).

Näillä potilailla oli riskitekijöitä, joihin liittyy ensisijaisesti mutta ei yksinomaan suurentunut *C. difficile* -infektion uusiutumisriski. Tehoa mittaavat tulokset eivät viitanneet siihen, että ZINPLAVA-hoidosta olisi hyötyä potilaille, joilla ei ole *C. difficile* -infektion tunnettuja riskitekijöitä.

**Taulukko 3: *C. difficile* -infektion uusiutumisasiaste riskitekijöiden alaryhmien mukaan (MODIFY I ja MODIFY II, koko analyysijoukko\*)**

Ominaisuudet tutkimukseen otettaessa	ZINPLAVA + tavanomainen antibiootti <sup>†</sup> Prosenttia (n/m)	Lume + tavanomainen antibiootti <sup>†</sup> Prosenttia (n/m)	Ero (95 % CI) <sup>‡</sup>
Ikä ≥ 65 vuotta	15,4 (60/390)	31,4 (127/405)	-16,0 (-21,7; -10,2)
Vähintään yksi <i>C. difficile</i> -infektioepisodi 6 edellisen kuukauden aikana	25,0 (54/216)	41,1 (90/219)	-16,1 (-24,7; -7,3)
Immuunivajavuus <sup>§</sup>	14,6 (26/178)	27,5 (42/153)	-12,8 (-21,7; -4,1)
Vaikea <i>C. difficile</i> -infektio	10,7 (13/122)	22,4 (28/125)	-11,7 (-21,1; -2,5)
Infektion aiheuttajana hypervirulentti kanta <sup>#</sup>	21,6 (22/102)	32,2 (37/115)	-10,6 (-22,1; 1,3)
Infektion aiheuttajana ribotyypin 027	23,6 (21/89)	34,0 (34/100)	-10,4 (-23,0; 2,6)

n = Päätetapahtuman kriteerit täyttävien potilaiden lukumäärä alaryhmässä  
m = Potilaiden lukumäärä alaryhmässä  
\* Koko analyysijoukko = kaikkien satunnaistettujen potilaiden alaryhmä, seuraavia lukuun ottamatta: i) ei saanut tutkimuslääkeinfuusiota, ii) paikallisessa ulostetestissä ei todettu toksiniin tuottavaa *C. difficile* -bakteeria, iii) ei saanut tutkimussuunnitelmassa määriteltyä tavanomaisen hoitokäytännön mukaista hoitoa 1 vuorokauden aikaikkunan sisällä infuusiosta  
<sup>†</sup> Tavanomaisen hoitokäytännön mukainen bakteerilääke (metronidatsoli tai vankomysiini tai fidaksomisiini)  
<sup>‡</sup> Perustuu Miettisen ja Nurmisen menetelmään ilman ositusta  
<sup>§</sup> Perustuu sairauksiin tai lääkityksiin, jotka voivat heikentää immuunivastetta  
<sup>¶</sup> Zar-pistearvo ≥ 2  
<sup>#</sup> Hypervirulentteja kantoja olivat: ribotyypit 027, 078 tai 244

Tutkimuksissa senhetkisen *C. difficile* -episodin kliiniset paranemisluvut olivat samantasoiset molemmissa hoitohaaroissa.

### Pediatriiset potilaat

ZINPLAVA-valmistetta tutkittiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa (MODIFY III) 1 – < 18-vuotiailla pediatriisilla potilailla. Tutkimukseen mukaan otetuilla potilailla oli diagnosoitu *C. difficile* -infektio, ja he saivat tavanomaista hoitoa (vankomysiinia, metronidatsolia tai fidaksomisiinia) lähtötilanteen *C. difficile* -infektioepiisodiin. Tässä tutkimuksessa satunnaistettiin ja hoidettiin 143 potilasta, joista 107 sai yhden ZINPLAVA-infuusion (10 mg/kg) ja 36 sai lumevalmisteinfuusion. Näistä satunnaistetuista potilaista 58 % oli 1 – < 12-vuotiaita, 52 % oli poikia, 80 % oli valkoihoisia ja 7 %:lla oli monietninen tausta. Suurimmalla osalla (94 %:lla) potilaista oli vähintään yksi *C. difficile* -infektion uusiutumisen riskitekijä. Yleisimpiä riskitekijöitä olivat immuunivajavuus (72,7 %) ja se, että lähtötilanteen *C. difficile* -infektioepiisodiin oli annettu vähintään yhtä systeemistä bakteerilääkehoitoa (62,6 %).

Tämän tutkimuksen ensisijaisia tavoitteita olivat betslotoksumabin turvallisuuden ja farmakokinetiikan arviointi; teho oli toissijainen kuvaileva päätetapahtuma. Farmakokinetiikkaan liittyvät tulokset, ks. kohta 5.2. Kun betslotoksumabia tai lumelääkettä oli annettu kertainfuusiona, niistä potilaista, jotka kuuluivat muokattuun hoitoaiepopulaatioon (MITT-populaatioon) ja saavuttivat aluksi kliinisen vasteen, *C. difficile* -infektio uusiutui 12 viikon kuluessa ja *C. difficile* -infektion uusiutumisen riski oli suuri 12,1 %:lla betslotoksumabia saaneista (11/91) vs. 15,2 %:lla lumelääkettä saaneista (5/33).

### Immunogeenisuus

ZINPLAVA-valmisteen immunogeenisuutta arvioitiin MODIFY I-, MODIFY II- ja MODIFY III -tutkimuksissa elektrokemiluminesenssimenetelmää (ECL) käyttäen.

Hoidon aikana ilmaantuneita betslotoksumabin vasta-aineita ei todettu yhdelläkään arvioitavissa olleista 710 potilaasta, jotka olivat saaneet ZINPLAVA-hoitoa MODIFY I- tai



MODIFY II -tutkimuksessa. Vaikka ZINPLAVA on tarkoitettu annettavaksi kerta-annoksena, betslotoksumabin immunogeenisuutta arvioitiin 29 terveellä tutkittavalla, joille annettiin toinen 10 mg/kg annos 12 viikon kuluttua ensimmäisestä annoksesta. Betslotoksumabin vasta-aineita ei todettu toisen annoksen jälkeen.

MODIFY III -tutkimuksessa annetun ZINPLAVA-hoidon jälkeen kahdella 100:sta arvioitavissa olleesta pediatriasta potilaasta todettiin betslotoksumabin vasta-aineita; kummallakaan ei ollut neutraloivia vasta-aineita.

Ei ole olemassa tietoja toistuvien betslotoksumabiannosten käytöstä *C. difficile* -infektion hoidossa.

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Imeytyminen

Betslotoksumabi annetaan laskimoon, joten sen hyötyosuus on täydellinen ja saavutetaan heti. Kun betslotoksumabia annettiin 10 mg/kg kerta-annoksena laskimoon, AUC<sub>(0-∞)</sub>-arvon geometrinen keskiarvo (variaatiokerroin, %) oli 53 000 mikrog.h/ml (40,2 %), C<sub>max</sub>-arvon geometrinen keskiarvo oli 185 mikrog/ml (20,7 %) ja C<sub>12 viikkoa</sub>-arvon geometrinen keskiarvo oli 3,23 mikrog/ml (120,7 %) *C. difficile* -infektiota sairastavilla potilailla. Betslotoksumabialtistus suureni terveillä tutkittavilla suunnilleen suoraan suhteessa annokseen annosalueella 0,3–20 mg/kg.

### Jakautuminen

Betslotoksumabi jakautuu ekstravaskulaaritilaan vain vähäisessä määrin. Betslotoksumabin jakautumistilavuuden keskiarvo oli 7,33 litraa (variaatiokerroin (CV): 16 %).

### Biotransformaatio

Betslotoksumabi kataboloituu proteiinin pilkkoutumisprosesseissa. Metabolia ei vaikuta sen puhdistumaan.

### Eliminaatio

Betslotoksumabi poistuu elimistöstä ensisijassa proteiinin pilkkoutumisen välityksellä. Betslotoksumabin puhdistuman keskiarvo oli 0,317 litraa/vrk (CV: 41 %) ja terminaalinen puoliintumisaika (t<sub>1/2</sub>) oli noin 19 vuorokautta (28 %).

### Erityisryhmät

Populaatiofarmakokineettisessä analyysissä arvioitiin eri kovariaattien vaikutuksia betslotoksumabin farmakokinetiikkaan. Betslotoksumabin puhdistuma suureni potilaan painon noustessa. Tästä johtuvat erot lääkeainealtistuksessa korjautuvat riittävästi painonmukaisella annostuksella.

Seuraavilla tekijöillä ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta betslotoksumabialtistukseen eikä annoksen muuttaminen ole tarpeen: ikä (ikäjakauma 18–100 vuotta), sukupuoli, rotu, etninen tausta, munuaisten vajaatoiminta, maksan vajaatoiminta ja muut samanaikaiset sairaudet.

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Munuaisten vajaatoiminnan vaikutusta betslotoksumabin farmakokinetiikkaan arvioitiin potilailla, joilla oli lievä (eGFR 60 – < 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), kohtalainen (eGFR 30 – < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) tai vaikea (eGFR 15 – < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) munuaisten vajaatoiminta tai loppuvaiheen munuaistauti (eGFR < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), verrattuna potilaisiin, joiden munuaisten toiminta oli normaali (eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Betslotoksumabialtistuksessa ei havaittu kliinisesti merkittäviä eroja munuaisten vajaatoimintaa sairastavien ja niiden potilaiden välillä, joiden munuaistoiminta oli normaali.

### Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoiminnan vaikutusta betslotoksumabin farmakokinetiikkaan arvioitiin potilailla, joilla oli maksan vajaatoiminta (jonka kriteerinä oli vähintään kaksi seuraavista: [1] albumiini  $\leq 3,1$  g/dl ( $\leq 31$  g/l), [2] ALAT  $\geq 2$  x normaalialueen yläraja (ULN), [3] kokonaisbilirubiini  $\geq 1,3$  x ULN tai [4] lievä, kohtalainen tai vaikea maksasairaus Charlsonin liitännäissairausindeksin perusteella), verrattuna potilaisiin, joiden maksan toiminta oli normaali. Betslotoksumabialtistuksessa ei havaittu kliinisesti merkittäviä eroja maksan vajaatoimintaa sairastavien ja niiden potilaiden välillä, joiden maksan toiminta oli normaali.

### Iäkkäät potilaat

Iän vaikutusta betslotoksumabin farmakokinetiikkaan arvioitiin 18–100-vuotiailla potilailla. Betslotoksumabialtistuksessa ei havaittu kliinisesti merkittäviä eroja 65 vuotta täyttäneiden iäkkäiden potilaiden ja alle 65-vuotiaiden potilaiden välillä.

### Pediatriset potilaat

Taulukossa 4 on esitetty betslotoksumabin farmakokinetiikka vähintään 1-vuotiailla pediatriisilla potilailla (N = 91), joille annettiin 10 mg/kg betslotoksumabia kertainfuusiona laskimoon. Betslotoksumabialtistus ( $AUC_{0-inf}$ ) oli pediatriisilla potilailla samankaltainen kuin aikuisilla.

**Taulukko 4: Yhteenveto betslotoksumabin farmakokinetiikasta kertainfuusiona annetun 10 mg/kg betslotoksumabiannoksen jälkeen pediatriisilla potilailla eri ikäryhmissä**

	Ikäryhmä			
	1 – < 4 vuotta (N = 20)	4 – < 7 vuotta (N = 13)	7 – < 12 vuotta (N = 21)	12 – < 18 vuotta (N = 37)
Farmakokineettinen parametri	Geometrinen keskiarvo (variaatiokerroin, %)			
$C_{max}$ (mikrog/ml)	112 (37,4 %)	136 (32,2 %)	143 (24,0 %)	155 (28,2 %)
$AUC_{inf}$ (mikrog*h/ml)	44 500 (33,4 %)	40 400 (33,7 %)	43 600 (38,5 %)	56 100 (30,7 %) <sup>†</sup>
$C_{12}$ viikkoa (mikrog/ml)	2,70 (83,2 %) <sup>‡</sup>	1,46 (196,6 %)	2,45 (88,7 %) <sup>‡</sup>	3,85 (73,0 %) <sup>†</sup>
Terminaalinen puoliintumisaika (vrk)	18,4 (32,0 %)	17,6 (36,6 %)	18,2 (35,3 %)	21,7 (22,1 %) <sup>†</sup>
Puhdistuma (l/vrk)	0,070 (33,2 %)	0,116 (44,2 %)	0,171 (45,0 %)	0,240 (33,7 %) <sup>†</sup>
Jakautumistilavuus (l)	1,85 (39,1 %)	2,95 (36,8 %)	4,51 (27,7 %)	7,50 (33,3 %) <sup>†</sup>

<sup>†</sup> N = 36; yhden potilaan kohdalla ei pystytty määrittämään muita farmakokineettisiä parametreja kuin  $C_{max}$ , koska pitoisuus-aikaprofiili oli epätäydellinen

<sup>‡</sup> N = 19;  $C_{12}$  viikkoa-arvoa ei määritetty 1 tai 2 potilaan kohdalla

**Taulukko 5: Yhteenveto betslotoksumabin farmakokinetiikasta kertainfuusiona annetun 10 mg/kg betslotoksumabiannoksen jälkeen pediatriisilla potilailla eri painoryhmissä**

	Painoryhmä				
	< 15 kg (N = 14)	15 – < 20 kg (N = 13)	20 – < 30 kg (N = 17)	30 – < 40 kg (N = 13)	≥ 40 kg (N = 34)
Farmakokineettinen parametri	Geometrinen keskiarvo (variaatiokerroin, %)				
C <sub>max</sub> (mikrog/ml)	123 (31,5 %)	116 (49,4 %)	130 (20,4 %)	144 (25,8 %)	160 (26,4 %)
AUC <sub>inf</sub> (mikrog*h/ml)	43 400 (35,3 %)	44 400 (32,5 %)	39 000 (41,1 %)	44 800 (25,4 %)	58 900 (28,0 %) <sup>†</sup>
C <sub>12</sub> viikkoa (mikrog/ml)	2,32 (67,8 %) <sup>‡</sup>	2,81 (92,9 %)	1,84 (199,5 %) <sup>§</sup>	2,49 (80,0 %)	3,79 (82,6 %) <sup>†</sup>
Terminaalinen puoliintumisaika (vrk)	17,3 (29,7 %)	20,3 (26,2 %)	17,7 (46,5 %)	20,2 (23,4 %)	20,9 (24,4 %) <sup>†</sup>
Puhdistuma (l/vrk)	0,063 (29,5 %)	0,093 (32,0 %)	0,146 (47,0 %)	0,191 (23,8 %)	0,250 (35,0 %) <sup>†</sup>
Jakautumistilavuus (l)	1,57 (31,4 %)	2,72 (33,3 %)	3,72 (31,2 %)	5,56 (21,8 %)	7,51 (35,2 %) <sup>†</sup>

<sup>†</sup> N = 33; yhden potilaan kohdalla ei pystytty määrittämään muita farmakokineettisiä parametreja kuin C<sub>max</sub>, koska pitoisuus-aikaprofiili oli epätäydellinen

<sup>‡</sup> N = 13; C<sub>12</sub> viikkoa-arvoa ei määritetty 1 potilaan kohdalla

<sup>§</sup> N = 15; C<sub>12</sub> viikkoa-arvoa ei määritetty 2 potilaan kohdalla

Kun pediatriisille potilaille annetaan betslotoksumabia painoon perustuvilla annoksilla, betslotoksumabialtistuksen ja painon välillä ei havaita olevan yhteyttä. Betslotoksumabia arvioineen populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella seuraavilla tekijöillä ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta betslotoksumabialtistukseen: ikä, sukupuoli, munuaisten vajaatoiminta ja etninen tausta.

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta ei ole tutkittu.

Betslotoksumabilla ei ole tehty lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevia tutkimuksia eläimillä. Huomattavia uros- tai naarashiirten lisääntymiselimiin kohdistuvia vaikutuksia ei havaittu toistuvilla annoksilla tehdyissä toksisuustutkimuksissa, eikä kudosten ristireaktiotutkimuksissa havaittu sitoutumista lisääntymiskudoksiin.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

Sitruunahappomonohydraatti (E330)  
Dietyleenitriamiinipentaetikkahappo  
Polysorbaatti 80 (E433)  
Natriumkloridi  
Natriumsitraattidihydraatti (E331)  
Injektionesteisiin käytettävä vesi  
Natriumhydroksidi (E524) (pH:n säätämiseen).

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

### 6.3 Kesto aika

Avaamaton injektio pullo: 3 vuotta.

Infuusioneste, liuos: Kemiallisen ja fysikaalisen käytönaikaisen säilyvyyden on osoitettu olevan 24 tuntia 2–8 °C:ssa tai 16 tuntia huoneenlämmössä (enintään 25 °C:ssa). Näihin aikarajoihin sisältyy myös infuusioliuoksen säilytys infuusiopussissa infuusion keston ajan. Mikrobiologisista syistä valmiste on käytettävä heti. Ellei sitä käytetä heti, käytönaikaiset säilytysajat ja käyttöä edeltävät olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla, eikä kokonaissäilytysaika saa ylittää 24 tuntia 2–8 °C:ssa tai 16 tuntia huoneenlämmössä (enintään 25 °C:ssa).

### 6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C - 8 °C). Ei saa jäätyä. Pidä injektio pullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

### 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Lasinen (tyypin I lasia) injektio pullo, joka sisältää 40 ml tai 25 ml liuosta ja jossa on klooributyylitulppa ja repäisykorkki.

Pakkausessa on yksi injektio pullo.

### 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiseksi ja muut käsittelyohjeet

#### Laimennetun liuoksen valmistaminen

- Valmista laimennettu liuos heti, kun injektio pullo(t) on otettu pois jääkaappisäilytyksestä. Injektio pullo(j) ja voidaan säilyttää myös huoneenlämmössä valolta suojattu(i) na enintään 24 tuntia ennen laimennetun liuoksen valmistamista.
- Tarkasta injektio pullon sisältö värimuutosten ja hiukkasten havaitsemiseksi ennen laimentamista. ZINPLAVA on kirkasta tai jonkin verran opalisovaa, väritöntä tai vaaleankeltaista nestettä. Älä käytä injektio pulloa, jos liuoksen väri on muuttunut tai siinä on näkyviä hiukkasia.
- Älä ravista injektio pulloa.
- Vedä ruiskuun potilaan painoon (kg) perustuva tarvittava määrä liuosta ja ruiskuta se infuusiopussiin, jossa on 9 mg/ml (0,9-prosenttista) natriumkloridi- tai 50 mg/ml (5-prosenttista) glukoosiliuosta. Näin saadun laimennetun liuoksen lopullinen vahvuus on 1–10 mg/ml. Sekoita laimennettu liuos kääntämällä pussi varovasti ylösalaisin.

- Hävitä injektiopullo(t) ja kaikki käyttämättä jäänyt sisältö.
- Jos laimennettua liuosta säilytetään jääkaapissa, anna infuusiopussin lämmetä huoneenlämpöiseksi ennen käyttöä.
- Laimennettu liuos ei saa jäätyä.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 18. tammikuuta 2017  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 1. syyskuuta 2021

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

## **LIITE II**

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

**A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

Lonza Biologics Inc.  
101 International Drive  
Portsmouth  
New Hampshire  
03801  
Yhdysvallat

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

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

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

**B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke.

**C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

• **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

**D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

• **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa:

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa

johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).



**LIITE III**

**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT****ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

ZINPLAVA 25 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten  
betslotoksumabi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi 40 ml:n injektiopullo sisältää 1000 mg betslotoksumabia.  
Yksi ml sisältää 25 mg betslotoksumabia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Apuaineet: Sitruunahappomonohydraatti, dietyleenitriamiinipentaetikkahappo, polysorbaatti 80, natriumkloridi, natriumsitraattidihydraatti, injektionesteisiin käytettävä vesi, natriumhydroksidi.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten

1 injektiopullo  
1000 mg/40 ml

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Laskimoon, laimentamisen jälkeen  
Kerta-annosinjektiopullo

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN****8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä jääkaapissa. Ei saa jäättyä. Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/16/1156/001

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

ZINPLAVA 25 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten  
betslotoksumabi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi injektiopullo sisältää 1000 mg betslotoksumabia.  
Yksi ml sisältää 25 mg betslotoksumabia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Apuaineet: Sitruunahappomonohydraatti, dietyleenitriamiinipentaetikkahappo, polysorbaatti 80, natriumkloridi, natriumsitraattidihydraatti, injektionesteisiin käytettävä vesi, natriumhydroksidi.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten  
1 injektiopullo  
1000 mg/40 ml

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Laskimoon, laimentamisen jälkeen  
Kerta-annosinjektiopullo

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä jääkaapissa. Ei saa jäätyä. Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

MSD

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/16/1156/001

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT****ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

ZINPLAVA 25 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten  
betslotoksumabi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi 25 ml:n injektiopullo sisältää 625 mg betslotoksumabia.  
Yksi ml sisältää 25 mg betslotoksumabia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Apuaineet: Sitruunahappomonohydraatti, dietyleenitriamiinipentaetikkahappo, polysorbaatti 80, natriumkloridi, natriumsitraattidihydraatti, injektionesteisiin käytettävä vesi, natriumhydroksidi.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

**Infuusiokonsentraatti, liuosta varten**

1 injektiopullo  
625 mg/25 ml

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Laskimoon, laimentamisen jälkeen  
Kerta-annosinjektiopullo

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN****8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**Säilytä jääkaapissa. Ei saa jäättyä.** Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/16/1156/002

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN



**SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

ZINPLAVA 25 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten  
betslotoksumabi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi injektiopullo sisältää 625 mg betslotoksumabia.

Yksi ml sisältää 25 mg betslotoksumabia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Apuaineet: Sitruunahappomonohydraatti, dietyleenitriamiinipentaetikkahappo, polysorbaatti 80, natriumkloridi, natriumsitraattidihydraatti, injektionesteisiin käytettävä vesi, natriumhydroksidi.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten

1 injektiopullo

625 mg/25 ml

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Laskimoon, laimentamisen jälkeen

Kerta-annosinjektiopullo

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä jääkaapissa. Ei saa jäätyä. Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

MSD

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/16/1156/002

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

### ZINPLAVA 25 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten betslotoksumabi

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

#### Tässä pakkausselosteessa kerrotaan

1. Mitä ZINPLAVA on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan ZINPLAVA-valmistetta
3. Miten ZINPLAVA-valmistetta annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. ZINPLAVA-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### 1. Mitä ZINPLAVA on ja mihin sitä käytetään

ZINPLAVA-valmisteen vaikuttava aine on betslotoksumabi.

ZINPLAVA on lääke, jota käytetään yhdessä antibiootin kanssa ehkäisemään *Clostridioides difficile* (*C. difficile*) -bakteerin aiheuttaman infektion uusiutumista. Valmiste on tarkoitettu aikuisille ja vähintään 1-vuotiaille lapsille, joilla *C. difficile* -infektion uusiutumiseriski on suuri.

#### Miten ZINPLAVA vaikuttaa

- *C. difficile* -infektion hoitoon käytetään yleensä antibioottia, mutta infektio voi usein uusiutua viikkojen tai kuukausien kuluttua.
- *C. difficile* -bakteeri tuottaa myrkyllisiä aineita eli toksiineja, jotka voivat aiheuttaa paksusuolitulehduksen ja vaurioittaa paksusuolta. Tämä aiheuttaa vatsakipua ja vaikeaa ripulia. ZINPLAVA kiinnittyy toksiiniin ja estää sen vaikutuksen ehkäisten *C. difficile* -infektion oireiden uusiutumisen.

#### 2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan ZINPLAVA-valmistetta

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin sinulle annetaan ZINPLAVA-valmistetta.

#### Sinulle ei pidä antaa ZINPLAVA-valmistetta

- jos olet allerginen betslotoksumabille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

#### Varoitukset ja varotoimet

ZINPLAVA-valmistetta ei ole tarkoitettu *C. difficile* -infektion hoitoon. ZINPLAVA ei tehoa tämänhetkiseen *C. difficile* -infektioosi.

ZINPLAVA annetaan yhdessä *C. difficile* -infektion hoidossa käytettävien antibioottien kanssa.

#### Lapset

ZINPLAVA-valmistetta ei saa antaa alle 1-vuotiaille lapsille.

#### Muut lääkevalmisteet ja ZINPLAVA

Kerro lääkärille, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

### **Raskaus ja imetys**

- Kerro lääkärille, jos olet raskaana tai suunnittelet raskautta.
- Ei tiedetä, vahingoittaako ZINPLAVA sikiötä, jos sitä annetaan raskauden aikana.
- Jos imetät tai suunnittelet imettämistä, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen antamista.
- Ei tiedetä, erittyykö ZINPLAVA ihmisen rintamaitoon ja kulkeutuuko se lapsen elimistöön.
- Sinä ja lääkäri päätätte yhdessä, annetaanko sinulle ZINPLAVA-valmistetta.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

ZINPLAVA-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn eikä koneidenkäyttökykyyn.

### **ZINPLAVA sisältää natriumia**

Tämä lääkevalmiste sisältää enintään 182,8 mg natriumia (ruokasuolan toinen ainesosa) per injektioipullo. Tämä vastaa 9,1 %:a suositellusta natriumin enimmäisvuorokausiannoksesta aikuiselle.

### **3. Miten ZINPLAVA-valmistetta annetaan**

- ZINPLAVA annetaan infuusiona (tiputuksena) laskimoon.
- Sinulle annetaan yksi ZINPLAVA-annos, jonka antaminen kestää noin tunnin. Annos lasketaan painosi mukaan.
- Sinun on jatkettava *C. difficile* -infektioon määrättyä antibioottihoitoa lääkärin ohjeiden mukaan.

### **Jos et pääse saamaan ZINPLAVA-annostasi**

- Ota heti yhteyttä lääkäriin tai terveydenhoitohenkilökuntaan, jotta sinulle varataan uusi aika.
- On hyvin tärkeää, että et jää ilman tätä lääkettä.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin puoleen.

### **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Kliinisissä tutkimuksissa on todettu seuraavia haittavaikutuksia:

#### **Yleiset** (voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla kymmenestä)

- ripuli
- heitehuimaus
- pahoinvointi
- kuume
- päänsärky
- korkea verenpaine
- hengenahdistus
- väsymys.

Jos havaitset joitakin edellä luetelluista haittavaikutuksista, kerro niistä lääkärille tai terveydenhoitohenkilökunnalle.

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## 5. ZINPLAVA-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja injektiopullon etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C). Ei saa jäättyä. Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Laimennettua ZINPLAVA-liuosta voidaan säilyttää joko huoneenlämmössä enintään 16 tuntia tai jääkaapissa 2–8 °C:ssa enintään 24 tuntia. Jos infuusiopussia säilytetään jääkaapissa, sen on annettava lämmitä huoneenlämpöiseksi ennen käyttöä.

Älä säilytä käyttämättä jäänyttä infuusioliuosta myöhempää käyttöä varten. Käyttämätön lääke tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## 6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### Mitä ZINPLAVA sisältää

- Vaikuttava aine on betslotoksumabi. Yksi ml konsentraattia sisältää 25 mg betslotoksumabia. Yksi 40 ml:n injektiopullo sisältää 1 000 mg betslotoksumabia. Yksi 25 ml:n injektiopullo sisältää 625 mg betslotoksumabia.
- Muut aineet ovat sitruunahappomonohydraatti (E330), dietylenitriamiinipentaetikkahappo, polysorbaatti 80 (E433), natriumkloridi, natriumsitraattidihydraatti (E331), injektioneisteisiin käytettävä vesi ja natriumhydroksidi (E524) (pH:n säätämiseen).

### Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten, on kirkasta tai jonkin verran opalisoivaa, väritöntä tai vaaleankeltaista nestettä.

Pakkauksessa on yksi lasinen injektiopullo.

### Myyntiluvan haltija

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

### Valmistaja

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

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

### 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

**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

**Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 888 5300  
hungary\_msd@merck.com

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

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

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: + 371 67364224  
msd\_lv@merck.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {kuukausi VVVV}.**

**Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla  
<http://www.ema.europa.eu>.

**Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:**Laimennetun liuoksen valmistaminen

- Valmista laimennettu liuos heti, kun injektio-pullo(t) on otettu pois jääkaappisäilytyksestä. Injektio-pullo(j)a voidaan säilyttää myös huoneenlämmössä valolta suojattu(i)na enintään 24 tuntia ennen laimennetun liuoksen valmistamista.
- Tarkasta injektio-pullon sisältö värimuutosten ja hiukkasten havaitsemiseksi ennen laimentamista. ZINPLAVA on kirkasta tai jonkin verran opalisoivaa, väritöntä tai vaaleankeltaista nestettä. Älä käytä injektio-pulloa, jos liuoksen väri on muuttunut tai siinä on näkyviä hiukkasia.
- Älä ravista injektio-pulloa.
- Vedä ruiskuun potilaan painoon (kg) perustuva tarvittava määrä liuosta ja ruiskuta se infuusiopussiin, jossa on 9 mg/ml (0,9-prosenttista) natriumkloridi- tai 50 mg/ml (5-prosenttista) glukoosiliuosta. Näin saadun laimennetun liuoksen lopullinen vahvuus on 1–10 mg/ml. Sekoita laimennettu liuos kääntämällä pussi varovasti ylösalaisin.
- Hävitä injektio-pullo(t) ja kaikki käyttämättä jäänyt sisältö.
- Jos laimennettua liuosta säilytetään jääkaapissa, anna infuusiopussin lämmitä huoneenlämpöiseksi ennen käyttöä.
- Laimennettu liuos ei saa jäätyä.

Antotapa

- Laimennettu infuusioliuos annetaan 60 minuutin infuusiona laskimoon käyttäen steriiliä, pyrogeenitonta, heikosti proteiinia sitovaa 0,2–5 µm:n kiinteää (in-line) tai irrallista (add-on) suodatinta. ZINPLAVA-valmistetta ei saa antaa nopeana injektiona eikä boluksena laskimoon.
- Laimennettu liuos voidaan antaa infuusiona keskuslaskimokatetrin tai perifeerisen katetrin kautta.
- ZINPLAVA-valmistetta ei saa antaa samanaikaisesti muiden lääkevalmisteiden kanssa saman infusio-letkun kautta.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.