

## 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 pediatriksille potilaille, joilla *C. difficile* -infektion uusiutumisen riski 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 pediatriksiset 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**

#### Jäljitettävyyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden 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 injektiopullo, 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, erittyykö 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.

### Pediatriiset 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. Pediatriisilla 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 seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
 Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
 Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri  
 PL 55  
 00034 FIMEA

## 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 immunitietin 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 hoitajaksona. 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 uusiutumisasaste.

**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 toksiinia tuottavaa <i>C. difficile</i> -bakteeria, iii) ei saanut tutkimussuunnitelmassa määriteltyä tavanomaisen hoitokäytännön mukaista hoitoa 1 vuorokauden aikaikkunan sisällä infuusiosta, iv) ei noudatettu hyvää kliinistä tutkimustapaa (GCP) † Tavanomaisen hoitokäytännön mukainen bakteerilääke (metronidatsoli tai vankomysiini tai fidaksomisiini) ‡ Yksisuuntainen p-arvo perustuu Miettisen ja Nurmisen menetelmään, joka ositettiin tutkimussuunnitelman (MODIFY I ja MODIFY II), tavanomaisen hoitokäytännön mukaisen bakteerilääkkeen (metronidatsoli tai vankomysiini tai fidaksomisiini) ja sairaalahoidon (sairalahoidossa tai avohoidossa) mukaan.			

Taulukossa 3 on kuvattu kahden faasi III:n tutkimuksen prospektiivisesti suunnitellun yhdistetyn analyysin tulokset *C. difficile* -infektion uusiutumisasasteesta etukäteen määritellyissä alaryhmissä, joissa potilailla oli suuri *C. difficile* -infektion uusiutumisriski. Potilaista 51 % oli ≥ 65-vuotiaita, 29 % oli ≥ 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* ulosteväljelyssä, 22 prosentilta (217/976) eristettiin hypervirulentti kanta (ribotyypit 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 uusiutumisaste 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 hypervirentti 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 ulostettestä ei todettu toksinia 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 Miittisen ja Nurmisen menetelmään ilman ositusta  
<sup>§</sup> Perustuu sairauksiin tai lääkityksiin, jotka voivat heikentää immuunivastetta  
<sup>¶</sup> Zar-pistearvo ≥ 2  
<sup>#</sup> Hypervirentteja kantoja olivat: ribotyypit 027, 078 tai 244

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

### Pediatriset potilaat

ZINPLAVA-valmistetta tutkittiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa (MODIFY III) 1 – < 18-vuotiailla pediatrisilla potilailla. Tutkimukseen mukaan otetuilla potilailla oli diagnosoitu *C. difficile* -infektio, ja he saivat tavanomaista hoitoa (vankomysiinia, metronidatsolia tai fidaksomisiinia) lähtötilanteen *C. difficile* -infektioepisodiin. 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* -infektioepisodiin 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 pediatriisesta 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.

### Pediatriiset 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: Yhteenvedo 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)
<b>Farmakokineettinen parametri</b>	<b>Geometrisen keskiarvo (variaatiokerroin, %)</b>			
$C_{max}$ (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.

Pakkauksessa on yksi injektio pullo.

### 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

#### 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 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**

26.1.2024

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