МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-006870-050321
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ЗИНПЛАВА

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР:

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: ЗИНПЛАВА

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ ИЛИ ГРУППИРОВОЧНОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: безлотоксумаб

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: концентрат для приготовления раствора для инфузий

СОСТАВ

1 флакон содержит:

действующее вещество: безлотоксумаб 1000 мг;

вспомогательные вещества: натрия хлорид 351 мг, натрия цитрата дигидрат 190 мг, лимонной кислоты моногидрат 32 мг, полисорбат-80 10 мг, диэтилентриаминпента-уксусная кислота 0,31 мг, вода для инъекций до 40 мл.

ОПИСАНИЕ

Прозрачный или умеренно опалесцирующий от бесцветного до светло-желтого цвета раствор.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА: противомикробное средство для системного применения, иммуноглобулин специфический, антитела моноклональные.

КОД АТХ: J06BB21

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Безлотоксумаб представляет собой человеческое моноклональное антитело, полученное в клетках яичника китайского хомячка с помощью технологии рекомбинантной ДНК. Данное антитело связывается с токсином B *C. difficile.*

Фармакодинамика

Механизм действия

Безлотоксумаб представляет собой человеческое моноклональное антитело, которое с высокой степенью аффинности связывается с токсином B *C. difficile* и нейтрализует его активность. Безлотоксумаб предотвращает рецидив инфекции, вызванной *Clostridium difficile* (КДИ) путем создания пассивного иммунитета против токсина, продуцируемого при прорастании персистирующих спор *C. difficile* или при повторном инфицировании.

121038

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-006872-250321
СОГЛАСОВАНО

Фармакодинамические эффекты

Микробиология

Активность *in vitro* и *in vivo*

Эпитоп токсина B, с которым связывается безлотоксумаб, среди всех известных аминокислотных последовательностей токсинов является консервативным, однако не относится к неизменным.

Клинические исследования

Была проведена оценка эффективности препарата ЗИНПЛАВА (безлотоксумаб) в рамках двух рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых многоцентровых исследований фазы 3 (MODIFY I и MODIFY II), в которых 810 пациентов были рандомизированы для лечения безлотоксумабом и 803 для применения плацебо. Количество пациентов, завершивших участие в данных исследованиях и включенных в набор данных для полного анализа, составляло 781 в группе препарата ЗИНПЛАВА и 773 в группе плацебо. Все пациенты одновременно получали стандартную антибактериальную терапию КДИ. При рандомизации использовалась стратификация по антибактериальному препарату и статусу в отношении госпитализации (стационарное или амбулаторное лечение) на момент включения в исследование. У взрослых пациентов был подтвержден диагноз КДИ, который основывался на наличии диареи (3 эпизода неоформленного стула, соответствующего типам 5-7 по Бристольской шкале формы кала, или более в течение 24 часов или в течение меньшего интервала времени) и положительного результата исследования кала на наличие токсигенных штаммов *C. difficile*, полученного при анализе образца кала, собранного не более чем за 7 дней до включения в исследование.

Пациенты получали курс пероральной антибактериальной терапии продолжительностью 10-14 дней для лечения КДИ (метронидазол, ванкомицин или фидаксомицин по выбору исследователя). Пациенты, которые принимали внутрь ванкомицин или фидаксомицин, могли также получать метронидазол внутривенно (в/в).

Препарат ЗИНПЛАВА или плацебо вводили в виде однократной инфузии до завершения антибактериальной терапии, затем в течение 12 недель после инфузии осуществлялось наблюдение за пациентами. День инфузии препарата ЗИНПЛАВА или плацебо варьировал от дня, предшествующего началу антибактериальной терапии, до дня 14 лечения, при этом медиана соответствовала дню 3.

Исходные характеристики 781 пациента, получавших препарат ЗИНПЛАВА, и 773 пациентов, получавших плацебо, во всех лечебных группах были сходными. Медиана возраста составила 65 лет, 85% были представителями европеоидной расы, 57% составляли женщины и 68% получали стационарное лечение. Процент пациентов,

121038

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-006872-250321
СОГЛАСОВАНО

получавших перорально в качестве антибактериальной терапии КДИ метронидазол (48%) и ванкомицин (48%), был одинаковым, и только 4% пациентов получали в качестве антибактериальной терапии фидаксомицин.

Значения частоты рецидива приведены в Таблице 1.

Таблица 1. Частота рецидива КДИ в течение 12 недель после инфузии (MODIFY I и MODIFY II, набор данных для полного анализа[1])

ЗИНПЛАВА + SoC[2], процент (n/N)	Плацебо + SoC[2], процент (n/N)	Скорректированное различие (95% ДИ)[3]	p-значение
16,5 (129/781)	26,6 (206/773)	-10,0 (-14,0, -6,0)	<0,0001

n = число пациентов в анализируемой популяции, соответствующих критериям для конечной точки.
N = число пациентов, включенных в анализируемую популяцию.
[1] Набор данных для полного анализа = подгруппа всех рандомизированных пациентов за исключением тех, (i) которые не получали инфузию исследуемого препарата; (ii) у которых не был получен положительный результат анализа кала на токсигенные штаммы *C. difficile* при исследовании в местной лаборатории; (iii) которые не получали установленную протоколом стандартную терапию в течение 1 суток до или после инфузии; (iiii) которые не соответствовали требованиям надлежащей клинической практики (GCP, Good Clinical Practice)
[2] SoC = стандартная антибактериальная терапия (метронидазол или ванкомицин, или фидаксомицин)
[3] Одностороннее p-значение, основанное на методе Miettinen и Nurminen со стратификацией по протоколу (MODIFY I и MODIFY II), стандартной антибактериальной терапии (метронидазол или ванкомицин, или фидаксомицин) и статусу в отношении госпитализации (стационарное лечение или амбулаторное лечение).

В Таблице 2 приведены результаты заранее запланированного составного анализа значений частоты рецидивов КДИ в предварительно определенных подгруппах пациентов высокого риска рецидива КДИ, полученных в двух исследованиях фазы 3. В общей сложности 51% пациентов были в возрасте ≥ 65 лет, 29% – ≥ 75 лет и 39% получали 1 или несколько антибактериальных препаратов для системного применения в течение 12-недельного периода наблюдения. Суммарно у 28% пациентов наблюдался 1 или несколько эпизодов КДИ в течение 6 месяцев до эпизода, в связи с которым проводилось данное лечение (1 у 18% пациентов, 2 у 7% пациентов и у нескольких пациентов наблюдалось 3 и более эпизодов). У 21% пациентов наблюдались нарушения со стороны иммунной системы, и у 16% пациентов было отмечено тяжелое клиническое течение КДИ. Среди 976/1554 (62%) пациентов, у которых был получен положительный результат посева кала на C. difficile на исходном этапе, гипервирулентный штамм (риботипы 027, 078 или 244) был выделен у 22% (у 217 из 976 пациентов), из которых большинство (87%, 189 из 217 штаммов) соответствовали риботипу 027.

Более высокий риск рецидива КДИ наблюдался преимущественно у пациентов, у которых присутствовали факторы риска, однако повышенный риск наблюдался не только у этих

121038

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-006872-250321
СОГЛАСОВАНО

пациентов. Результаты, касающиеся эффективности, не указывают на наличие пользы от применения препарата ЗИНПЛАВА у пациентов без известных факторов риска КДИ.

Таблица 2. Частота рецидивов КДИ по подгруппам факторов риска (исследования MODIFY I и MODIFY II, набор данных для полного анализа[1])

Характеристики на момент включения в исследование	ЗИНПЛАВА + SoC[2], процент (n/m)	Плацебо + SoC[2], процент (n/m)	Различие (95% ДИ)[3]
Возраст ≥ 65 лет	15,4 (60/390)	31,4 (127/405)	-16,0 (-21,7, -10,2)
Наличие в анамнезе одного или нескольких эпизодов КДИ в течение последних 6 месяцев	25,0 (54/216)	41,1 (90/219)	-16,1 (-24,7, -7,3)
Нарушения со стороны иммунной системы[4]	14,6 (26/178)	27,5 (42/153)	-12,8 (-21,7, -4,1)
Тяжелая КДИ[5]	10,7 (13/122)	22,4 (28/125)	-11,7 (-21,1, -2,5)
Инфицирование гипервирулентным штаммом[6]	21,6 (22/102)	32,2 (37/115)	-10,6 (-22,1, 1,3)
Инфицирование риботипом 027	23,6 (21/89)	34,0 (34/100)	-10,4 (-23,0, 2,6)

n = Число пациентов в подгруппе, соответствующих критериям для конечной точки.
m = Число пациентов в подгруппе.
[1] Набор данных для полного анализа = подгруппа всех рандомизированных пациентов за исключением тех, (i) которые не получали инфузию исследуемого препарата; (ii) у которых не был получен положительный результат анализа кала на токсигенные штаммы *C. difficile* при исследовании в местной лаборатории; (iii) которые не получали установленную протоколом стандартную терапию в течение 1 суток до или после инфузии.
[2] SoC = стандартная) антибактериальная терапия (метронидазол или ванкомицин, или фидаксомицин).
[3] Получено на основании метода Miettinen и Nurminen без стратификации
[4] На основании данных об имеющихся нарушениях состояния здоровья и лекарственных препаратах, которые могут привести к иммуносупрессии.
[5] Оценка по шкале Зара ≥ 2.
[6] Гипервирулентные штаммы включали следующие риботипы: 027, 078 или 244.

В этих исследованиях значения частоты выздоровления для текущего эпизода КДИ в обеих лечебных группах были сравнимыми.

Иммуногенность

В исследованиях MODIFY I и MODIFY II была проведена оценка иммуногенности препарата ЗИНПЛАВА с использованием электрохемилюминесцентного анализа.

После применения препарата ЗИНПЛАВА в исследованиях MODIFY I и MODIFY II ни у одного из 710 пациентов, подлежащих оценке, не было получено положительного результата анализа на антитела к безлотоксумабу после начала лечения. Хотя применение препарата ЗИНПЛАВА предполагает однократное его введение, у 29 здоровых добровольцев была проведена оценка иммуногенности безлотоксумаба после введения

121038

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-006872-250321
СОГЛАСОВАНО

второй дозы 10 мг/кг через 12 недель после введения первой дозы. После введения второй дозы антител к безлотоксумабу выявлено не было.

Данные по повторному введению безлотоксумаба у пациентов с КДИ отсутствуют.

Фармакокинетика

Всасывание

Безлотоксумаб вводится в/в, и, в связи с этим, препарат сразу и полностью поступает в системный кровоток. После в/в введения однократной дозы безлотоксумаба 10 мг/кг у пациентов с КДИ средние значения $AUC_{(0-\infty)}$ и C_{max} составляли 53000 мкг*ч/мл и 185 мкг/мл соответственно. Экспозиция безлотоксумаба у здоровых добровольцев возрастала примерно пропорционально увеличению дозы в диапазоне доз от 0,3 до 20 мг/кг.

Распределение

Внесосудистое распределение безлотоксумаба носит ограниченный характер. Средний объем распределения безлотоксумаба составил 7,33 л (коэффициент вариации (CV): 16%).

Биотрансформация

Безлотоксумаб подвергается катаболизму посредством процессов разрушения белка; метаболические процессы не играют роли в клиренсе препарата.

Выведение

Элиминация безлотоксумаба из организма осуществляется, в основном, посредством разрушения белка. Средний клиренс безлотоксумаба составил 0,317 л/сутки (CV: 41%), а период полувыведения в конечной фазе ($t_{½}$) составлял примерно 19 дней (28%).

Особые группы пациентов

Была проведена оценка влияния различных ковариат на фармакокинетику безлотоксумаба с использованием популяционного анализа фармакокинетики. Клиренс безлотоксумаба увеличивался с увеличением массы тела; возникшие в связи с этим различия в экспозиции эффективно корригируются путем применения дозы, рассчитанной на основании массы тела.

Следующие факторы не оказывали клинически значимого влияния на экспозицию безлотоксумаба и, в связи с этим, не требуют коррекции дозы: возраст (диапазон от 18 до 100 лет), пол, раса, этническая принадлежность, нарушение функции почек, нарушение функции печени и наличие сопутствующих заболеваний.

Нарушение функции почек

Была проведена оценка влияния нарушения функции почек на фармакокинетику безлотоксумаба у пациентов с легким (расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) 60 – < 90 мл/мин/1,73 м^2), умеренным (рСКФ 30 – < 60 мл/мин/1,73 м^2) или

121038

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-006872-250321
СОГЛАСОВАНО

тяжелым 15 – < 30 мл/мин/1,73 м^2) нарушением функции почек, или с терминальной стадией почечной недостаточности (рСКФ < 15 мл/мин/1,73 м^2) в сравнении с пациентами с нормальной функцией почек (рСКФ ≥ 90 мл/мин/1,73 м^2). Никаких клинически значимых различий в отношении экспозиции безлотоксумаба между пациентами с нарушением функции почек и нормальной функцией почек выявлено не было.

Нарушение функции печени

Была проведена оценка влияния нарушения функции печени на фармакокинетику безлотоксумаба у пациентов с нарушением функции печени (определялось как наличие 2 из следующих критериев или более: [1] концентрация альбумина ≤ 3,1 г/дл; [2] активность аланинаминотрансферазы (АЛТ) ≥ 2×верхняя граница нормы (ВГН); [3] концентрация общего билирубина ≥ 1,3×ВГН; или [4] легкое, умеренное или тяжелое поражение печени, указанное при расчете индекса коморбидности Чарльсона) в сравнении с пациентами с нормальной функцией печени. Никаких клинически значимых различий в отношении экспозиции безлотоксумаба между пациентами с нарушением функции печени и нормальной функцией печени выявлено не было.

Пожилой возраст

Была проведена оценка влияния возраста на фармакокинетику безлотоксумаба у пациентов в возрасте от 18 до 100 лет. Никаких клинически значимых различий в отношении экспозиции безлотоксумаба между пациентами пожилого возраста (65 лет и старше) и пациентами в возрасте до 65 лет выявлено не было.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Препарат ЗИНПЛАВА показан для применения с целью профилактики рецидива инфекции, вызванной *Clostridium difficile* (КДИ), у взрослых из группы высокого риска рецидива КДИ.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Повышенная чувствительность к действующему веществу или любому вспомогательному веществу препарата.
- Беременность (эффективность и безопасность не подтверждены).
- Грудное вскармливание.
- Детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не подтверждены).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

121038

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-006872-250321
СОГЛАСОВАНО

Беременность

Безопасность и эффективность применения препарата ЗИНПЛАВА во время беременности не установлены. Имеются ограниченные сведения по применению безлотоксумаба у беременных женщин. В исследованиях на животных отсутствовали какие-либо данные, указывающие на наличие репродуктивной токсичности. Применение препарата ЗИНПЛАВА во время беременности противопоказано (см. раздел «ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ»).

Грудное вскармливание

Неизвестно, выделяется ли безлотоксумаб с молоком человека. В связи с тем, что моноклональные антитела могут выделяться с молоком человека, необходимо принять решение о прекращении грудного вскармливания, либо не применять препарат ЗИНПЛАВА. Данное решение следует принимать с учетом значимости лечения препаратом ЗИНПЛАВА для матери.

Фертильность

Какие-либо клинические данные, касающиеся возможного влияния безлотоксумаба на фертильность, отсутствуют. На животных исследования фертильности не проводились. В исследованиях перекрестной реактивности со схожими эпитопами тканей связывания безлотоксумаба с тканями репродуктивной системы не наблюдалось; также в исследованиях токсичности повторных доз на мышах не наблюдалось никаких значимых эффектов в отношении органов мужской и женской репродуктивных систем.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Режим дозирования

Препарат ЗИНПЛАВА следует применять во время проведения курса антибактериальной терапии КДИ (см. разделы «ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ» и «ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА» подраздел «Фармакодинамика»).

Препарат ЗИНПЛАВА вводится в виде однократной внутривенной инфузии в дозе 10 мг/кг (см. ниже инструкции по приготовлению разведенного раствора).

Опыт применения препарата ЗИНПЛАВА у пациентов ограничен однократным эпизодом КДИ и однократным введением (см. раздел «ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ»).

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

У пациентов в возрасте 65 лет и старше коррекции дозы не требуется (см. раздел «ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА» подраздел «Фармакокинетика»).

Нарушение функции почек

121038

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-006872-250321
СОГЛАСОВАНО

У пациентов с нарушением функции почек коррекции дозы не требуется (см. раздел «ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА» подраздел «Фармакокинетика»).

Нарушение функции печени

У пациентов с нарушением функции печени коррекции дозы не требуется (см. раздел «ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА» подраздел «Фармакокинетика»).

Пациенты детского возраста

Безопасность и эффективность препарата ЗИНПЛАВА у пациентов в возрасте младше 18 лет не установлена. Соответствующие данные отсутствуют.

Приготовление разведенного раствора

- Препарат следует разводить непосредственно сразу после извлечения флакона (флаконов) из холодильника, либо флакон (флаконы) могут храниться при комнатной температуре в защищенном от света месте до 24 часов перед разведением.
- Проверьте содержимое флакона перед разведением в отношении изменения цвета или наличия механических включений. Препарат ЗИНПЛАВА представляет собой бесцветную или светло-желтую, прозрачную или умеренно опалесцирующую жидкость. Не используйте флакон при изменении цвета раствора или наличии видимых частиц.
- Не встряхивать содержимое флакона.
- Наберите необходимый объем из флакона (флаконов), рассчитанный на основании массы тела пациента (в килограммах), и введите его в пакет для в/в инфузий, содержащий 0,9% раствор натрия хлорида для инъекций или 5% раствор декстрозы для инъекций, для приготовления раствора с итоговой концентрацией препарата от 1 до 10 мг/мл. Перемешайте разведенный раствор, аккуратно переворачивая пакет.
- Флакон (флаконы) и все неиспользованное их содержимое подлежат утилизации.
- Если полученный после разведения раствор хранится в холодильнике, перед использованием следует дождаться, пока температура содержимого пакета для в/в инфузий достигнет комнатной.
- Не замораживать разведенный раствор.

Способ применения

- Разведенный раствор для инфузий вводят внутривенно в течение 60 минут с использованием встроенного или присоединяемого к инфузионной системе стерильного апирогенного фильтра с низким связыванием белка с диаметром пор от 0,2 до 5 мкм. Препарат ЗИНПЛАВА нельзя вводить внутривенно струйно или болюсно.
- Разведенный раствор можно вводить посредством инфузии в центральный венозный

121038

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-006872-250321
СОГЛАСОВАНО

или периферический катетер.

- Не следует вводить препарат ЗИНПЛАВА одновременно с другими лекарственными средствами через ту же инфузионную систему.

Хранение раствора после вскрытия флакона

Была продемонстрирована химическая и физическая стабильность в течение 24 часов при температуре 2 °C–8 °C и 16 часов при комнатной температуре (25°C и ниже) после вскрытия флакона. Эти временные рамки включают нахождение приготовленного раствора в пакете для в/в инфузий на протяжении периода проведения инфузии. С точки зрения микробиологии данный препарат следует использовать незамедлительно. В случае невозможности незамедлительного применения ответственность за сроки хранения после вскрытия флакона и условия перед применением препарата возлагается на пользователя, и продолжительность хранения не должна превышать 24 часа при температуре 2 °C–8 °C и 16 часов при комнатной температуре (25 °C и ниже).

Все неиспользованные остатки лекарственного препарата или другие отходы необходимо утилизировать в соответствии с местными требованиями.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Обзор профиля безопасности

Была проведена оценка профиля безопасности препарата ЗИНПЛАВА в рамках двух клинических исследований фазы 3. Наиболее частыми нежелательными реакциями после лечения препаратом ЗИНПЛАВА (зарегистрированными у ≥ 4% пациентов на протяжении первых 4 недель после инфузии) были тошнота, диарея, повышение температуры тела и головная боль. Эти нежелательные реакции регистрировались со сходной частотой у пациентов, получавших плацебо, и у пациентов, получавших лечение препаратом ЗИНПЛАВА.

Список нежелательных реакций в виде таблицы

В таблице 3 приведены нежелательные реакции, зарегистрированные в течение 4 недель после инфузии у пациентов, получавших препарат ЗИНПЛАВА, по системно-органным классам. Частота нежелательных реакций определяется следующим образом: очень частые (≥1/10); частые (≥1/100 – <1/10); нечастые (≥1/1000 – <1/100); редкие (≥1/10000 – <1/1000); очень редкие (<1/10,000), частота неизвестна (на основании имеющихся данных частота не может быть установлена). В рамках каждой группы, сформированной на основании частоты, нежелательные реакции приведены в порядке ее убывания.

Таблица 3. Нежелательные реакции при применении препарата ЗИНПЛАВА

Я 21038

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-006872-250321
СОГЛАСОВАНО

Системно-органный класс MedDRA	Частота	Нежелательная реакция (реакции)
Нарушения со стороны нервной системы	Частые	Головная боль
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Частые	Тошнота, диарея
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Частые	Повышение температуры тела
Травмы, отравления и осложнения процедур	Частые	Реакции,связанные с инфузией[1]

[1] См. описание отдельных нежелательных реакций далее в тексте.

Описание отдельных нежелательных реакций

Серьезные нежелательные реакции

В клинических исследованиях серьезные нежелательные реакции, возникшие в течение 12 недель после инфузии, были зарегистрированы у 29% пациентов, получавших лечение препаратом ЗИНПЛАВА, и у 33% пациентов, получавших плацебо.

Реакции,связанные с инфузией

В общей сложности у 10% пациентов в группе, получавшей препарат ЗИНПЛАВА, наблюдалась одна или несколько нежелательных инфузионных реакций в день инфузии или на следующий день, а в группе плацебо – у 8% пациентов. Инфузионные реакции, которые были зарегистрированы у ≥ 0,5% пациентов, получавших препарат ЗИНПЛАВА, и частота которых у этих пациентов была большей, чем у пациентов, получавших плацебо, были следующими: тошнота (3%), утомляемость (1%), повышение температуры тела (1%), головокружение (1%), головная боль (2%), одышка (1%) и повышение артериального давления (1%). У большинства пациентов, у которых наблюдались инфузионные нежелательные реакции, были зарегистрированы реакции с максимальной степенью выраженности, расцененной как легкая (78%) или умеренная (20%), и большинство этих реакций разрешились в течение 24 часов после их возникновения.

Иммуноопосредованные нежелательные реакции

В клиническом исследовании фазы 1 здоровые добровольцы получали две последовательные дозы безлотоксумаба 10 мг/кг с интервалом между введениями 12 недель. Нежелательные реакции, зарегистрированные после введения второй дозы, существенно не отличались от таковых, наблюдаемых после первой дозы, и соответствовали нежелательным реакциям, зарегистрированным в двух исследованиях фазы 3 (исследования MODIFY I и MODIFY II; см. раздел «ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ

121038

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-006872-250321
СОГЛАСОВАНО

СВОЙСТВА» подраздел «Фармакодинамика»), в рамках которых все пациенты получали однократную дозу препарата.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Клинический опыт, связанный с передозировкой препарата ЗИНПЛАВА, отсутствует. В клинических исследованиях здоровые добровольцы получали препарат в дозах до 20 мг/кг, которые, в целом, хорошо переносились. В случае передозировки необходимо тщательное наблюдение за пациентом в отношении признаков или симптомов нежелательных реакций; также должно быть назначено соответствующее симптоматическое лечение.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Исследований взаимодействия с другими лекарственными препаратами, имеющих официальный статус, не проводилось. Терапевтические моноклональные антитела обычно не обладают значимым потенциалом в отношении лекарственных взаимодействий, так как не оказывают непосредственного влияния на ферменты системы цитохрома P450 и не являются субстратами печеночных или почечных транспортеров.

Лекарственные взаимодействия, опосредованные безлотоксумабом, маловероятны в связи с тем, что мишенью для безлотоксумаба является экзогенный токсин.

Совместно с препаратом ЗИНПЛАВА применялась стандартная антибактериальная терапия КДИ с использованием препаратов для приема внутрь.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

ЗИНПЛАВА не является препаратом для лечения КДИ и не оказывает никакого влияния на текущий эпизод КДИ. Препарат ЗИНПЛАВА следует применять во время курса антибактериальной терапии КДИ. Данные, касающиеся эффективности препарата ЗИНПЛАВА при его введении через 10-14 дней после начала антибактериальной терапии КДИ, отсутствуют.

Препарат ЗИНПЛАВА нельзя вводить внутривенно струйно или болюсно.

Опыт повторного введения препарата ЗИНПЛАВА у пациентов с КДИ отсутствует. В клинических исследованиях пациентам с КДИ вводили только однократную дозу препарата ЗИНПЛАВА (см. раздел «ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА» подраздел «Фармакодинамика»).

В связи с отсутствием исследований совместимости данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными средствами, за исключением тех, которые

121038

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-006872-250321
СОГЛАСОВАНО

приведены в разделе «СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ» подразделе «Приготовление разведенного раствора».

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ, МЕХАНИЗМАМИ

Безлотоксумаб не оказывает влияние или оказывает пренебрежимо малое влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

ФОРМА ВЫПУСКА

Концентрат для приготовления раствора для инфузий, 25 мг/мл.

По 40 мл препарата во флакон из бесцветного стекла типа I (Евр. Фарм., Фарм. США), укупоренный пробкой из хлорбутилового каучука, обжатый алюминиевым колпачком и защищенный пластиковой крышкой. По 1 флакону вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

В защищенном от света месте при температуре от 2 до 8 °С. Не замораживать. Не встряхивать.

Хранить в недоступном для детей месте.

СРОК ГОДНОСТИ

3 года.

Не применять после истечения срока годности.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

Отпускают по рецепту.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Произведено:

МСД Ирландия (Карлоу), Ирландия

MSD Ireland (Carlow), Dublin Road, Carlow, County Carlow, Ireland

Упаковано / Выпускающий контроль качества:

Шеринг-Плау Лабо Н.В., Бельгия

Schering-Plough Labo N.V., Industriepark 30, Heist-op-den-Berg, B-2220, Belgium

121038

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП - 006872-250321
СОГЛАСОВАНО

ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ / ОРГАНИЗАЦИЯ, ПРИНИМАЮЩАЯ ПРЕТЕНЗИИ ОТ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ

ООО «МСД Фармасьютикалс»

ул. Тимура Фрунзе, д. 11, стр. 1

г. Москва, Россия, 119021

тел.: (495) 916-71-00

факс: (495) 916-70-94

Ведущий специалист отдела
по работе с регуляторными органами
ООО «МСД Фармасьютикалс» Птушко О.Т.

МЗ РФ
ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ
ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ
ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА
0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 1
ФГБУ ЦЭККМП

121038