

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

▼ Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к специалистам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях. Порядок сообщения о нежелательных реакциях представлен в разделе 4.8.

Данный лекарственный препарат зарегистрирован по процедуре «условная регистрация» и по нему ожидается представление дополнительных данных. Министерство Здравоохранения Российской Федерации будет проводить ежегодно экспертизу новых сведений о препарате, а данная ОХЛП будет обновляться по мере необходимости.

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ТРИБУВИА, 25 мг/мл, концентрат для приготовления раствора для инфузий.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: сенипрутуг*.

1 мл концентрата для приготовления раствора для инфузий содержит 25 мг сенипрутуга.

1 флакон 5 мл содержит: 125 мг сенипрутуга в 5 мл концентрата для приготовления раствора для инфузий;

1 флакон 1,6 мл содержит: 40 мг сенипрутуга в 1,6 мл концентрата для приготовления раствора для инфузий;

1 флакон 1 мл содержит: 25 мг сенипрутуга в 1 мл концентрата для приготовления раствора для инфузий.

*Сенипрутуг представляет собой рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело, полученное с использованием культур клеток яичника китайского хомяка по технологии рекомбинантной ДНК.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Концентрат для приготовления раствора для инфузий.

Прозрачная или слегка опалесцирующая от бесцветного до светло-коричневого или светло-жёлтого цвета жидкость.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат ТРИБУВИА показан для лечения взрослых в возрасте от 18 лет с подтвержденным носительством HLA-B27 антигена и установленным диагнозом активного рентгенологического аксиального спондилоартрита (анкилозирующего спондилита) при отсутствии ответа, недостаточном ответе или противопоказаниях к применению

нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), не получавших биологические препараты для терапии аксиального спондилоартрита.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Лечение пациентов с аксиальным спондилоартритом препаратом ТРИБУВИА должно быть начато и проводиться под наблюдением специалиста, имеющего опыт применения генно-инженерных биологических препаратов. Препарат ТРИБУВИА предназначен для введения как в амбулаторно-поликлинических, так и в стационарных условиях. Инфузию препарата следует проводить под контролем квалифицированного и опытного медицинского персонала. В медицинском учреждении, где применяется препарат ТРИБУВИА, в распоряжении должно иметься соответствующее медицинское оснащение, включая доступ к оборудованию для оказания экстренной медицинской помощи, а также лекарственным препаратам, таким как адреналин (эпинефрин), антигистаминные препараты и глюкокортикоиды, для немедленного использования при развитии нежелательных реакций (НР), например, тяжелых инфузионных или аллергических реакций.

Режим дозирования

Рекомендуемая доза препарата ТРИБУВИА составляет 7 мг/кг в виде внутривенной инфузии (в/в) и рассчитывается в соответствии с массой тела пациента.

С целью снижения риска развития инфузионных реакций предлагается ступенчатая схема дозирования препарата ТРИБУВИА.

Первое введение

Первое введение осуществляется в виде в/в инфузии $\frac{1}{2}$ (половины) от полной рекомендуемой дозы (7 мг/кг), что соответствует дозе 3,5 мг/кг, с разведением необходимого объема препарата в 0,9% растворе натрия хлорида до общего объема инфузионного раствора 150 мл (см. Таблицу 1).

Второе введение

Второе введение выполняется через 3 месяца от первого введения в виде в/в инфузии полной рекомендуемой дозы (7 мг/кг) с разведением необходимого объема концентрата в 0,9% растворе натрия хлорида до общего объема инфузионного раствора 300 мл (см. Таблицу 1).

Последующие введения

Последующие введения препарата ТРИБУВИА осуществляются в виде в/в инфузии полной рекомендуемой дозы (7 мг/кг) через 6 месяцев от предыдущего введения. Разведение необходимого объема препарата осуществляется в 0,9% растворе натрия хлорида до общего объема инфузионного раствора 300 мл (см. Таблицу 1).

Таблица 1. Схема дозирования препарата ТРИБУВИА

Вводимая доза препарата ТРИБУВИА			Инструкция по проведению инфузии
Первое введение	Начальная доза	Необходимый объем концентрата препарата, соответствующий дозе 3,5 мг/кг, разводится в 0,9% растворе натрия хлорида до общего объема инфузионного раствора 150 мл	Скорость введения препарата должна составлять не более 25 мл/час. При появлении симптомов ИР легкой или умеренной степени тяжести возможны снижение скорости или приостановка инфузии с последующим ее возобновлением.
Второе введение	Через 3 месяца после	Объем концентрата препарата,	Начальная скорость введения препарата должна составлять не более 25 мл/час. При

	первого введения	соответствующий полной рекомендованной дозе 7 мг/кг, разводится в 0,9% растворе натрия хлорида до общего объема инфузионного раствора 300 мл	отсутствии ИР через 30 минут после начала инфузии скорость введения может увеличиваться на 25 мл/час каждые 30 минут до максимальной допустимой скорости введения 150 мл/час. При появлении симптомов ИР легкой или умеренной степени тяжести возможны снижение скорости или приостановка инфузии с последующим ее возобновлением.
Третье и последующие введения	Каждые 6 месяцев. Расчет интервала до следующего введения производится от даты последней инфузии. Возможна коррекция интервалов между введениями препарата в зависимости от активности заболевания (см. <i>Коррекция режима дозирования</i>).	Объем концентрата препарата, соответствующий полной рекомендованной дозе 7 мг/кг, разводится в 0,9% растворе натрия хлорида до общего объема инфузионного раствора 300 мл	Начальная скорость введения препарата должна составлять не более 25 мл/час. При отсутствии ИР через 30 минут после начала инфузии скорость введения может увеличиваться на 25 мл/час каждые 30 минут до максимальной допустимой скорости введения 150 мл/час. При появлении симптомов ИР легкой или умеренной степени тяжести возможны снижение скорости или приостановка инфузии с последующим ее возобновлением.

Пропуск дозы

При пропуске планового введения препарата ТРИБУВИА необходимо в кратчайшие сроки ввести препарат в рекомендуемой рассчитанной по массе тела дозе, не дожидаясь следующего запланированного введения. График введений препарата ТРИБУВИА должен быть скорректирован с целью поддержания рекомендуемого интервала между введениями.

Коррекция режима дозирования

После первых трёх инфузий возможна коррекция интервала между введениями препарата ТРИБУВИА в зависимости от активности заболевания.

В случае достижения неактивного заболевания (индекс ASDAS<1,3) возможно увеличение интервала между введениями препарата ТРИБУВИА до 1 раза в 12 месяцев в виде в/в инфузии рекомендованной дозы 7 мг/кг.

Пациентам, не достигшим неактивного заболевания (индекс ASDAS≥1,3), рекомендовано продолжить применение препарата ТРИБУВИА в дозе 7 мг/кг в виде в/в инфузии каждые 6 месяцев.

При сохранении высокой и очень высокой активности аксиального спондилоартрита со значением индекса активности ASDAS≥2,1 может быть рассмотрено увеличение кратности последующих введений препарата ТРИБУВИА до 1 раза в 3 месяца в виде в/в инфузии рекомендованной дозы 7 мг/кг (см. раздел 5.1).

Продолжительность терапии

Продолжительность терапии определяется лечащим врачом с учетом эффективности и переносимости терапии. Изученная в рамках клинических исследований длительность применения препарата составляет 108 недель (см. раздел 5.1).

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Эффективность и безопасность применения препарата ТРИБУВИА у пациентов в возрасте старше 65 лет не изучались.

Нарушение функции почек

Эффективность и безопасность применения препарата ТРИБУВИА у пациентов с нарушением функции почек отдельно не изучались. Так как сенипругут выводится путем катаболического расщепления до пептидов и аминокислот (почки не участвуют в процессе элиминации), предполагается, что изменение дозы у пациентов с нарушением функции почек не требуется (см. раздел 5.2).

Нарушение функции печени

Эффективность и безопасность применения препарата ТРИБУВИА у пациентов с нарушением функции печени отдельно не изучались. Так как сенипругут не метаболизируется в печени, предполагается, что изменение дозы у пациентов с нарушением функций печени не требуется (см. раздел 5.2).

Дети

Безопасность и эффективность препарата ТРИБУВИА у детей в возрасте до 18 лет на данный момент не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Препарат ТРИБУВИА вводят только внутривенно (в/в) капельно через отдельный катетер.

Введение неразведенного препарата, а также струйный или болюсный способы введения строго запрещены.

Для инфузии препарата ТРИБУВИА предпочтительно использовать инфузомат и инфузионную систему с фильтром с размером пор 0,2 мкм.

Подробная инструкция по проведению инфузий представлена выше в таблице 1 «Схема дозирования препарата ТРИБУВИА».

Премедикация

Перед каждым введением препарата ТРИБУВИА с целью предотвращения развития и уменьшения степени тяжести инфузионных реакций (ИР), а также снижения эметогенного потенциала (см. раздел 4.4) следует проводить премедикацию. На текущий момент безопасность препарата изучена при проведении представленной ниже схемы премедикации.

Таблица 2. Рекомендуемая схема премедикации

Период до инфузии препарата	Режим применения	Группа препаратов	Вариант препарата (допускается применение другого препарата из указанной группы в сопоставимой по эффективности дозе)	Комментарии

Накануне планируемой инфузии	Самостоятельный прием пациентом	Блокатор H1-гистаминовых рецепторов	Цетиризин перорально 1 таблетка (10 мг) вечером накануне проведения инфузии	-
		Блокатор H2-гистаминовых рецепторов	Фамотидин перорально 1 таблетка (20 мг) вечером накануне проведения инфузии	-
В день инфузии		Блокатор H1-гистаминовых рецепторов	Цетиризин перорально 1 таблетка (10 мг) утром в день проведения инфузии	
Блокатор H2-гистаминовых рецепторов		Фамотидин перорально 1 таблетка (20 мг) утром в день проведения инфузии		
Перед инфузией в течение 30-60 минут	Введение в условиях лечебного учреждения под контролем медицинского персонала и лечащего врача	Глюкокортикоид	Преднизолон 120 мг внутривенно медленно	В течение 30-60 минут до начала инфузии препарата ТРИБУВИА последовательно выполнить внутривенное введение преднизолона, антагониста 5-HT3 рецепторов, далее внутримышечную инъекцию препарата из группы блокаторов H1-гистаминовых рецепторов, а затем пероральный прием парацетамола
		Антагонист 5-HT3 рецепторов	Ондансетрон 8 мг внутривенно	
		Блокатор H1-гистаминовых рецепторов	Хлоропирамин 1,0 мл внутримышечно	
		Анальгезирующее ненаркотическое средство	Парацетамол 1000 мг перорально	

Также перед проведением внутривенной инфузии препарата ТРИБУВИА рекомендуется употребление достаточного количества воды.

Контроль инфузионных реакций

При введении препарата ТРИБУВИА возможно развитие ИР. Рекомендуется соблюдать схему проведения премедикации, в том числе в отношении препаратов, самостоятельно применяемых пациентом накануне инфузии. В ходе инфузии рекомендуется регулярный, не реже 1 раза в час, контроль статуса пациента с оценкой витальных функций (измерением частоты сердечных сокращений и артериального давления и др.). Дополнительные клинические, лабораторные и инструментальные методы оценки используются по мере необходимости с учетом мнения лечащего врача и состояния пациента. В случае возникновения ИР необходимо следовать указаниям, приведенным в разделе 4.4, подразделе «Инфузионные реакции».

Инструкции по приготовлению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к сенипругу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Жизнеугрожающие инфузионные реакции при применении моноклональных антител в анамнезе.
- Инфекционные заболевания в активной фазе, в том числе туберкулёз (см. раздел 4.4).
- Гепатит В (см. раздел 4.4).
- Тяжелый иммунодефицит любой природы.
- Наличие злокачественного новообразования с длительностью ремиссии менее 5 лет, за исключением излеченных базальноклеточной карциномы и рака шейки матки *in situ*.
- Беременность и лактация (см. раздел 4.6).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Пациентам, получающим лечение препаратом ТРИБУВИА, должна быть выдана памятка для пациента. Перед началом лечения пациенты должны быть проинформированы о рисках и преимуществах терапии, а также о необходимости последующего наблюдения с момента начала лечения.

Прослеживаемость

В целях улучшения прослеживаемости биологических лекарственных препаратов следует регистрировать наименование и серию введенного препарата в медицинской документации.

Инфузионные реакции

Развитие ИР у пациентов, получающих препарат ТРИБУВИА, может быть связано с высвобождением цитокинов и/или химических медиаторов в ходе деплеции TRBV9+ Т-лимфоцитов. ИР могут развиваться во время введения и в течение 24 часов после инфузии.

В ходе клинических исследований препарата ТРИБУВИА BCD-180-1 и BCD-180-2/ELEFTA ИР были преимущественно легкой и умеренной степени тяжести. При многократном введении препарата в исследовании BCD-180-2/ELEFTA частота ИР была выше во время первой инфузии и значительно снижалась при последующих введениях. Клинические проявления ИР включали следующие симптомы или их сочетание: лихорадку, головную боль, озноб, рвоту, тошноту, жар, крапивницу, ларингит, боли в животе, слабость, гипертензию, гипотензию, зуд, одышку, эритему, тахикардию, бронхоспазм, дискомфорт в животе или грудной клетке, миалгию, брадикардию, головокружение, сыпь (см. раздел 4.8).

Рекомендации по премедикации для снижения частоты и тяжести ИР при применении препарата ТРИБУВИА приведены в разделе 4.2.

Тактика ведения пациентов с жизнеугрожающими, тяжелыми, умеренными или легкими ИР

Жизнеугрожающие инфузионные реакции

При развитии во время инфузии препарата жизнеугрожающих симптомов ИР требуется немедленное прекращение введения препарата ТРИБУВИА и назначение соответствующей терапии. Наблюдение за пациентом требуется до полного купирования всех симптомов ИР. У пациентов, развивших жизнеугрожающую ИР, продолжение терапии препаратом ТРИБУВИА запрещено.

Тяжелые инфузионные реакции

В случае развития тяжелой ИР инфузию препарата следует немедленно прервать. Необходимо провести симптоматическое лечение, после которого пациент должен находиться под наблюдением до полного разрешения симптомов. Решение о продолжении терапии в случае тяжелых проявлений ИР принимается индивидуально в зависимости от соотношения «риск-польза» для конкретного пациента. В случае возобновления инфузии начальная скорость должна быть в два раза ниже, чем скорость инфузии на момент развития реакции. При подозрении на реакцию гиперчувствительности применение препарата ТРИБУВИА необходимо отменить и не возобновлять в дальнейшем (см. разделы 4.3 и 4.8).

Легкие и умеренные инфузионные реакции

При развитии легкой или умеренной ИР (например, головной боли, тошноты, рвоты) скорость инфузии следует уменьшить в два раза по сравнению со скоростью на момент появления симптомов. Следует продолжать введение со сниженной скоростью в течение минимум 30 минут. В случае хорошей переносимости инфузии скорость введения можно увеличить до исходной.

После завершения инфузии

С целью контроля развития иммунологических реакций, в том числе отсроченных, рекомендуется наблюдение пациента в течение минимум 4 часов после окончания инфузии. Более продолжительное наблюдение и госпитализация могут быть рассмотрены при необходимости.

Врач должен предупредить пациента о возможности развития ИР в течение 24 часов после инфузии и при появлении каких-либо симптомов ИР незамедлительно обратиться за медицинской помощью.

ИР могут быть клинически неотличимы от реакций острой гиперчувствительности 1-го типа (опосредованных IgE).

Реакции гиперчувствительности

На фоне терапии препаратом ТРИБУВИА, как и остальными препаратами биологического происхождения, возможно развитие реакций гиперчувствительности. С целью дифференциальной диагностики следует учесть, что в отличие от ИР симптомы гиперчувствительности чаще развиваются при последующих введениях, в то время как ИР максимально выражены во время первой инфузии. Если в ходе последующих инфузий ранее наблюдавшиеся симптомы усугубляются или возникают новые тяжелые симптомы, необходимо немедленно рассмотреть вероятность развития реакции гиперчувствительности. При подозрении на развитие реакции гиперчувствительности во время инфузии необходимо немедленно прекратить инфузию и не возобновлять в дальнейшем (см. раздел 4.3).

Инфекции

Препарат ТРИБУВИА является селективным иммунодепрессантом, в связи с чем не должен применяться у пациентов с активными инфекциями (например, туберкулез) (см. раздел 4.3).

Несмотря на то, что в ходе клинических исследований препарата ТРИБУВИА (BCD-180-1 и BCD-180-2/ELEFTA) инфекционные ИР преимущественно были легкой и умеренной степени тяжести, во время лечения препаратом потенциально могут возникнуть серьезные, в том числе жизнеугрожающие инфекции (см. раздел 4.8). Повышение температуры тела может выступать симптомом как ИР, так и инфекции. В случае если лихорадка сохраняется более 24 часов после инфузии препарата ТРИБУВИА или наблюдается ее нарастание, следует рассмотреть дополнительное обследование пациента для исключения инфекционного заболевания. Терапия выявленной инфекции проводится по принятым стандартам в зависимости от этиологического фактора.

Реактивация гепатита В

При лечении препаратами, вызывающими деплецию В- и Т-лимфоцитов, сообщалось о реактивации инфекции, вызванной вирусом гепатита В, в некоторых случаях приводившей к развитию фульминантного гепатита, печеночной недостаточности, летальному исходу. Перед назначением препарата ТРИБУВИА всем пациентам следует пройти скрининг на наличие инфекции, вызванной вирусом гепатита В, в соответствии с локальными рекомендациями. Препарат ТРИБУВИА не следует назначать пациентам с гепатитом В (см. раздел 4.3).

Вакцинация

Безопасность иммунизации на фоне и после терапии препаратом ТРИБУВИА не изучалась.

Прочие

Ввиду возможного ухудшения течения имеющихся сердечно-сосудистых заболеваний на фоне аксиального спондилоартрита, а также применения глюкокортикоидов с целью премедикации, рекомендуется избегать избыточных физических и психоэмоциональных нагрузок в течение нескольких дней после введения препарата ТРИБУВИА.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Исследования взаимодействия препарата ТРИБУВИА и других лекарственных препаратов не проводились.

При одновременном применении сенипрутуга и иммуносупрессивной терапии, включая глюкокортикоиды в иммуносупрессивных дозах и базисные противовоспалительные препараты (метотрексат, сульфасалазин), нельзя исключить увеличение иммуносупрессии. Таким образом, необходимо учитывать риск развития аддитивного эффекта на иммунную систему.

Решение о назначении препарата ТРИБУВИА пациентам, получающим иммуносупрессивную терапию, должно приниматься лечащим врачом с учетом соотношения риска и пользы для каждого отдельного пациента (см. раздел 5.1).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом (контрацепция у мужчин и женщин)

Влияние препарата ТРИБУВИА на течение и исходы беременности не изучалось. У женщин репродуктивного возраста требуется применение надежных методов контрацепции во время лечения препаратом ТРИБУВИА и в течение не менее 8 недель после его завершения.

Беременность

Данные о применении сенипрутуга у беременных женщин отсутствуют. В исследованиях на животных при многократном введении препарата репродуктивной токсичности, в том числе эмбриотоксичности, фетотоксичности, выявлено не было (см. раздел 5.3). Применение препарата ТРИБУВИА во время беременности противопоказано.

Лактация

Применение препарата ТРИБУВИА при кормлении грудью противопоказано.

Фертильность

Данные о влиянии сенипрутуга на фертильность человека отсутствуют.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Данные о влиянии препарата ТРИБУВИА на способность управлять транспортными средствами и работать с машинами и/или механизмами отсутствуют. Исходя из механизма действия препарата предполагается, что сенипруг не оказывает или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами. Однако после введения препарата ТРИБУВИА возможно появление таких НР, как головокружение, головная боль и снижение артериального давления в рамках инфузионных реакций. В связи с этим следует воздержаться от вождения автотранспорта и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и скорости психомоторных реакций, в ближайшее время после введения препарата ТРИБУВИА до установления факта, что данные НР отсутствуют или прекратились.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

По объединенным данным проведенных клинических исследований препарата ТРИБУВИА (BCD-180-1 и BCD-180-2/ELEFTA, n=299) среди наиболее частых нежелательных реакций (НР) (более чем в 5% случаев) регистрировались ИР, отклонения со стороны крови и лимфатической системы, а также нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки.

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции систематизированы относительно каждого системно-оргannого класса MedDRA с использованием следующей классификации частоты встречаемости:

очень часто ($\geq 1/10$);

часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$);

нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$);

редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1000$);

очень редко ($< 1/10\ 000$);

частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Таблица 3. Нежелательные реакции, выявленные в клинических исследованиях у здоровых добровольцев (BCD-180-1, n=39)¹ и пациентов с активным рентгенологически подтвержденным аксиальным спондилоартритом (BCD-180-2/ELEFTA, n=260)², получивших сенипруг

Система органов	Нежелательная реакция	Частота
<i>Инфекции и инвазии</i>	Инфекции верхних дыхательных путей, инфекции нижних дыхательных путей	Часто
	Инфекции, вызванные вирусом герпеса (назальный герпес и оральный герпес), инфекции уха	Нечасто
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	Лейкоцитоз, нейтрофилия, анемия, нейтропения, лейкопения, лимфопения, моноцитоз	Часто
<i>Эндокринные нарушения</i>	Гипертиреоз, гипотиреозидизм	Часто

Система органов	Нежелательная реакция	Частота
<i>Нарушения со стороны сердца</i>	Брадикардия, тахикардия	Часто
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	Дерматит	Часто
	Зуд, сыпь	Нечасто
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	Пирексия	Часто
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>	Повышение уровня билирубина в крови, повышение уровня аланинаминотрансферазы, повышение уровня аспартатаминотрансферазы, повышение уровня гамма-глутамилтрансферазы, повышение уровня тиреотропного гормона в крови	Часто
	Снижение уровня тироксина, повышение артериального давления	Нечасто
<i>Травмы, интоксикации и осложнения процедур</i>	Инфузионные реакции ³	Очень часто

Примечания:

¹ Открытое несравнительное исследование фармакодинамики, фармакокинетики, безопасности и иммуногенности препарата ТРИБУВИА (АО «БИОКАД», Россия) при его однократном введении в возрастающих дозах здоровым добровольцам», n=39.

² Клиническое исследование № BCD-180-2/ELEFTA «Международное многоцентровое двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование эффективности, безопасности, фармакокинетики и фармакодинамики препарата ТРИБУВИА у пациентов с аксиальным спондилоартритом», n=260, по данным промежуточной оценки, доступной на 13 ноября 2025 года.

³ Симптомы, о которых сообщалось как об инфузионных реакциях в течение 24 часов после инфузии, описаны ниже в подразделе «Инфузионные реакции».

Описание отдельных нежелательных реакций

Инфузионные реакции

По объединенным данным клинических исследований (BCD-180-1 и BCD-180-2/ELEFTA, n=299) частота зарегистрированных ИР составила 65,9% (n=197), из которых подавляющее большинство (96,3%, n=183) имели легкую или умеренную степень тяжести. Единичные случаи (1,3%, n=4) расценивались как серьезные и потребовали госпитализации или ее продления. Случаев летальных ИР в рамках контролируемых клинических исследований не было. Описание симптомов ИР представлено в разделе 4.4. В качестве наиболее частых проявлений ИР отмечены лихорадка, головная боль, озноб, тошнота и рвота. У единичных пациентов такие симптомы ИР как лихорадка, ларингит, гипертензия, эритема и одышка соответствовали 3 степени тяжести.

По данным клинического исследования BCD-180-2/ELEFTA с участием пациентов с активным рентгенологически подтвержденным аксиальным спондилоартритом (p-аксСпА, n=260) ИР явились наиболее частой ИР и были отмечены у 64,2% (n=167) пациентов, получивших терапию сенипрутугом. При этом ИР развивались преимущественно во время или в ближайшие несколько часов после первой инфузии препарата ТРИБУВИА. Из 260 пациентов, получивших первое введение, ИР развились у 60,4% (n=157), из которых 21% (33/157) имели легкую степень тяжести, 74,5% (117/157) умеренную и 4,5% (7/157) тяжелую. Из 256 пациентов, получивших второе введение, ИР были зарегистрированы у 3,5% (n=9), из которых у 55,6% (5/9) были легкой и у 44,4% (4/9) умеренной степени тяжести. Третью инфузию

получили 245 пациентов, из которых 2% (n=5) имели ИР, соответствующие у 60% (3/5) субъектов легкой, а у 40% (2/5) – умеренной степени тяжести. Четвертую инфузию получили 234 пациента, из которых в группе сенипруга 5 мг/кг у 1,1% (1/89) пациентов была ИР легкой степени тяжести, а в группе плацебо, переключенной на сенипруг, у 4,3 % (2/47) пациентов развились ИР умеренной степени тяжести. Критериям серьезности соответствовали ИР в ходе первой инфузии у 1,5% (4/260) пациентов. Единственный случай развития серьезной ИР привел к прекращению терапии препаратом ТРИБУВИА, у остальных пациентов потребовалась коррекция скорости введения препарата и симптоматическая терапия.

Инфекции

Согласно объединенным данным клинических исследований (BCD-180-1 и BCD-180-2/ELEFTA, n=299) частота инфекционных ИР составила 7,7% (n=23).

По результатам клинического исследования BCD-180-2/ELEFTA с участием 260 пациентов с активным р-аксСпА инфекции отмечались у 4,2% участников в рамках плацебо-контролируемого периода исследования. Все зарегистрированные инфекции были легкой или умеренной степени тяжести и разрешились без последствий после стандартного лечения. После окончания плацебо-контролируемого периода исследования и переключения на терапию сенипругом развитие инфекций отмечено у 4,8% (12/252) пациентов по данным промежуточной оценки, доступной на 13 ноября 2025 года. Единичный случай острого среднего отита 2 степени тяжести расценен как серьезный по причине необходимости госпитализации пациента.

Инфекции дыхательных путей

Среди ИР инфекционного характера наиболее часто регистрировались острые инфекции верхних дыхательных путей преимущественно вирусного генеза, которые сопровождались такими симптомами как повышение температуры тела, кашель, насморк, слабость, озноб, боль в горле и другие.

Среди инфекций нижних дыхательных путей зарегистрированы единичные случаи бронхита умеренной степени тяжести, и единственный случай пневмонии умеренной степени тяжести, которые не имели критериев серьезности и разрешились без последствий.

На фоне терапии препаратом ТРИБУВИА у пациентов с аксиальным спондилоартритом зарегистрирован единичный случай коронавирусной инфекции 1 степени тяжести, завершившийся выздоровлением.

Другие локализации ИР данного класса были представлены двумя случаями инфекции уха 2 степени тяжести, один из которых не имел критериев серьезности, второй (острый средний отит) потребовал госпитализации. Оба случая разрешились без последствий после стандартной терапии.

Инфекции, вызванные вирусом герпеса

Герпесвирусная инфекция у пациентов с р-аксСпА, получивших терапию препаратом ТРИБУВИА, была представлена единичным случаем орального герпеса умеренной степени тяжести и единичным случаем назального герпеса легкой степени тяжести без критериев серьезности. Зарегистрированные случаи герпетической инфекции потребовали стандартной терапии и разрешились без последствий.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

По объединенным данным клинических исследований (BCD-180-1 и BCD-180-2/ELEFTA, n=299) частота нарушений со стороны крови и лимфатической системы составила 19,1% (n=57). Подавляющее большинство случаев были легкой и умеренной степени тяжести, носили транзиторный характер, протекали бессимптомно и не требовали назначения терапии.

В рамках клинического исследования BCD-180-2/ELEFTA (n=260) нарушения со стороны крови и лимфатической системы зарегистрированы у 12,7% (n=33) пациентов с активным р-аксСпА, получивших препарат ТРИБУВИА, и были представлены преимущественно лимфопенией (2,7%, n=7), анемией (3,5%, n=9), а также нейтропенией (3,5%, n=9) и лейкопенией (2,7%, n=7). В подавляющем большинстве случаев отклонения были легкой и умеренной степени тяжести. Единичный случай нейтропении 3 степени тяжести не имел критериев серьезности и разрешился без последствий.

Изменения лабораторных и инструментальных данных

В объединенной популяции участников клинических исследований (BCD-180-1 и BCD-180-2/ELEFTA, n=299) изменения лабораторных и инструментальных данных зарегистрированы у 19,1% (n=57) субъектов и представлены повышением уровней билирубина, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, гамма-глутамилтрансферазы в крови, а также случаями снижения уровня тироксина и тиреотропного гормона в крови и повышения артериального давления.

В рамках клинического исследования BCD-180-2/ELEFTA у 13,5% (n=35) из 260 пациентов с активным р-аксСпА, получивших терапию препаратом ТРИБУВИА, зарегистрированы изменения лабораторных и инструментальных данных. Наиболее часто выявляли повышение уровня аланинаминотрансферазы и повышение уровня гамма-глутамилтрансферазы – у 3,3% (10/260) субъектов в каждом случае. НР 3 степени тяжести зарегистрированы у 1,2% (3/260) субъектов: у 1,9% (2/103) субъектов в группе сенипруга 5 мг/кг (повышение уровня аланинаминотрансферазы, повышение уровня гамма-глутамилтрансферазы) и у 0,9% (1/107) субъектов в группе сенипруга 7 мг/кг зарегистрировано повышение уровня аспартатаминотрансферазы. В 1,9% (n=5) случаев отмечалось повышение уровня общего и в 1,5% (n=4) – конъюгированного билирубина. Отклонения были легкой и умеренной степени тяжести, имели преходящий характер, не сопровождалась клинической симптоматикой и не требовали терапии. Также среди пациентов с р-аксСпА зарегистрированы случаи повышения уровня тиреотропного гормона и снижения уровня тироксина в крови легкой степени тяжести без клинических проявлений нарушений функции щитовидной железы. Данные НР разрешились без последствий.

Повышение артериального давления наблюдалось у 0,8% (n=2) пациентов с р-аксСпА. У единственного пациента имелось кратковременное повышение артериального давления, имевшее 3 степень тяжести, остальные соответствовали умеренной степени тяжести.

Эндокринные нарушения

В рамках клинического исследования BCD-180-2/ELEFTA у пациентов с р-аксСпА, получивших терапию препаратом ТРИБУВИА (n=260), эндокринные нарушения отмечены с частотой 2,7% (n=7) и были представлены единичными случаями гипотиреоза и гипертиреоза легкой степени тяжести без критериев серьезности и дополнительных клинико-лабораторных симптомов, свидетельствующих о патологии щитовидной железы.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

В рамках КИ BCD-180-1 и BCD-180-2/ELEFTA (n=299) у 5,7% (n=17) участников отмечены нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки, представленные случаями дерматита, зуда и сыпи.

На фоне терапии препаратом ТРИБУВИА у пациентов с р-аксСпА (n=260) частота нарушений со стороны кожи и подкожной клетчатки составила 5,4% (n=14). Были зарегистрированы единичные случаи зуда и сыпи умеренной степени тяжести. Частота дерматита составила 2,7% (n=7). Единичный случай дерматита имел 3 степень тяжести и соответствовал критериям серьезности в связи с необходимостью госпитализации или ее продления. Все зафиксированные НР со стороны кожи и подкожной клетчатки носили обратимый характер и

разрешились без последствий. Большинство случаев дерматита развились в течение нескольких дней после первой инфузии препарата, сопровождавшейся ИР, и разрешились без последствий. Зуд и эритема являлись в ряде случаев симптомами непосредственно ИР, развившихся в ходе введения ТРИБУВИА, и имели транзиторный характер.

Общие нарушения и реакции в месте введения

В ходе клинического исследования BCD-180-2/ELEFTA было зарегистрировано 2,3% (n=6) случаев пирексии легкой и умеренной степени тяжести вне рамок ИР, спустя более чем 24 часа после введения ТРИБУВИА. Данные ИР не сопровождались дополнительными симптомами и разрешились без последствий.

Нарушения со стороны сердца

В ходе клинического исследования BCD-180-2/ELEFTA у 5,8% (n=15) пациентов с р-аксСпА (n=260) зарегистрированы нарушения со стороны сердца вне связи с ИР, которые у 1,2% (n=3) субъектов были представлены случаями тахикардии легкой и умеренной степени, а у 3,5% (n=9) пациентов отмечена брадикардия легкой степени. Данные ИР имели транзиторный характер, не требовали назначения терапии и разрешились самостоятельно.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1.

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: <https://roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Адрес: 220037, г. Минск, пер. Товарищеский, 2а

Телефон: +375 (17) 242 00 29

Факс: +375 (17) 242 00 29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт: <https://www.rceth.by/>

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства Здравоохранения Республики Казахстан.

Адрес: 010000, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова, 13

Телефон: +7 (7172) 235 135

Электронная почта: pdlc@dari.kz

Сайт: <https://www.ndda.kz>

4.9. Передозировка

Клинические данные о передозировке препаратом ТРИБУВИА отсутствуют. Специфического антидота не существует. При случайном превышении дозы препарата ТРИБУВИА необходимо немедленно прекратить инфузию и наблюдать за пациентом на предмет развития инфузионных реакций. Лечение симптоматическое.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: иммунодепрессанты; моноклональные антитела.

Код АТХ: L04AG17

Механизм действия

Сенипруг представляет собой рекомбинантное моноклональное антитело класса IgG1 с полностью человеческим константным доменом и гуманизированными легкими и тяжелыми цепями переменного домена. Сенипруг производится методом генной инженерии на выделенной культуре клеток китайского хомяка. Мишенью сенипруга является участок рецептора цитотоксических Т-лимфоцитов – сегмент TRBV9. Лимфоциты, имеющие в своем рецепторном аппарате сегмент TRBV9, составляют небольшую часть всех Т-лимфоцитов организма человека, но при этом выступают основным звеном иммунопатологических реакций при развитии аксиального спондилоартрита. TRBV9⁺ Т-лимфоциты относятся к аутореактивным клонам и запускают пролиферацию и дифференцировку иммунных клеток с последующим синтезом провоспалительных цитокинов и повреждением тканей. При аксиальном спондилоартрите происходит накопление TRBV9⁺ Т-лимфоцитов в очаге воспаления. Сенипруг связывается с сегментом TRBV9 Т-лимфоцитов, вызывая деплецию этой специфической узкой группы иммунных клеток, что обуславливает снижение воспаления и служит основой для уменьшения клинических проявлений аксиального спондилоартрита. Сенипруг не влияет на другие разновидности Т-лимфоцитов и на В-клетки. Способность к восстановлению Т-клеток, а также существующий клеточный и гуморальный иммунитет, сохраняются.

Фармакодинамические эффекты

После однократного внутривенного введения сенипруга у здоровых добровольцев деплеция CD8⁺TRBV9⁺ и CD4⁺TRBV9⁺ Т-лимфоцитов отмечалась через 24 часа по данным полимеразной цепной реакции и проточной цитометрии. Минимальные значения относительной представленности TRBV9⁺ Т-лимфоцитов были достигнуты в течение первых 7 дней после инфузии сенипруга во всех изученных дозах. Значимое нарастание относительного и абсолютного количества TRBV9⁺ Т-лимфоцитов наблюдалось спустя 8 месяцев после однократного введения препарата в терапевтической дозе 7 мг/кг, оставаясь значительно ниже исходных значений на протяжении года исследования.

В клиническом исследовании BCD-180-2/ELEFTA у пациентов с аксиальным спондилоартритом после первой инфузии препарата сенипруг у абсолютного большинства субъектов наблюдалась деплеция TRBV9⁺ Т-лимфоцитов. В подавляющем большинстве случаев значения относительной представленности TRBV9⁺ Т-лимфоцитов в периферической крови на неделе 1 и на неделе 12 (перед 2-й инфузией препарата сенипруг) были ниже нижнего предела количественного определения. У абсолютного большинства пациентов фармакодинамические показатели E_{min} (минимальное значение относительной

представленности TRBV9+ Т-лимфоцитов в периферической крови) были равны нулю, а среднее значение T_{min} (время достижения E_{min}) составило 19,7 суток. На неделе 36 (перед 3-й инфузией препарата сенипрутуг) у большинства субъектов значение относительной представленности таргетных клеток не достигали исходного уровня и были приблизительно в 10 раз ниже исходных значений.

Клиническая эффективность и безопасность

Эффективность и безопасность сенипрутуга оценена в международном многоцентровом двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом клиническом исследовании BCD-180-2/ELEFTA с участием 260 взрослых HLA-B27+ пациентов с диагнозом активного р-аксСпА, или анкилозирующего спондилита, при отсутствии ответа, недостаточном ответе или противопоказаниях к применению нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), не получавших генно-инженерные биологические препараты. В рамках протокола участники исследования получили терапию сенипрутугом в дозе 5 мг/кг или 7 мг/кг либо плацебо в виде внутривенной инфузии. Первое введение препарата осуществлялось в объеме $\frac{1}{2}$ (половины) от дозы на неделе 0 в группах активного препарата, и на неделе 24 в группе плацебо, последующие инфузии проводились в полном объеме. Пациенты группы плацебо с целью заслепления получали плацебо на неделях 0 и 12, с недели 24 переводились на введение сенипрутуга, в связи с чем применимо наименование группы – плацебо/сенипрутуг 5 мг/кг.

Исходно в качестве сопутствующей терапии р-аксСпА 43,4% (n=113) пациентов получали НПВП, 28,1% (n=73) сульфасалазин (в дозе, не превышающей 3 г/сутки), 17,7% (n=46) метотрексат (в дозе не более 25 мг/неделю), 16,5% (n=43) системные глюкокортикостероиды в дозе, не превышающей 10 мг/сутки в пересчете на преднизолон. Оценка эффективности и безопасности применения сенипрутуга проведена на протяжении 108 недель исследования.

В период до недели 60 участники исследования в группах сенипрутуга 5 мг/кг и 7 мг/кг получили инфузии препарата на неделях 0, 12, 36, 60 и инфузию плацебо для сохранения заслепления на неделе 24; в группе плацебо/сенипрутуг - инфузии препарата на неделях 24, 36 и 60. В период после недели 60 пациенты в группах сенипрутуга 5 мг/кг и 7 мг/кг, пациенты, соответствовавшие критериям неактивного рентгенологического аксСпА (индекс активности Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score – C-reactive protein (ASDAS-CRP) $<1,3$ на неделях 48 и 60) были рандомизированы в соотношении 1:1 на введение сенипрутуга 1 раз в 12 месяцев (введение на неделе 84 замещено плацебо) и 1 раз в 6 месяцев (получили инфузию на неделе 84). Пациенты группы плацебо/сенипрутуг 5 мг/кг и пациенты групп сенипрутуг 5 мг/кг и 7 мг/кг, не отвечающие указанному выше критерию неактивного рентгенологического аксСпА, получили инфузию препарата на неделе 84. В период с недели 84 режим введения сенипрутуга определялся значениями ASDAS-CRP, полученными на неделе 84:

- Субъекты, имеющие значения индекса ASDAS-CRP $<1,3$, получают инфузии сенипрутуга в предустановленной дозе – 1 раз в 12 месяцев.
- Субъекты, имеющие значения индекса ASDAS-CRP $\geq 1,3$ - $<2,1$, получают инфузии сенипрутуга в предустановленной дозе на неделях 108, 132, 156, режим введения – 1 раз в 6 месяцев.
- Субъекты, имеющие значения индекса ASDAS-CRP $\geq 2,1$, получают инфузии сенипрутуга в предустановленной дозе на неделях 96, 108, 120, 132, 144, 156, режим введения – 1 раз в 3 месяца.

Первичной конечной точкой исследования была доля пациентов, достигших ASAS40 (40% улучшения по критериям ASAS (Assessment of SpondyloArthritis International Society)) на неделе 24. В процессе исследования была продемонстрирована клиническая эффективность сенипрутуга в дозах 5 мг/кг и 7 мг/кг со значимым снижением симптомов воспаления и активности заболевания. Ключевые параметры эффективности сенипрутуга в рамках плацебо-контролируемого периода (до 24 недели) и периода продолжения терапии после переключения

пациентов в группе плацебо на активный препарат (вплоть до 108 недели) представлены в таблицах 4 и 5. При оценке первичной конечной точки на 24 неделе терапии ASAS40 достигли 40,8% субъектов в группе 5 мг/кг, 51,4% пациентов в группе 7 мг/кг и 24,0% субъектов в группе Плацебо, что демонстрирует достоверное превосходство сенипрутуга над плацебо ($p=0,0417$ и $p=0,0012$ соответственно).

Проведенный анализ эффективности сенипрутуга в дозах 5 мг/кг и 7 мг/кг по ключевым параметрам у пациентов с р-аксСпА демонстрирует превосходство над плацебо на неделе 24. Продемонстрировано снижение активности заболевания и выраженности воспаления, а также уменьшение функциональных ограничений.

На неделе 24 продемонстрированы статистически значимые различия в группах терапии сенипрутугом по сравнению с плацебо в отношении снижения индекса Work Productivity and Activity Index (WPAI) относительно исходного уровня по следующим показателям: «снижение работоспособности из-за состояния здоровья» и «снижение эффективности труда из-за состояния здоровья». Также у пациентов, получивших терапию сенипрутугом, наблюдалось увеличение балла физического компонента 36-Item Short Form Health Survey (SF-36) относительно исходного уровня по сравнению с плацебо.

Группа плацебо после переключения на препарат демонстрировала рост показателей эффективности, сопоставимый с показателями в группах активного препарата. Вплоть до 108 недели во всех группах наблюдалось сохранение достигнутого эффекта с тенденцией к дальнейшему снижению показателей клинической, лабораторной и инструментальной активности заболевания в сравнении с исходным уровнем. Изменения основных индексов по сравнению с исходными значениями демонстрировали сохраняющуюся положительную динамику (таблицы 4 и 5).

Таблица 4. Основные показатели клинической эффективности (BCD-180-2/ELEFTA, популяция FAS).

Параметр эффективности	Сенипрутуг 5 мг/кг (N = 103) n (%)	Сенипрутуг 7 мг/кг (N = 107) n (%)	Плацебо / сенипрутуг 5 мг/кг (N = 50) n (%)
Статус активности заболевания:			
Неактивно (ASDAS-CRP <1,3)			
неделя 24	11 (10,7)	19 (17,8)	3 (6,0)
неделя 36	13 (12,6)	22 (20,6)	8 (16,0)
неделя 48	14 (13,6)	17 (15,9)	7 (14,0)
неделя 60	18 (17,5)	20 (18,7)	8 (16,0)
неделя 84	13 (12,6) ***	14 (13,1) ***	8 (16,0) ***
неделя 96	13 (12,6) ***	19 (17,8) ***	6 (12,0) ***
неделя 108	10 (9,7) ***	15 (14,0) ***	6 (12,0) ***
Низкая активность (ASDAS- CRP $\geq 1,3$ и < 2,1)			
неделя 24	24 (23,3)	25 (23,4)	9 (18,0)
неделя 36	18 (17,5)	21 (19,6)	12 (24,0)
неделя 48	23 (22,3)	28 (26,2)	9 (18,0)
неделя 60	20 (19,4)	22 (20,6)	6 (12,0)
неделя 84	20 (19,4) ***	24 (22,4) ***	6 (12,0) ***
неделя 96	25 (24,3) ***	22 (20,6) ***	6 (12,0) ***
неделя 108	22 (21,4) ***	24 (22,4) ***	11 (22,0) ***
Высокая активность (ASDAS- CRP $\geq 2,1$ и $\leq 3,5$)			
неделя 24	40 (38,8)	45 (42,1)	18 (36,0)
неделя 36	48 (46,6) *	43 (40,2)	15 (30,0)

Параметр эффективности	Сенипрутуг 5 мг/кг (N = 103) n (%)	Сенипрутуг 7 мг/кг (N = 107) n (%)	Плацебо / сенипрутуг 5 мг/кг (N = 50) n (%)
неделя 48	43 (41,7)	42 (39,3)	26 (52,0)
неделя 60	38 (36,9)	43 (40,2)	27 (54,0)
неделя 84	35 (34,0) ***	43 (40,2) ***	22 (44,0) ***
неделя 96	29 (28,2) ***	37 (34,6) ***	20 (40,0) ***
неделя 108	35 (34,0) ***	41 (38,3) ***	19 (38,0) ***
Очень высокая активность (ASDAS- CRP > 3,5)			
неделя 24	22 (21,4)*	16 (15,0)*	20 (40,0)
неделя 36	13 (12,6)	16 (15,0)	15 (30,0)
неделя 48	12 (11,7)	13 (12,1)	8 (16,0)
неделя 60	14 (13,6)	13 (12,1)	9 (18,0)
неделя 84	18 (17,5) ***	17 (15,9) ***	11 (22,0) ***
неделя 96	17 (16,5) ***	18 (16,8) ***	12 (24,0) ***
неделя 108	13 (12,6) ***	16 (15,0) ***	10 (20,0) ***
ASAS20			
неделя 24	61 (59,2) [#]	75 (70,1) [#]	21 (42,0)
неделя 36	64 (62,1)	74 (69,2)	30 (60,0)
неделя 48	68 (66,0)	73 (68,2)	32 (64,0)
неделя 60	63 (61,2)**	66 (61,7)**	35 (70,0)**
неделя 84	59 (57,3) ***	69 (64,5) ***	32 (64,0) ***
неделя 96	60 (58,3) ***	70 (65,4) ***	31 (62,0) ***
неделя 108	54 (52,4) ***	68 (63,6) ***	34 (68,0) ***
ASAS40			
неделя 24	42 (40,8) [#]	55 (51,4) [#]	12 (24,0)
неделя 36	41 (39,8)	54 (50,5)	18 (36,0)
неделя 48	52 (50,5)	56 (52,3)	18 (36,0)
неделя 60	47 (45,6)**	54 (50,5)**	16 (32,0)**
неделя 84	41 (39,8) ***	46 (43,0) ***	22 (44,0) ***
неделя 96	45 (43,7) ***	53 (49,5) ***	16 (32,0) ***
неделя 108	43 (41,7) ***	48 (44,9) ***	19 (38,0) ***
Доля субъектов, достигших ответа ASAS5/6			
неделя 24	40 (38,8) [#]	48 (44,9) [#]	9 (18,0)
неделя 36	42 (40,8)	49 (45,8)	20 (40,0)
неделя 48	49 (47,6)	50 (46,7)	18 (36,0)
неделя 60	44 (42,7)**	47 (43,9)**	20 (40,0)**
неделя 84	44 (42,7) ***	48 (44,9) ***	16 (32,0) ***
неделя 96	44 (42,7) ***	50 (46,7) ***	17 (34,0) ***
неделя 108	43 (41,7) ***	50 (46,7) ***	21 (42,0) ***
ASDAS-CII			
неделя 24	59 (57,3) [#]	66 (61,7) [#]	19 (38,0)
неделя 36	60 (58,3)	63 (58,9)	28 (56,0)
неделя 48	69 (67,0)	67 (62,6)	30 (60,0)
неделя 60	64 (62,1)**	65 (60,7)**	27 (54,0)**
неделя 84	53 (51,5) ***	60 (56,1) ***	26 (52,0) ***
неделя 96	55 (53,4) ***	64 (59,8) ***	20 (40,0) ***
неделя 108	57 (55,3) ***	66 (61,7) ***	28 (56,0) ***
ASDAS-MI			
неделя 24	26 (25,2)	40 (37,4) [#]	7 (14,0)
неделя 36	32 (31,1)	41 (38,3)	13 (26,0)

Параметр эффективности	Сенипрутуг 5 мг/кг (N = 103) n (%)	Сенипрутуг 7 мг/кг (N = 107) n (%)	Плацебо / сенипрутуг 5 мг/кг (N = 50) n (%)
неделя 48	36 (35,0)	39 (36,4)	12 (24,0)
неделя 60	37 (35,9)**	34 (31,8)**	12 (24,0)**
неделя 84	31 (30,1)***	29 (27,1)***	14 (28,0)***
неделя 96	29 (28,2)***	34 (31,8)***	11 (22,0)***
неделя 108	30 (29,1)***	34 (31,8)***	15 (30,0)***
Примечания: *уровень статистической значимости $p < 0,05$; # статистическая значимость согласно отношению шансов (ОШ); **в случае отсутствия данных как минимум по одному из исходных параметров значение бинарной конечной точки рассматривалось как пропущенное и не включалось в статистический анализ эффективности на 60 неделе; *** представлены данные по группам с учетом первоначального распределения участников исследования. ASDAS-CII - Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score- clinically important improvement. ASDAS-MI - Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score- major improvement. Популяция FAS (N=260, группа сенипрутуга 5 мг/кг (n=103), группа сенипрутуга 7 мг/кг (n=107), группа Плацебо/сенипрутуг 5 мг/кг (n=50)) включает всех рандомизированных в исследование субъектов, получивших, по крайней мере, одну дозу исследуемого препарата сенипрутуг/плацебо.			

Таблица 5. Изменение значений параметров эффективности относительно исходного уровня (BCD-180-2/ELEFTA, популяция FAS).

Параметр эффективности	Сенипрутуг 5 мг/кг (N = 103) среднее±CO	Сенипрутуг 7 мг/кг (N = 107) среднее±CO	Плацебо / сенипрутуг 5 мг/кг (N = 50) среднее±CO
BASDAI			
неделя 24	-2,88±1,75*#	-2,69±1,91*#	-1,71±2,13
неделя 36	-3,16±1,92*#	-2,97±2,07*#	-2,24±2,00#
неделя 48	-3,28±1,87*#	-2,83±1,98#	-2,46±2,08#
неделя 60	-3,25±1,98#	-2,82±2,14#	-2,58±2,01#
неделя 84	-2,98±2,09**	-2,58±2,05**	-2,56±2,35**
неделя 96	-3,19±2,21**	-2,87±1,99**	-2,43±2,40**
неделя 108	-3,32±2,13**	-2,85±1,85**	-2,89±2,07**
ASDAS-CRP			
неделя 24	-1,47±0,87*#	-1,47±1,08*#	-0,81±0,94
неделя 36	-1,57±0,96#	-1,53±1,07#	-1,38±0,98#
неделя 48	-1,64±0,95#	-1,55±1,04#	-1,40±0,91#
неделя 60	-1,65±1,04#	-1,51±1,10#	-1,30±0,99#
неделя 84	-1,49±1,06**	-1,41±1,08**	-1,37±1,14**
неделя 96	-1,53±1,16**	-1,53±1,14**	-1,27±1,20**
неделя 108	-1,55±1,08**	-1,51±1,04**	-1,53±1,04**
BASFI			
неделя 24	-1,96±1,98*#	-1,71±2,18*#	-0,81±2,17
неделя 36	-1,89±2,14#	-1,85±2,27#	-1,55±2,06#
неделя 48	-2,14±2,04#	-1,80±2,36#	-1,75±2,18#
неделя 60	-2,18±2,07#	-1,79±2,44	-1,79±2,22#
неделя 84	-1,94±2,28**	-1,62±2,20**	-1,90±2,27**
неделя 96	-2,03±2,36**	-1,75±2,31**	-1,80±2,15**
неделя 108	-2,08±2,21**	-1,73±2,29**	-2,12±1,99**
Оценка общей интенсивности боли в спине (BASDAI №2)			

Параметр эффективности	Сенипруг 5 мг/кг (N = 103) среднее±CO	Сенипруг 7 мг/кг (N = 107) среднее±CO	Плацебо / сенипруг 5 мг/кг (N = 50) среднее±CO
неделя 24	-3,2±2,17 ^{*#}	-3,2±2,25 ^{*#}	-2,0±2,15
неделя 36	-3,3±2,34 [#]	-3,5±2,49 [#]	-2,8±2,32 [#]
неделя 48	-3,5±2,35 ^{*#}	-3,2±2,38 [#]	-2,5±2,34 [#]
неделя 60	-3,6±2,44 [#]	-3,1±2,53 [#]	-2,7±2,45 [#]
неделя 84	-3,3±2,41 ^{**}	-3,0±2,42 ^{**}	-3,0±2,57 ^{**}
неделя 96	-3,4±2,72 ^{**}	-3,3±2,39 ^{**}	-2,6±2,63 ^{**}
неделя 108	-3,4±2,60 ^{**}	-3,1±2,28 ^{**}	-3,3±2,23 ^{**}
Оценка интенсивности ночной боли в спине по ЧРШ			
неделя 24	-2,6±2,21 ^{*#}	-3,1±2,74 ^{*#}	-1,7±2,09
неделя 36	-3,3±2,29 [#]	-3,3±2,81 [#]	-2,6±2,48 [#]
неделя 48	-3,3±2,20 [#]	-3,4±2,74 [#]	-2,8±2,63 [#]
неделя 60	-3,2±2,34 [#]	-3,4±2,71 [#]	-2,8±2,35 [#]
неделя 84	-3,1±2,45 ^{**}	-3,3±2,77 ^{**}	-2,9±2,48 ^{**}
неделя 96	-3,2±2,62 ^{**}	-3,5±2,75 ^{**}	-2,7±2,88 ^{**}
неделя 108	-3,1±2,55 ^{**}	-3,6±2,69 ^{**}	-3,1±2,27 ^{**}
Оценка активности заболевания пациентом по ЧРШ			
неделя 24	-2,6±2,02 [#]	-3,0±2,25 ^{*#}	-1,9±2,62
неделя 36	-3,0±2,46 [#]	-3,1±2,53 [#]	-3,0±2,50 [#]
неделя 48	-3,4±2,33 [#]	-3,2±2,29 [#]	-2,9±2,33 [#]
неделя 60	-3,1±2,50 [#]	-3,1±2,48 [#]	-3,0±2,25 [#]
неделя 84	-3,0±2,48 ^{**}	-2,8±2,42 ^{**}	-3,1±2,63 ^{**}
неделя 96	-3,2±2,57 ^{**}	-3,0±2,49 ^{**}	-2,9±2,59 ^{**}
неделя 108	-3,0±2,57 ^{**}	-3,1±2,30 ^{**}	-3,5±2,39 ^{**}
CRP (мг/л)			
неделя 24	-10,7±15,88 ^{*#}	-11,2±17,76 ^{*#}	-2,5±17,02
неделя 36	-10,7±16,41 [#]	-10,9±14,86 [#]	-11,5±15,86 [#]
неделя 48	-11,40±16,50 [#]	-11,36±14,62 [#]	-12,34±15,68 [#]
неделя 60	-12,49±17,77 [#]	-11,56±15,94 [#]	-7,85±17,75 [#]
неделя 84	-9,78±18,23 ^{**}	-11,17±14,58 ^{**}	-8,30±16,36 ^{**}
неделя 96	-8,86±18,79 ^{**}	-12,40±17,25 ^{**}	-7,69±19,24 ^{**}
неделя 108	-9,77±19,23 ^{**}	-10,49±17,65 ^{**}	-10,23±17,47 ^{**}
Изменение индекса ASAS-NSAID			
неделя 24	-11,22±34,81 [#]	-20,99±33,42 ^{*#}	-6,89±53,585
неделя 36	-15,36 ±38,27 [#]	-23,34±34,84 [#]	-12,35±47,35
неделя 48	-27,40±45,98 [#]	-29,42±35,65 [#]	-15,77±74,83 [#]
неделя 60	-23,92±41,26 [#]	-27,01±40,53	-17,05±76,36 [#]
неделя 84	-23,65±40,12 ^{**}	-27,63±47,69 ^{**}	-21,16±80,70 [*]
неделя 96	-24,26±44,08 ^{**}	-31,90±43,33 ^{**}	-21,34±81,76 ^{**}
неделя 108	-25,75±44,26 ^{**}	-33,37±42,77 ^{**}	-22,25±88,80 ^{**}
BASMI			
неделя 24	-0,54±0,79 ^{*#}	-0,42±0,60 ^{*#}	-0,16±0,56
неделя 36	-0,60±0,79 ^{*#}	-0,47±0,60 [#]	-0,36±0,74 [#]
неделя 60	-0,57±0,75 [#]	-0,49±0,65 [#]	-0,47±0,80 [#]
неделя 84	-0,54±0,83 ^{**}	-0,57±0,71 ^{**}	-0,37±0,88 ^{**}
неделя 96	-0,53±0,90 ^{**}	-0,49±0,84 ^{**}	-0,30±0,99 ^{**}
неделя 108	-0,60±0,86 ^{**}	-0,45±0,92 ^{**}	-0,30±1,01 ^{**}
Изменение индекса SPARCC по позвоночнику относительно исходного уровня			
неделя 24	-4,7±10,51 ^{*#}	-6,8±10,77 ^{*#}	-0,8±8,47
неделя 48	-6,6±9,62 [#]	-10,1±10,89 [#]	-7,4±9,93 [#]

Параметр эффективности	Сенипрутуг 5 мг/кг (N = 103) среднее±СО	Сенипрутуг 7 мг/кг (N = 107) среднее±СО	Плацебо / сенипрутуг 5 мг/кг (N = 50) среднее±СО
неделя 108	-7,8±10,15**	-9,5±12,14**	-6,6±12,73**
Примечание: *статистическая значимость различий между группами сенипрутуга в дозах 5 мг/кг и 7 мг/кг и группой плацебо на 24 неделе, определенная с помощью 95% доверительного интервала (ДИ) разницы скорректированных средних; # статистическая значимость изменения показателя внутри группы относительно исходного уровня, определенная с помощью 95% ДИ скорректированного среднего; ** представлены данные по группам с учетом первоначального распределения участников исследования. СО – стандартное отклонение. ЧРШ – числовая рейтинговая шкала. BASDAI - the Bath AS Disease Activity Index. BASFI - the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. ASAS-NSAID - Assessment of SpondyloArthritis International Society- Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug(s). BASMI - Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index. SPARCC - SPondyloArthritis Research Consortium of Canada MRI index. Популяция FAS (N=260, группа сенипрутуга 5 мг/кг (n=103), группа сенипрутуга 7 мг/кг (n=107), группа Плацебо/сенипрутуг 5 мг/кг (n=50)) включает всех рандомизированных в исследование субъектов, получивших, по крайней мере, одну дозу исследуемого препарата сенипрутуг/плацебо.			

В рамках исследования BCD-180-2/ELEFTA была проведена промежуточная оценка эффективности и безопасности сенипрутуга при применении в различных режимах (1 раз в 3 месяца/ 1 раз в 6 месяцев/ 1 раз в 12 месяцев) в зависимости от активности заболевания по ASDAS-CRP на неделе 84 терапии.

Так, в рамках анализа было продемонстрировано (таблица 6):

- Применение сенипрутуга у субъектов с низкой активностью аксСпА (ASDAS-CRP $\geq$ 1,3 и ASDAS-CRP < 2,1) в режиме 1 раз в 6 месяцев, а также у пациентов с неактивным аксСпА (ASDAS-CRP < 1,3) в режиме 1 раз в 12 месяцев обеспечивало стабильный контроль заболевания с сохранением достигнутого клинического эффекта.
- Применение сенипрутуга у субъектов с высокой и очень высокой активностью (ASDAS-CRP $\geq$ 2,1) 1 раз в 3 месяца приводило к снижению активности аксСпА, о чем свидетельствует нарастание доли пациентов с низкой активностью по ASDAS-CRP и неактивным заболеванием (ASDAS-CRP < 1,3), а также рост числа субъектов, достигших ASAS40, ASAS20, ASAS5/6, частичной ремиссии ASAS, ASDAS-СП, ASDAS-MI, а также клинического ответа.
- Перевод субъектов на введении сенипрутуга 1 раз в 3 месяца в дозах не приводил к нарастанию частоты или тяжести нежелательных явлений.

Таблица 6. Оценка показателей эффективности при применении препарата сенипрутуг 1 раз в 3 месяца/ 1 раз в 6 месяцев/ 1 раз в 12 месяцев (BCD-180-2/ELEFTA, популяция mFAS)

Статус, n (%)	Сенипрутуг 5 мг/кг			Сенипрутуг 7 мг/кг			Плацебо / сенипрутуг 5 мг/кг		
	1р / 3 мес (N = 50)	1р / 6 мес (N = 22)	1р / 12 мес (N = 14)	1р / 3 мес (N = 59)	1р / 6 мес (N = 22)	1р / 12 мес (N = 17)	1р / 3 мес (N = 32)	1р / 6 мес (N = 7)	1р / 12 мес (N = 8)
Статус активности ASDAS-CRP, n (%)									
Неделя 84, n	50	22	14	59	22	17	32	7	8
< 1,3	0	0	13 (92,9)	0	0	14 (82,4)	0	0	8 (100)
$\geq$ 1,3 и < 2,1	0	19 (86,4)	1 (7,1)	0	21 (95,5)	3 (17,6)	0	6 (85,7)	0
$\geq$ 2,1 и $\leq$ 3,5	32 (64,0)	3 (13,6)	0	42 (71,2)	1 (4,5)	0	21 (65,6)	1 (14,3)	0

Статус, n (%)	Сенипругут 5 мг/кг			Сенипругут 7 мг/кг			Плацебо / сенипругут 5 мг/кг		
	1p / 3 мес (N = 50)	1p / 6 мес (N = 22)	1p / 12 мес (N = 14)	1p / 3 мес (N = 59)	1p / 6 мес (N = 22)	1p / 12 мес (N = 17)	1p / 3 мес (N = 32)	1p / 6 мес (N = 7)	1p / 12 мес (N = 8)
> 3,5	18 (36,0)	0	0	17 (28,8)	0	0	11 (34,4)	0	0
Неделя 96	48	22	14	58	22	16	30	7	7
< 1,3	1 (2,1)	1 (4,5)	11 (78,6)	1 (1,7)	5 (22,7)	13 (81,3)	0	1 (14,3)	5 (71,4)
≥ 1,3 и < 2,1	4 (8,3)	18 (81,8)	3 (21,4)	5 (8,6)	14 (63,6)	3 (18,8)	0	4 (57,1)	2 (28,6)
≥ 2,1 и ≤ 3,5	26 (54,2)	3 (13,6)	0	34 (58,6)	3 (13,6)	0	19 (63,3)	1 (14,3)	0
> 3,5	17 (35,4)	0	0	18 (31,0)	0	0	11 (36,7)	1 (14,3)	0
Неделя 108	45	22	14	58	22	16	31	7	8
< 1,3	2 (4,4)	2 (9,1)	6 (42,9)	1 (1,7)	2 (9,1)	12 (75,0)	0	0	6 (75,0)
≥ 1,3 и < 2,1	3 (6,7)	14 (63,6)	6 (42,9)	6 (10,3)	14 (63,6)	4 (25,0)	5 (16,1)	4 (57,1)	2 (25,0)
≥ 2,1 и ≤ 3,5	27 (60,0)	6 (27,3)	2 (14,3)	35 (60,3)	6 (27,3)	0	16 (51,6)	3 (42,9)	0
> 3,5	13 (28,9)	0	0	16 (27,6)	0	0	10 (32,3)	0	0
Неделя 120	43	21	14	58	22	16	31	6	7
< 1,3	2 (4,7)	3 (14,3)	7 (50,0)	2 (3,4)	4 (18,2)	12 (75,0)	0	0	4 (57,1)
≥ 1,3 и < 2,1	1 (2,3)	12 (57,1)	5 (35,7)	10 (17,2)	13 (59,1)	4 (25,0)	3 (9,7)	5 (83,3)	3 (42,9)
≥ 2,1 и ≤ 3,5	28 (65,1)	6 (28,6)	2 (14,3)	29 (50,0)	4 (18,2)	0	18 (58,1)	1 (16,7)	0
> 3,5	12 (27,9)	0	0	17 (29,3)	1 (4,5)	0	10 (32,3)	0	0
Неделя 132	42	22	14	56	22	16	31	6	8
< 1,3	2 (4,8)	6 (27,3)	4 (28,6)	2 (3,6)	4 (18,2)	11 (68,8)	0	1 (16,7)	5 (62,5)
≥ 1,3 и < 2,1	3 (7,1)	8 (36,4)	6 (42,9)	12 (21,4)	10 (45,5)	3 (18,8)	3 (9,7)	4 (66,7)	3 (37,5)
≥ 2,1 и ≤ 3,5	22 (52,4)	7 (31,8)	2 (14,3)	32 (57,1)	8 (36,4)	1 (6,3)	19 (61,3)	1 (16,7)	0
> 3,5	15 (35,7)	1 (4,5)	2 (14,3)	10 (17,9)	0	1 (6,3)	9 (29,0)	0	0
Неделя 144	41	21	14	54	21	15	31	5	7
< 1,3	2 (4,9)	6 (28,6)	8 (57,1)	2 (3,7)	5 (23,8)	9 (60,0)	0	1 (20,0)	7 (100)
≥ 1,3 и < 2,1	3 (7,3)	13 (61,9)	4 (28,6)	9 (16,7)	11 (52,4)	4 (26,7)	3 (9,7)	4 (80,0)	0
≥ 2,1 и ≤ 3,5	23 (56,1)	2 (9,5)	1 (7,1)	30 (55,6)	5 (23,8)	2 (13,3)	20 (64,5)	0	0
> 3,5	13 (31,7)	0	1 (7,1)	13 (24,1)	0	0	8 (25,8)	0	0
Неделя 156	22	12	9	29	14	10	15	4	4
< 1,3	0	2 (16,7)	5 (55,6)	1 (3,4)	4 (28,6)	7 (70,0)	0	1 (25,0)	4 (100)
≥ 1,3 и < 2,1	3 (13,6)	6 (50,0)	2 (22,2)	3 (10,3)	6 (42,9)	3 (30,0)	1 (6,7)	2 (50,0)	0
≥ 2,1 и ≤ 3,5	14 (63,6)	4 (33,3)	2 (22,2)	17 (58,6)	4 (28,6)	0	9 (60,0)	1 (25,0)	0
> 3,5	5 (22,7)	0	0	8 (27,6)	0	0	5 (33,3)	0	0
ASAS40									
Неделя 84	49	22	14	59	22	17	32	7	8
Достиг	8 (16,3)	19 (86,4)	14 (100)	17 (28,8)	15 (68,2)	14 (82,4)	10 (31,3)	5 (71,4)	7 (87,5)
Неделя 96	47	22	14	58	22	16	30	7	7
Достиг	12 (25,5)	19 (86,4)	14 (100)	23 (39,7)	15 (68,2)	15 (93,8)	7 (23,3)	4 (57,1)	5 (71,4)
Неделя 108	44	22	14	58	22	16	31	7	8
Достиг	14 (31,8)	19 (86,4)	10 (71,4)	19 (32,8)	16 (72,7)	13 (81,3)	8 (25,8)	5 (71,4)	6 (75,0)
Неделя 120	42	21	14	58	22	16	31	6	7
Достиг	13 (31,0)	17 (81,0)	10 (71,4)	22 (37,9)	15 (68,2)	14 (87,5)	11 (35,5)	4 (66,7)	5 (71,4)
Неделя 132	41	22	14	56	22	16	31	6	8
Достиг	13 (31,7)	16 (72,7)	8 (57,1)	28 (50,0)	16 (72,7)	12 (75,0)	13 (41,9)	3 (50,0)	6 (75,0)
Неделя 144	40	21	14	54	21	15	31	5	7
Достиг	10 (25,0)	19 (90,5)	10 (71,4)	22 (40,7)	17 (81,0)	13 (86,7)	12 (38,7)	3 (60,0)	6 (85,7)
Неделя 156	22	12	9	29	14	10			
Достиг	8 (36,4)	10 (83,3)	7 (77,8)	14 (48,3)	11 (78,6)	10 (100)	6 (37,5)	2 (50,0)	4 (100)

Статус, n (%)	Сенипруг 5 мг/кг			Сенипруг 7 мг/кг			Плацебо / сенипруг 5 мг/кг		
	1p / 3 мес (N = 50)	1p / 6 мес (N = 22)	1p / 12 мес (N = 14)	1p / 3 мес (N = 59)	1p / 6 мес (N = 22)	1p / 12 мес (N = 17)	1p / 3 мес (N = 32)	1p / 6 мес (N = 7)	1p / 12 мес (N = 8)
Примечание: Приведены доли субъектов, достигших ответа по критерию, процент субъектов рассчитан от количества субъектов на визите. Значения ASDAS-CRP < 1,3 соответствует неактивному заболеванию, значения $\geq 1,3$ и < 2,1 – низкой активности заболевания. Популяция mFAS (группа сенипруга 5 мг/кг (n=86), группа сенипруга 7 мг/кг (n=98), группа Плацебо/сенипруг 5 мг/кг (n=47)) включает в себя всех субъектов популяции FAS (N=260, группа сенипруга 5 мг/кг (n=103), группа сенипруга 7 мг/кг (n=107), группа Плацебо/сенипруг 5 мг/кг (n=50)), которым была проведена оценка активности заболевания по ASDAS-CRP на неделе 84 и которые получили введение сенипруга на неделе 84.									

Иммуногенность

При исследовании иммуногенности в клиническом исследовании BCD-180-1 формирование связывающих антител после внутривенной инфузии сенипруга наблюдалось у 3 из 39 здоровых добровольцев, при этом нейтрализующих антител у участников выявлено не было.

В клиническом исследовании BCD-180-2/ELEFTA в анализ иммуногенности вошли данные 256 пациентов с p-аксСпА. К 36 неделе у 5,1% (n=13) участников были выявлены связывающие антитела. При этом нейтрализующие антитела не обнаружены.

После недели 36, связывающие антитела не выявлялись, поэтому определение наличия нейтрализующих антител не выполнялось.

5.2. Фармакокинетические свойства

При изучении фармакокинетических свойств однократного внутривенного введения сенипруга в дозах от 0,03 мг/кг до 7 мг/кг наблюдалось увеличение значений фармакокинетических параметров C_{max} , AUC_{0-2016} , $AUC_{0-\infty}$ с увеличением вводимой дозы. Изменения других параметров фармакокинетики не имели дозозависимого характера. По результатам клинического исследования BCD-180-2/ELEFTA режим дозирования препарата сенипруг 1 раз в 3 месяца не приводит к остаточным концентрациям ($C_{predose}$), превышающим ранее зарегистрированные.

Абсорбция

Препарат вводится внутривенно. Другие пути введения препарата не изучались. После первой инфузии сенипруга в дозе 3,5 мг/кг, что равно половине терапевтической дозы 7 мг/кг, среднее значение максимальной концентрации (C_{max}) составило 94,4 мкг/мл, а среднее значение времени ее достижения (T_{max}) – 32,5 часа. Среднее значение показателя AUC_{0-12w} препарата сенипруг на протяжении трех месяцев после инфузии составило 34,2 мг*ч/мл. При применении сенипруга в рекомендованном режиме дозирования средние значения остаточных концентраций составили 2,6 мкг/мл перед введением на неделе 12 и 0,6 мкг/мл перед введением на неделе 36.

Распределение

Среднее значение объема распределения (V_d) после первой инфузии сенипруга в дозе 3,5 мг/кг, что равно половине терапевтической дозы 7 мг/кг, составляет 5,02 мл.

Биотрансформация и элиминация

Отдельных исследований метаболизма препарата сенипруг не проводили. Известно, что метаболизм биологических препаратов представляет собой протеолитическое расщепление до олигопептидов и отдельных аминокислот.

Среднее значение клиренса сенипрутуга составило 11,7 мл/ч. Среднее значение константы скорости элиминации (K_{el} , $1/ч$) было равно 0,00183 и имело дозозависимый характер. Среднее значение периода полувыведения ($T_{1/2}$) сенипрутуга не имело четкой дозозависимости в диапазоне доз от 0,03 мг/кг до 7 мг/кг и для рекомендуемой дозы 7 мг/кг составило 21,1 суток.

Почечная и печеночная недостаточность

Параметры фармакокинетики сенипрутуга у пациентов с почечной и печеночной недостаточностью не оценивали.

Лица пожилого возраста (старше 65 лет)

У пациентов в возрасте старше 65 лет параметры фармакокинетики сенипрутуга отдельно не изучались.

5.3. Данные доклинической безопасности

В исследованиях фармакологической безопасности однократных и многократных доз, вводимых внутривенно яванским макакам, не обнаружено негативного воздействия, которое могло бы проявиться при применении препарата у человека. Изменения общего состояния животных, клинических и лабораторных признаков токсичности не обнаружено. Исследуемый препарат не оказывал отрицательного влияния на центральную нервную, сердечно-сосудистую, и дыхательную системы, а также на функцию почек, печени и репродуктивной системы. При многократном введении сенипрутуга животным не было выявлено репродуктивной токсичности и генотоксичности. Исследования канцерогенности в рамках доклинической оценки безопасности фармацевтических биологических препаратов не проводились. Продемонстрировано отсутствие иммунотоксичности и местнораздражающего действия препарата ТРИБУВИА. В рамках доклинических исследований выявлена кросс-реактивность препарата в тканях слизистой оболочки тонкой кишки, желудка, желчного пузыря, мышечной оболочки желудка человека. В связи с этим нельзя исключить проявление данного влияния при применении препарата у человека. Введение препарата ТРИБУВИА вызывало ожидаемый уровень деплеции Т-лимфоцитов у животных, что обусловлено специфической активностью препарата. Многократное внутривенное введение препарата не сопровождалось повышением уровня IgE в сыворотке и пролиферативной активностью лимфоцитов периферической крови, что свидетельствует об отсутствии аллергизирующего действия, обусловленного развитием реакций гиперчувствительности замедленного (IV) типа.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Пролин

Гистидин

Гистидина гидрохлорид моногидрат

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

Препарат ТРИБУВИА несовместим с раствором глюкозы.

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

6.3. Срок годности (срок хранения)

Невскрытый флакон

3 года.

Приготовленный раствор

Химическая и физическая стабильность готового к применению лекарственного препарата подтверждена в течение 24 часов при 5 ± 3 °C с последующим хранением в течение 16 ч при 25 ± 2 °C (с учетом введения препарата), либо при хранении в течение 24 часов при 25 ± 2 °C.

С микробиологической точки зрения, если метод вскрытия (восстановления, разведения) не препятствует микробной контаминации, лекарственный препарат подлежит немедленному применению.

Если лекарственный препарат не введен немедленно, хранение готового к применению лекарственного препарата и обеспечение условий является обязанностью пользователя.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в оригинальной упаковке (пачке картонной) для защиты от света при температуре от 2 до 8 °C. Не замораживать.

Условия хранения после разбавления лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 1, 1,6 или 5 мл препарата помещают во флакон из бесцветного нейтрального стекла I гидролитического класса, укупоренный бромбутиловой резиновой пробкой, с обкаткой алюминиевым колпачком с пластиковой крышкой типа «flip-off». На каждый флакон наклеивают самоклеящуюся этикетку.

По 1 флакону (объемом наполнения 1, 1,6 и 5 мл) с листком-вкладышем помещают в пачку из картона, или по 1 флакону (объемом наполнения 1 и 1,6 мл) в контурной ячейковой упаковке из ПВХ пленки с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

6.6. Особые меры предосторожности при утилизации использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Правила приготовления раствора для инфузий

Подготовка препарата к введению должна проводиться в асептических условиях. Для приготовления раствора для инфузий препарата ТРИБУВИА следует использовать стерильные иглу и шприц. Препарат не содержит консервантов и после разведения предназначен для использования в рамках одной инфузии в день приготовления.

При указанных в разделе 6.3. условиях срок хранения раствора должен включать время инфузии препарата. Если инфузию не удастся завершить в указанный период, оставшийся в инфузионном пакете раствор следует уничтожить.

Перед применением концентрат во флаконе следует проверить (визуально) на предмет отсутствия механических примесей и изменения окраски. Концентрат нельзя использовать при изменении окраски или при наличии дискретных посторонних включений. В приготовленном инфузионном растворе препарата ТРИБУВИА допускается содержание мелкодисперсных прозрачных и/или отражающих свет частиц, что сопровождается усилением опалесценции. Готовый инфузионный раствор нельзя подвергать механическому воздействию: не трясти и не взбалтывать.

Необходимый объем концентрата препарата ТРИБУВИА в миллилитрах для ПЕРВОЙ инфузии рассчитывается по формуле:

$$\frac{3,5 \text{ мг/кг} \times \text{масса тела пациента в кг}}{25 \text{ мг/мл}}$$

Необходимый объем концентрата полной дозы препарата ТРИБУВИА в миллилитрах для ВТОРОЙ И ПОСЛЕДУЮЩИХ инфузий рассчитывается по формуле:

$$\frac{7 \text{ мг/кг} \times \text{масса тела пациента в кг}}{25 \text{ мг/мл}}$$

Полученное значение объема концентрата рекомендуется округлять до целых значений по стандартным правилам математического округления.

Необходимый объем концентрата препарата ТРИБУВИА разводится в 0,9% растворе натрия хлорида. Используя стерильный шприц с иглой, из инфузионного пакета (флакона) с 0,9% раствором натрия хлорида необходимо изъять объем содержимого, соответствующий рассчитанному объему концентрата ТРИБУВИА, а также излишек 0,9% раствора натрия хлорида, таким образом, чтобы после внесения концентрата сенипруга конечный объем инфузионного раствора составил 150 мл при первом введении и 300 мл при втором и последующем введениях. Используя стерильный шприц с иглой, набрать необходимый объем концентрата препарата ТРИБУВИА из флакона/флаконов и перенести в подготовленный инфузионный пакет (флакон) с 0,9% раствором натрия хлорида.

Непосредственно перед инфузией содержимое инфузионного пакета должно иметь комнатную температуру. Не нагревать раствор на открытом огне или водяной бане.

Совместимость

Раствор препарата ТРИБУВИА исследовался в инфузионных растворах в упаковке из пластика. Для разведения препарата ТРИБУВИА строго рекомендовано использование 0,9% раствора натрия хлорида.

Инструкция по уничтожению неиспользованного препарата или препарата с истекшим сроком годности.

Попадание лекарственного препарата ТРИБУВИА в окружающую среду должно быть сведено к минимуму. Не следует утилизировать препарат в сточные воды или вместе с бытовыми отходами. Уничтожение неиспользованного препарата или препарата с истекшим сроком годности должно проводиться в соответствии с локальными требованиями.

Следует строго соблюдать следующие пункты в отношении использования и утилизации шприцев и других острых медицинских предметов:

- никогда не использовать повторно иглы и шприцы;
- все использованные иглы и шприцы следует поместить в контейнер для острых отходов (одноразовый контейнер, устойчивый к прокалыванию).

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

АО «БИОКАД»

198515, г. Санкт-Петербург, вн.тер.г. поселок Стрельна, ул. Связи, д. 38, стр. 1, помещ. 89.

Телефон: +7 (812) 380 49 33.

Факс: +7 (812) 380 49 34.

Адрес электронной почты: biocad@biocad.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей в Российской Федерации, Республике Беларусь и Республике Казахстан направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «БИОКАД»

198515, г. Санкт-Петербург, вн.тер.г. поселок Стрельна, ул. Связи, д. 38, стр. 1, помещ. 89

Телефон: +7 (812) 380 49 33

Факс: +7 (812) 380 49 34

Адрес электронной почты: biocad@biocad.ru

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(005300)-(ПГ-RU)

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

10. УСТАНОВЛЕНИЕ ПОСТРЕГИСТРАЦИОННЫХ МЕР

Данный лекарственный препарат зарегистрирован по процедуре «условной регистрации», и по этому лекарственному препарату ожидается представление дополнительных данных. Министерство здравоохранения Российской Федерации будет проводить ежегодно экспертизу новых сведений о препарате, а данная общая характеристика лекарственного препарата будет обновляться по мере необходимости.

Общая характеристика лекарственного препарата ТРИБУВИА доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) (https://lk.regmed.ru/register/EAEU_SmPC)