

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

▼ Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к работникам 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 "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.

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

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

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**2.1. Общее описание**

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

2.2. 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.

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 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 и рассчитывается в соответствии с массой тела пациента.

С целью снижения риска развития инфузионных реакций (ИР) 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 препарата 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 после второго 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 первого введения	Объем концентрата препарата, соответствующий полной рекомендованной дозе 7 мг/кг, разводится в 0,9% растворе натрия хлорида до общего объема	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

		инфузионного раствора 300 мл	тяжести возможны снижение скорости или приостановка инфузии с последующим ее возобновлением.
Третье введение	Через 6 месяцев. Расчет интервала до следующего введения производится от даты последней инфузии	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: 3 месяца между первым и вторым введением и 6 месяцев между вторым и третьим введением.

Коррекция дозы

Коррекция дозы не исследовалась и не рекомендована.

Длительность применения

Продолжительность применения препарата ТРИБУВИА определяется лечащим врачом с учетом эффективности и переносимости терапии.

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 сенипруг 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, подраздел «Фармакокинетика у особых групп пациентов / пациенты с нарушением функции почек»).

Нарушение функции печени

Эффективность и безопасность применения препарата ТРИБУВИА у пациентов с нарушением функции печени отдельно не изучались. Так как сенипруг не метаболизируется в печени, предполагается, что изменение дозы у пациентов с нарушением функций печени не требуется (см. раздел 5.2, подраздел «Фармакокинетика у особых групп пациентов / пациенты с нарушением функции печени»).

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 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	Комментарии
			препарата (допускается применение другого препарата из указанной группы в сопоставимой по эффективности дозе)	
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
		Антагонист H3 рецепторов	Ондансетрон 8 мг внутривенно	
		Блокатор H1-гистаминовых рецепторов	Хлоропирамин 1,0 мл внутримышечно	

		Анальгезирующее ненаркотическое средство	Парацетамол 1000 мг перорально	введение преднизолона, антагониста 5-HT ₃ рецепторов, далее внутримышечную инъекцию препарата из группы блокаторов H ₁ -гистаминовых рецепторов, а затем пероральный прием парацетамола
--	--	--	--------------------------------------	---

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+ T-лимфоцитов. ИР могут развиваться во время 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.

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.

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 остальных препаратов 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.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Исследования взаимодействия препарата ТРИБУВИА и других лекарственных препаратов не проводились.

При одновременном применении сенипруга 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 сенипрутуг 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 ИР (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 представлены в соответствии с системно-органной классификацией (MedDRA) и установленными категориями по частоте встречаемости:

- Очень часто: $\geq 1/10$;
- Часто: от $\geq 1/100$, но $< 1/10$;
- Нечасто: от $\geq 1/1000$, но $< 1/100$;
- Редко: от $\geq 1 /10\ 000$, но $<1 /1000$;
- Очень редко: $< 1 /10\ 000$;

Частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Таблица 3. Нежелательные реакции, отмеченные 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 сенипрутуг.

Система органов	Нежелательная реакция	Частота
<i>Инфекции и инвазии</i>	Инфекции верхних дыхательных путей	Часто
	Инфекции нижних дыхательных путей	
	Инфекции, вызванные вирусом герпеса (назальный герпес и оральный герпес)	Нечасто
	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
<i>Нарушения со стороны сердца</i>	Брадикардия	Часто
	Тахикардия	Нечасто
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	Дерматит	Часто
	Зуд, сыпь	Нечасто

Система органов	Нежелательная реакция	Частота
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	Пирексия	Часто
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>	Повышение уровня билирубина в крови	Часто
	Повышение уровня аланинаминотрансферазы, повышение уровня аспартатаминотрансферазы	Часто
	Повышение уровня тиреотропного гормона в крови, снижение уровня тироксина, повышение артериального давления	Нечасто
<i>Травмы, интоксикации и осложнения процедур</i>	Инфузионные реакции ³	Очень часто

¹ Открытое несравнительное исследование фармакодинамики, фармакокинетики, безопасности и иммуногенности препарата BCD-180 (ЗАО «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 BCD-180 у пациентов с аксиальным спондилоартритом», n=260, длительность терапии сенипрутугом 48 недель.

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 случаев зарегистрированных ИР составила 63,5% (N=190), 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 61,9% (n=161) пациентов, получивших терапию сенипрутугом. При этом ИР развивались преимущественно во время

или после первой инфузии препарата ТРИБУВИА (92,4% случаев ИР), в рамках второго введения отмечались с существенно меньшей частотой (5,3% случаев), а на фоне последующих введений наблюдались единичные ИР легкой степени тяжести. 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 5,4% (n=16).

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 вплоть до 48 недель терапии сенипрутугом развитие инфекций отмечено у 1,6% пациентов. 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 легкой и умеренной степени тяжести, и единственный случай пневмонии умеренной степени тяжести, которые не имели критериев серьезности и разрешились без последствий.

На фоне терапии препаратом ТРИБУВИА 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 без критериев серьезности. Зарегистрированный случай герпетической инфекции потребовал стандартной терапии и разрешился 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 15,7% (n=47). 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 9,2% (n=24) пациентов с активным р-аксСпА, получивших препарат ТРИБУВИА, и были представлены преимущественно лимфопенией (2,7%, n=7), анемией (2,3%, n=6), а также нейтропенией (1,9%, n=5) и лейкопенией (1,9%, n=5). 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 14,0% (n=42) субъектов и представлены повышением уровней билирубина, аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы в крови, а также единичными случаями снижения уровня тироксина и тиреотропного гормона в крови и повышения артериального давления.

В рамках клинического исследования BCD-180-2/ELEFTA у 8,8% (n=23) из 260 пациентов с активным р-аксСпА, получивших терапию препаратом ТРИБУВИА, зарегистрированы изменения лабораторных и инструментальных данных. По результатам биохимического анализа крови в 1,5% (n=4) 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. У 2,7% (n=7) пациентов с р-аксСпА отмечено повышение уровня печеночных аминотрансфераз легкой и умеренной степени тяжести. Единичный случай повышения уровня аспартатаминотрансферазы имел 3 степень тяжести без критериев серьезности. Также среди пациентов с р-аксСпА зарегистрированы единичные 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 степени 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 2,3% (n=6) 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 подкожной клетчатки

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 3,1% (n=8). 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 НР не сопровождались дополнительными симптомами и разрешились без последствий.

Нарушения со стороны сердца

В ходе клинического исследования BCD-180-2/ELEFTA у пациентов с р-аксСпА (n=260) зарегистрировано 5,0% (n=13) случаев нарушений со стороны сердца, которые были представлены единичными случаями тахикардии легкой и умеренной степени вне связи с ИР. У 3,8% (n=10) пациентов отмечена брадикардия легкой степени. Данные НР имели транзиторный характер, не требовали назначения терапии и разрешились самостоятельно.

Дети

Отдельных клинических или фармакокинетических исследований препарата ТРИБУВИА с участием детей и подростков не проводилось.

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

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

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети Интернет:

<https://roszdravnadzor.gov.ru>

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: L04AG

Механизм действия

Сенипрутуг представляет собой рекомбинантное моноклональное антитело класса IgG1 с полностью человеческим константным доменом и гуманизированными легкими и тяжелыми цепями переменного домена. Сенипрутуг производится методом генной инженерии на выделенной культуре клеток китайского хомяка. Мишенью сенипрутуга 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. Сенипрутуг 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. Сенипрутуг 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 сенипрутуга 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 сенипрутуга 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 сенипрутуг 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 сенипрутуг) 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 препарата ТРИБУВИА оценена в международном многоцентровом двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом клиническом исследовании BCD-180-2/ELEFTA с участием 260 взрослых пациентов с диагнозом активного р-аксСпА, или анкилозирующего спондилита, при отсутствии ответа, недостаточном ответе или противопоказаниях к применению НПВП, не получавших генно-инженерные биологические препараты. В рамках протокола участники исследования получили терапию сенипрутугом в дозе 5 мг/кг (группа 1) или 7 мг/кг (группа 2) либо плацебо (группа 3) в виде внутривенной инфузии. 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 ТРИБУВИА проведена на протяжении 48 недель исследования. За оцениваемый период участники групп 1 и 2 получили три введения препарата: первое в объеме $\frac{1}{2}$ (половины) дозы исходно и последующие в объеме полной дозы на 3 и 9 месяце (на неделях 12 и 36) от начала терапии, а также инфузию плацебо на 6 месяце (на неделе 24) с целью заслепления. Пациенты 3 группы получили введение плацебо на неделях 0 и 12, а далее после оценки параметров эффективности и безопасности были переключены на активный препарат и получили инфузию сенипрутуга на неделе 24 (в объеме $\frac{1}{2}$ дозы) и полную дозу из расчета 5 мг/кг на неделе 36. 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 препарата ТРИБУВИА 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 48 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).

Таблица 4. Основные показатели клинической эффективности (BCD-180-2/ELEFTA, n=260).

Параметр эффективности	Сенипрутуг 5	Сенипрутуг 7	Плацебо
	мг/кг (N = 103) n (%)	мг/кг (N = 107) n (%)	сенипрутуг 5 мг/кг (N = 50) n (%)
Статус активности заболевания:			
Неактивно (ASDAS-CPB <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)
Низкая активность (ASDAS-CPB >= 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)
Высокая активность (ASDAS-CPB >= 2,1 и <= 3,5)			
неделя 24	40 (38,8)	45 (42,1)	18 (36,0)
неделя 36	48 (46,6)*	43 (40,2)	15 (30,0)
неделя 48	43 (41,7)	42 (39,3)	26 (52,0)
Очень высокая активность (ASDAS-CPB > 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)
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)
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)
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)
ASDAS-CP			
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)
ASDAS-MI			
неделя 24	26 (25,2)	40 (37,4) #	7 (14,0)
неделя 36	32 (31,1)	41 (38,3)	13 (26,0)
неделя 48	36 (35,0)	39 (36,4)	12 (24,0)

Примечание:

*уровень статистической значимости $p < 0,05$; # статистическая значимость согласно отношения шансов (ОШ)

Проведенный анализ эффективности препарата ТРИБУВИА 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 неделях 36 и 48 в группе Плацебо/сенипругут 5 мг/кг наблюдался рост показателей эффективности, обусловленный переключением с плацебо на сенипругут, в то время как в группах сенипругута 5 мг/кг и 7 мг/кг наблюдалось удержание достигнутого эффекта с тенденцией к дальнейшему снижению показателей клинической, лабораторной и инструментальной активности заболевания в сравнении с исходным уровнем (таблицы 4 и 5).

Таблица 5. Изменение значений параметров эффективности относительно исходного уровня. Популяция FAS

Параметр эффективности	Сенипругут 5 мг/кг (N = 103) среднее±CO	Сенипругут 7 мг/кг (N = 107) среднее±CO	Плацебо / сенипругут 5 мг/кг (N = 50) среднее±CO
BASDAI			
неделя 24	-2,88±1,750*#	-2,69±1,905*#	-1,71±2,130
неделя 36	-3,16±1,919*#	-2,97±2,066*#	-2,24±1,996#
неделя 48	-3,28±1,872*#	-2,83±1,976#	-2,46±2,077#
ASDAS-СРБ			
неделя 24	-1,47±0,873*#	-1,47±1,083*#	-0,81±0,938
неделя 36	-1,57±0,964#	-1,53±1,071#	-1,38±0,977#
неделя 48	-1,64±0,952#	-1,55±1,038#	-1,40±0,907#
BASFI			
неделя 24	-1,96±1,981*#	-1,71±2,184*#	-0,81±2,167
неделя 36	-1,89±2,144#	-1,85±2,273#	-1,55±2,061#
неделя 48	-2,14±2,039#	-1,80±2,355#	-1,75±2,177#
Оценка общей интенсивности боли в спине (BASDAI №2)			
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#
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#
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#
СРБ (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	-11,395±16,50#	-11,362±14,62#	-12,344±15,68#
Изменение индекса ASAS-NSAID			
неделя 24	-11,22±34,811#	-20,99±33,419*#	-6,89±53,585
неделя 36	-15,36±38,268#	-23,34±34,840#	-12,35±47,349#
неделя 48	-27,40±45,978#	-29,42±35,649#	-15,77±74,829#
BASMI			
неделя 24	-0,54±0,790*#	-0,42±0,604*#	-0,16±0,56
неделя 36	-0,60±0,791*#	-0,47±0,603#	-0,36±0,74#
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#

Примечание: CO – стандартное отклонение, ЧРШ – числовая рейтинговая шкала

*статистическая значимость различий между группами сенипругута 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)

На неделе 24 продемонстрированы статистически значимые различия в группах терапии препаратом ТРИБУВИА по сравнению с плацебо в отношении снижения индекса 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 SF-36 относительно исходного уровня по сравнению с Плацебо.

Профиль и частота нежелательных реакций на фоне терапии сенипрутугом представлены в разделах 4.4 и 4.8.

Иммуногенность

При исследовании иммуногенности в клиническом исследовании BCD-180-1 формирование связывающих антител после внутривенной инфузии сенипрутуга 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 от у 256 пациентов с р-аксСпА. К 36 неделе у 5,1% (n=13) участников были выявлены связывающие антитела. При этом нейтрализующие антитела не обнаружены.

5.2. Фармакокинетические свойства

При изучении фармакокинетических свойств однократного внутривенного введения сенипрутуга 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.

Абсорбция

Препарат ТРИБУВИА вводится внутривенно. Другие пути введения препарата не изучались. После первой инфузии сенипрутуга 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 сенипрутуг на протяжении трех месяцев после инфузии составило 34,2 мг*ч/мл. При применении сенипрутуга 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 сенипрутуга 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 сенипрутуг 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} , $1/\text{ч}$) 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 недостаточность

Параметры фармакокинетики сенипрутуга у пациентов с почечной недостаточностью не оценивали.

Печеночная недостаточность

Параметры фармакокинетики сенипрутуга у пациентов с 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

Физико-химические, биологические, фармакокинетические и токсикологические свойства препарата ТРИБУВИА охарактеризованы в рамках полного спектра доклинических испытаний. 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 алергизирующего 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

2 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

При температуре от 2 до 8 °С в защищенном от света месте. Не замораживать.

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

6.5. Характер и содержание первичной 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 инструкцией по медицинскому применению (листочком-вкладышем) помещают в пачку из картона, или по 1 флакону (объемом наполнения 1 и 1,6 мл) в контурную ячейковую упаковку из пленки ПВХ с инструкцией по медицинскому применению (листочком-вкладышем) помещают в пачку из картона.

Допускается наклеивание этикетки контроля первого вскрытия на пачку из картона.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении 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:

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

25 мг/мл

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

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

25 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, п. Стрельна, ул. Связи, д. 38, стр. 1, помещ. 89

Тел.: +7 (812) 380 49 33

Факс: +7 (812) 380 49 34

e-mail: biocad@biocad.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «БИОКАД»

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

Тел.: +7 (812) 380 49 33

Факс: +7 (812) 380 49 34

e-mail: biocad@biocad.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата ТРИБУВИА доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org>