

«Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау министрлігі
Медициналық және фармацевтикалық
бақылау комитеті»
РММ төрағасының
«02» шілде 2021 ж.
№N040502; N040501 бұйрығымен
БЕКІТІЛГЕН

ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТЫҢ ЖАЛПЫ СИПАТТАМАСЫ

1. ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТЫҢ АТАУЫ

Стелара, алдын ала толтырылған шприцтердегі 45 мг/0.5 мл және 90 мг/мл инъекцияға арналған ерітінді.

2. САПАЛЫҚ ЖӘНЕ САНДЫҚ ҚҰРАМЫ

2.1 Жалпы сипаттамасы

Устекинумаб

Устекинумаб рекомбинантты ДНҚ технологиясын қолдану арқылы тышқанның миеломалы жасушалық желісімен өндірілетін, интерлейкинге (ИЛ) - 12/23 IgG1к класты адамның толық моноклональді антиденелері болып табылады.

2.2 Сапалық және сандық құрамы

Бір шприцтің ішінде

белсенді зат-устекинумаб 45.0 немесе 90.0

Қосымша заттардың толық тізімін 6.1. тармағынан қараңыз

3. ДӘРІЛІК ТҮРІ

Инъекцияларға арналған ерітінді

Түссізден ашық сары түске дейінгі бозанданатын ерітінді. Ерітіндінің құрамында ақуыздың бірлі-жарым мөлдір бөлшектері болуы мүмкін.

4. КЛИНИКАЛЫҚ ДЕРЕКТЕР

4.1 Қолданылуы

- жауабы болмаған немесе қарсы көрсетілімдері болған, немесе циклоспоринді, метотрексатты (MTX) немесе PUVA (Псорален және Ультракүлгін А) қоса, емдеудің басқа да жүйелі әдістерін көтере алмаушылығы болған, түйіндақты псориаздың орташа және ауыр дәрежесі бар ересек пациенттерді емдеу үшін (5.1 бөлімді қараңыз)

- биологиялық емес ауру-модификациялайтын ревматизмге қарсы препараттармен алдыңғы емге жеткілікті жауап болмаған кезде монотерапия ретінде немесе метотрексатпен біріктіріп, псориаздық артриті бар ересек пациенттерді емдеу үшін

- ересек пациенттердегі ауырлығы орташа немесе ауыр дәрежедегі Крон ауруын емдеу үшін:

- стандартты емге және/немесе ісік некрозы факторы (ИФ-α) тежегіштерімен емге жауабы талапқа сай емес, әрі тиімділігі болмағанда немесе жақпаушылығында;

- стандартты емдеу препараттарына немесе ісік некрозы факторы (ИФ-α) тежегіштері тобының препараттарына қарсы көрсетілімдері болғанда

- ересек пациенттерде ауырлығы орташа немесе ауыр дәрежедегі ойық жаралы колитті емдеу үшін:

- стандартты емге және/немесе биологиялық емге жауабы талапқа сай емес, әрі тиімділігі болмағанда немесе жақпаушылығында;

- стандартты емдеу препараттарына немесе биологиялық емдеу препараттарына қарсы көрсетілімдері болғанда (5.1 бөлімді қараңыз)

4.2 Дозалау режимі және қолдану тәсілі

Стелара препаратын Стелара препараты қолданылатын жағдайларда диагностикада және емдеу тәжірибесі бар дәрігердің бақылауымен пайдалану қажет.

45 мг және 90 мг Стелара препараты тері астына енгізуге арналған.

Дозалау режимі

Түйіндақты псориаз

Ересек пациенттер үшін қолдануға түрткі болатын доза тері астына енгізілетін 45 мг құрайды. Екінші инъекцияны (тері астына 45 мг) 4 аптадан соң, ал содан кейін әрбір 12 апта сайын жасайды.

28 апта ішінде емдеуге қанағаттанарлықсыз жауабы бар пациенттерде емдеуді тоқтату мүмкіндігін қарастыру керек

Дене салмағы > 100 кг пациенттер

Дене салмағы > 100 кг пациенттер үшін пайдалануға түрткі болған доза тері астына енгізілетін 90 мг құрайды. Екінші инъекцияны (тері астына 90 мг) 4 апта өткен соң, ал содан кейін әрбір 12 апта сайын жасайды.

Дене салмағы 100 кг-ден көбірек пациенттерде 45 мг доза да тиімді, бірақ ең жақсы нәтижеге 90 мг дозаны енгізгенде жетеді (5.1-бөлім, 4-кестені қараңыз).

Псориаздық артрит

Ересек пациенттер үшін пайдалануға түрткі болған доза тері астына енгізілетін 45 мг құрайды. Екінші инъекцияны (тері астына 45 мг) 4 аптадан соң, ал содан кейін әрбір 12 апта сайын жасайды.

Дене салмағы > 100 кг пациенттер үшін баламалы доза 90 мг құрауы мүмкін.

28 апта ішінде емге жауабы қанағаттанарлық болмаған пациенттерде емдеуді тоқтату мүмкіндігін қарастырған жөн.

Крон ауруы немесе ойық жаралы колит

Емдеу схемасына сәйкес Стелара препаратының 130 мг дозасын вена ішіне енгізеді. Емдеуді бастауға қажетті дозаны есептеу үшін Стелара, 130 мг, инфузия үшін ерітінді дайындауға арналған концентрат дәрілік препаратының жалпы сипаттамасының 4.2-бөлімін қараңыз.

90 мг Стелара препаратының тері астына ағашқы енгізілімі бастапқыда 130 мг Стелара препаратын вена ішіне енгізгеннен кейінгі 8-ші аптада енгізіледі, содан соң әр 12 апта сайын тері астына 90 мг енгізеді.

Алғашқы теріастылық инъекциясынан кейін 8-ші аптада талапқа сай жауап көрсетпеген пациенттер тері астына екінші инъекциясын осындай уақыт аралығымен қабылдауына болады (5.1-бөлімін қараңыз).

Әр 12 апта сайынғы енгізілу аралығында емдеуге клиникалық жауабы жеткіліксіз пациенттер енгізудің аралығын 8 аптаға дейін азайтуына болады.

Емдеу тиімділігін клиникалық бағалау негізінде пациенттер соңынан дозалау режимін әрбір 8 апта немесе әрбір 12 апта сайын таңдай алады.

Емге қанағаттанарлықсыз жауабы бар пациенттерде емдеуді тоқтату мүмкіндігін венашілік инициациядан кейін 16 аптадан соң немесе 8 апталық демеуші дозаға ауысқаннан кейін 16 аптадан соң қарастыру керек.

Иммуномодуляторларды және/немесе кортикостероидтарды Стелара препаратымен емдеу кезеңінде қолдану жалғастырылуы мүмкін. Стелара препаратымен емдеуге жауап берген пациенттерде кортикостероидтардың дозалары осы ауруларды емдеу жөніндегі нұсқаулыққа сәйкес азайтылуы немесе тоқтатылуы мүмкін.

Егер Крон ауруы кезінде емдеу үзілген болса, 8 апта сайын тері астына енгізу арасындағы аралықпен емді қайта бастау қауіпсіз және тиімді болып табылады.

Пациенттердің ерекше топтары

Егде жастағы пациенттер (≥ 65 жас)

Егде жастағы пациенттер үшін дозаны түзету қажет емес.

Бүйрек және бауыр функциясының бұзылулары

Пациенттердің осы тобының арасында Стелара препаратының әсері зерттелген жоқ. Дозасына қатысты нұсқаулар жоқ.

Балалар жасындағы пациенттер

Псориазы бар 12 жасқа толмаған балаларда немесе псориаздық артриті бар 18 жасқа толмаған балаларда Стелара препаратының қауіпсіздігі мен тиімділігі анықталған жоқ.

Қолдану тәсілі

45 мг және 90 мг Стелара препараты тері астына инъекция түрінде қолдануға арналған. Егер мүмкін болса, инъекция жасалатын жерді таңдағанда псориазбен зақымданған тері бөліктерінен аулақ болу қажет.

Тері астына жасалатын инъекцияны меңгергеннен кейін пациенттер немесе қамқоршылар, егер дәрігер бұған жол беруге болады деп есептесе, препаратпен инъекцияны өздігінен жасай алады. Алайда дәрігер пациентке тиісінше бақылау жасауы тиіс. Пациенттер немесе оларды күтуді қамтамасыз ететін адамдарға препараттың барлық көлемін енгізуге қатысты медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулықта ұсынылған нұсқауларға сәйкес нұсқау берілуі тиіс, онда препаратты қолдану жөніндегі толық ақпарат болуы тиіс.

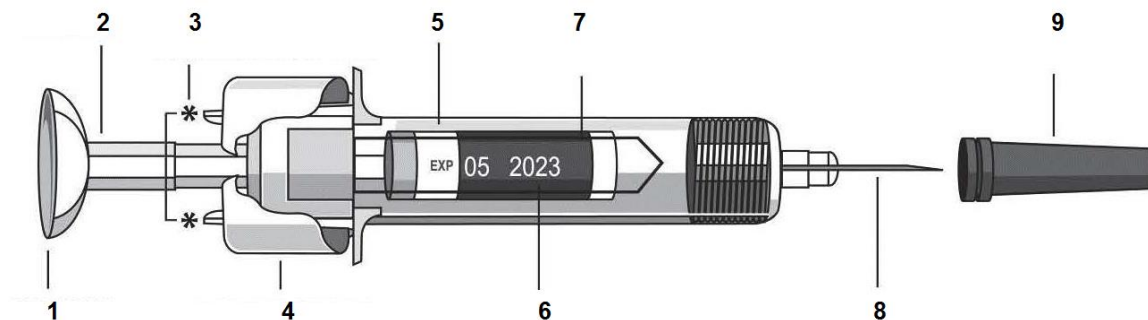
Дайындау жөніндегі бұдан арғы нұсқауларды және оны қолдану жөніндегі айрықша сақтандыру шараларын 6.6-бөлімінен қараңыз.

Препаратты енгізу бойынша нұсқаулар

Емдеуді бастағанда Стелара препаратымен инъекция жасауды медицина қызметкері жүргізуі тиіс, алайда кейіннен, егер дәрігер бұған жол беруге болады деп есептесе, пациент өзіне Стелара препаратымен инъекция жасауды, барлық қажетті сақтандыру шараларын орындай отырып және тері астына инъекция техникасын міндетті түрде алдын ала меңгеріп, өздігінен жүргізуі мүмкін.

- Стелара препаратын инъекцияға арналған басқа ерітінділермен араластырмаған жөн
- Препаратты сілкімеңіз. Ұзақ қатты сілкіу препаратының қасиеттерін өзгертуі мүмкін. Егер препаратты қатты сілкісе, оны пайдалануға болмайды.

1 сурет. Стелара препараты бар шприц



1-поршень ұштығы

2-поршень

3-ине сақтандырғышын іске қосу клипсалары

4-ине сақтандырғышының қанаттары

9-иненің қорғағыш қалпақшасы

5-корпус

6-жарамдылық мерзімі көрсетілген орын

7-қарау терезесі

8-ине

1. Алдын ала толтырылған шприцтердің санын тексеріңіз және қажетті материалдарды дайындаңыз:

Алдын ала толтырылған шприцті пайдалануға дайындау.

- Тоңазытқыштан препаратты шығарыңыз. **Картон** қорапшасынан препараты бар шприцті суырып алып, бөлме температурасында 30 минутқа

қалдырыңыз. Препараттың температурасы бөлме температурасына жеткенге дейін иненің қорғағыш қалпақшасын шешпеңіз.

- Алдын ала толтырылған шприцті жабық инесін жоғары қаратып корпусынан ұстаңыз.
- Шприцті поршеннің ұштығынан, поршеннен, иненің қорғаныш "қанаттары" немесе иненің қорғағыш қалпақшасынан ұстамаңыз.
- Бүкіл емшара бойы поршеньді кері тартпаңыз.
- Препаратты енгізгенге дейін алдын ала толтырылған шприцтен иненің қорғағыш қалпақшасын шешпеңіз.
- Иненің сақтандырғышпен мерзімінен бұрын жабылуына жол бермеу үшін, иненің сақтандырғышының активация клипсаларына қол тигізбеңі (1 суретте *белгіленген).

Көз жеткізу үшін шприцті тексеріңіз:

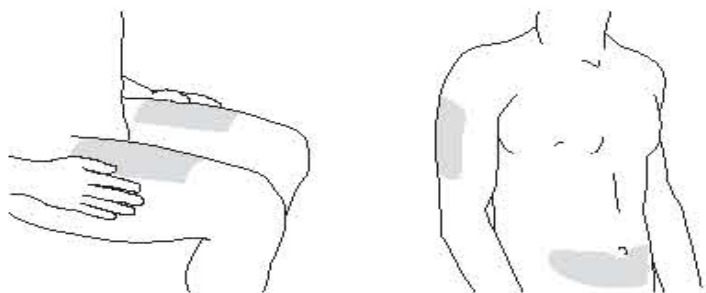
- препараттың дозасы дұрыс
 - Егер қажетті дозасы 45 мг құраса, онда Стелара® препаратының 45 мг дозасы бар шприцті пайдаланыңыз.
 - Егер қажетті дозасы 90 мг болса, онда Стелара® препаратының 90 мг дозасы бар шприцті пайдаланыңыз.
- Сіз Стелара® препаратын пайдалансаңыз
- жарамдылық мерзімін тексеріңіз
- алдын ала толтырылған шприц зақымданбаған болса
- ерітінді мөлдір немесе түссізден сәл ашық сарғыш түске дейін сәл бозанданатын (інжу тәрізді жылтыр) болса.
- ерітіндінің түсі өзгермеген болса немесе бұлыңғырланбаса және құрамында бөгде бөлшектер болмаса
- ерітінді мұздатып қатырылмаса

Инъекцияны орындау үшін қажет болатын қосымша материалдарды дайындаңыз (спирттік сүрткі, домалақ мақта немесе дәке және өткір заттарға арналған контейнер).

2. Инъекция жасалатын жерді таңдау және дайындау

Стелара препараты тері астына инъекция түрінде қолдануға арналған. Инъекция үшін қолайлы жер санның жоғарғы бөлігі немесе іштің кіндіктен шамамен 5 см төменгі аймағы болып табылады. Псориазбен зақымданған аумаққа инъекция жасауға болмайды. Сондай-ақ, препаратты иыққа енгізуге болады.

2 сурет. Инъекция үшін ұсынылған орындар



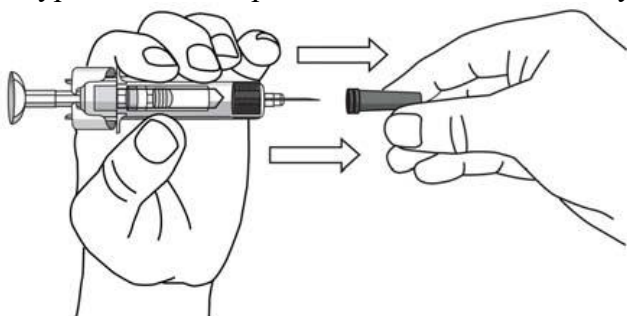
Қолыңызды сабындап жылы сумен мұқият жуыңыз. Инъекцияға арналған жерді спиртті сүрткімен сүртіңіз. Инъекцияны орындағанға дейін бұл аумаққа тиіспеңіз.

3. Иненің қорғағыш қалпақшасын шешу

Препаратты енгізгенге дейін алдын ала толтырылған шприц инесінен қорғағыш қалпақшасын шешпеңіз.

Шприцтің қаптамасын шприцтің корпусынан ұстап, қаптамасын бұрамай тартып алып тастаңыз. Иненің қорғағыш қалпақшасын шешіп алып, лақтырыңыз. Иненің қорғағыш қалпақшасын шешіп алу кезінде, поршеньге қол тигізбеңіз.

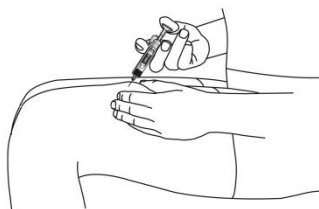
3 сурет. Иненің қорғағыш қалпақшасын шешу



Сіз шприцте ауа көпіршігін немесе иненің ұшында сұйықтық тамшысын көре аласыз. Бұған жол беріледі, оны жоюға тырыспаңыз. Иненің бөгде заттармен жанасуына жол бермеңіз. Шприцті қалпақшасы шешіп алынған күйінде түсіріп алсаңыз, пайдаланбаңыз. Бұл жағдайда дәрігерге немесе фармацевтке кеңес алу үшін хабарласыңыз. Препарат қалпақшасы шешіп алынғаннан кейін бірден енгізілуі керек.

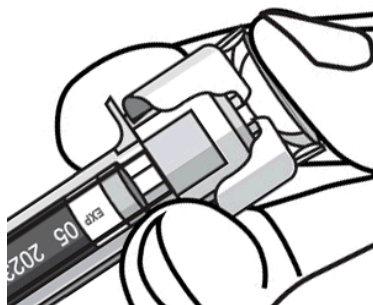
4. Препаратты енгізу

Алдын ала толтырылған шприцтің корпусын бір қолыңызбен ортаңғы және сұқ саусақтардың арасында ұстап тұрып, бас бармақты поршень ұштығының үстінен салыңыз. Қолыңыздың бас бармағы мен сұқ саусақтарының арасына алдын ала тазартылған теріні қатпарлап жинау үшін екінші қолыңызды пайдаланыңыз. Қатты қыспаңыз. Бүкіл емшара бойы поршеньді кері тартпаңыз. Жылдам бір қимылмен инені тері арқылы барынша терең енгізіңіз (4 суретті қараңыз).



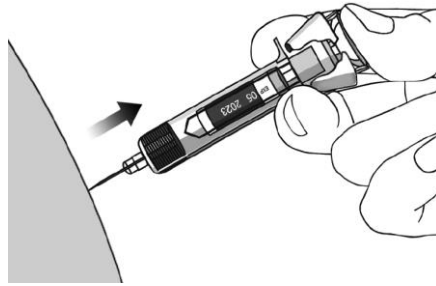
4 сурет.

Поршеньнің ұштығы ине сақтандырғышының қанаттары арасында толық орналасқанға дейін поршеньге басу арқылы препаратты толық енгізіңіз (5 суретті қараңыз).



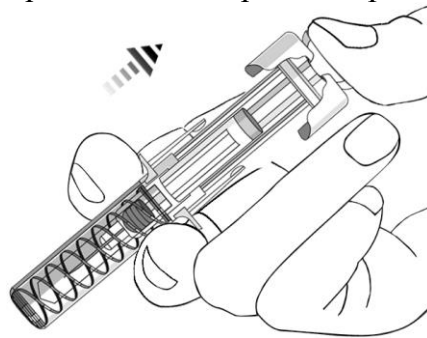
5 сурет.

Поршень тірелгенге дейін жылжыған кезде поршеньнің ұштығына басуды жалғастырыңыз, инені теріден алып тастаңыз және теріні қысуды тоқтатыңыз (6 суретті қараңыз.).



6 сурет.

7-суретте көрсетілгендей, ине сақтандырғышпен толық жабылғанға дейін бос шприц жоғары көтерілу үшін, бас бармағыңызды поршеннің ұштығынан баяу алыңыз:



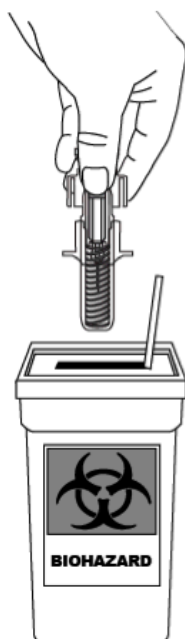
7 сурет.

5. Инъекциядан кейін

Инъекция орнына спирт сүрткісін салыңыз. Инъекция орнында қанның немесе сұйықтықтың біраз мөлшері пайда болуы мүмкін. Бұған жол беріледі. Инъекция орнына антисептикпен суланған мақта тампонын салып, 10 секунд ұстаңыз. Инъекция орнын уқаламаңыз. Қажет болған жағдайда бұласырмен жапсырыңыз.

6. Утилизациялау

Пайдаланылған шприцті өткір заттарға арналған контейнерге салыңыз (8 суретті қараңыз). Сіздің қауіпсіздігіңіз бен денсаулығыңыз үшін және айналадағылардың қауіпсіздігі үшін иелер мен бос шприцтер қайта пайдаланылмауы тиіс. Өткір заттарға арналған контейнерді осындай қалдықтарды жою жөніндегі жергілікті талаптарға сәйкес утилизациялаңыз. Антисептикалық сүрткілер мен басқа да материалдар әдеттегі қоқысы бар жерде утилизациялануы мүмкін.



8 сурет.

4.3 Қолдануға болмайтын жағдайлар

- белсенді затқа немесе 6.1 бөлімінде атап өтілген қосымша заттардың кез келгеніне аса жоғары сезімталдық.
- клиникалық маңызды, белсенді инфекциялар (мысалы, белсенді туберкулез; 4.4-бөлімін қараңыз)

4.4. Айрықша нұсқаулар және қолдану кезіндегі сақтандыру шаралары

Қадағалануы

Биологиялық дәрілік препараттардың қадағалануын жақсарту үшін, қолданылған препараттың саудалық атауы мен серия нөмірі нақты көрсетілуі тиіс.

Инфекциялар

Устекинумаб жасырын инфекцияларды жұқтыру және оның қайта белсенділену қаупін арттыруы мүмкін. Клиникалық зерттеулерде Стелара препаратын қабылдаған пациенттерде күрделі бактериялық, зендік және вирустық инфекциялар кездесті.

Анамнезінде созылмалы немесе қайталанған инфекциялары бар пациенттерге Стелара препаратын тағайындағанда сақтық танытқан жөн.

Емдеуді бастар алдында пациенттер туберкулездің бар-жоғына тексерілуден өтуі тиіс. Стелара препараты туберкулездің белсенді сатысындағы пациенттерге тағайындалмауы тиіс. Жасырын туберкулез инфекциясын емдеу Стелара препаратын қолданғанға дейін жүргізілуі тиіс. Сондай-ақ анамнезінде жасырын немесе белсенді туберкулезі бар, тиісті емдеу курсы жүргізілгені жөнінде айғақтамалары жоқ пациенттер үшін Стелара препаратымен емдеуді бастар алдында туберкулезге қарсы ем тағайындау қарастырылуы тиіс. Стелара препаратын қабылдап жүрген пациенттер емделу барысында және емделуден соң белсенді туберкулез белгілері мен симптомдарын анықтау үшін қалтқысыз бақылауда болуы тиіс.

Инфекциялардың дамығаны жөнінде ойға жетелейтін белгілер немесе симптомдар пайда болған жағдайда, пациенттерге медициналық жәрдем алу қажет екендігі алдын ала ескертілуі тиіс. Егер пациентте күрделі инфекция дамыса, оны қалтқысыз бақылауға алу қажет, ал Стелара препаратын қолдануды инфекция жойылғанша тоқтата тұрған жөн.

Қатерлі жаңа түзілімдер

Стелара препараты селективті иммуносупрессант болып табылады. Иммуносупрессанттар қатерлі ісіктердің даму қаупін арттыруы мүмкін. Клиникалық зерттеулерде устекинумабты қабылдаған кейбір пациенттерде қатерлі жаңа түзілімдердің теріде орналасқан және теріде орналаспаған түрлерінің пайда болғаны байқалды.

Устекинумабты қолдану анамнезінде қатерлі ісіктері бар пациенттерде немесе Стелара препаратымен емдеуді жалғастыратын, оны қолдану аясында қатерлі ісігі дамыған пациенттерде зерттелмеген.

Анамнезінде қатерлі ісігі бар пациенттерде препаратты қолданғанда, немесе осындай ісіктер дамығаннан кейін емдеуді жалғастыру жөніндегі мәселені қарастырғанда сақтық танытқан жөн.

Иммуносупрессанттарды ұзақ уақыттан бері қабылдап жүрген немесе фотохимиотерапия қабылдаған барлық пациенттер, атап айтқанда, 60 жастан асқандар, терінің миеломалық емес обыры тұрғысында тексерілуі тиіс.

Жүйелі және респираторлық аса жоғары сезімталдық реакциялары

Жүйелі реакциялар

Стелара препаратын қолданғанда, кейбір жағдайларда емдеуден кейін бірнеше күннен соң, анафилаксиялық реакцияларды және ангионевроздық ісінуді қоса, күрделі аса жоғары сезімталдық реакциялары туындаған жағдайлар белгілі болды.

Анафилаксиялық реакциялар және басқа да күрделі аса жоғары сезімталдық реакциялары туындаған жағдайда, Стелара препаратын қолдануды дереу тоқтатып, тиісті ем жүргізген жөн.

Респираторлық реакциялар

Стелара препаратын тіркеуден кейін қолданғаннан соң аллергиялық альвеолит пен эозинофильді пневмония және инфекциялық емес ұйымдастырушы пневмония жағдайлары белгілі болды. Клиникалық көріністері препараттың үш дозасының біреуін енгізгеннен кейінгі жөтелді, енгізуді және интерстициальді инфильтраттарды қамтыған. Ауыр салдарларына тыныс алу жеткіліксіздігі мен ұзақ уақыт ауруханаға жату жатқызылады. Препаратты тоқтатқаннан кейін, сондай-ақ, кей жағдайларда, кортикостероидтарды қолданғанда жақсару тіркелген. Егер инфекция жоққа шығарылса және диагноз расталса, Стелара препаратын қолдануды дереу тоқтату және сәйкесінше ем жүргізу керек.

Латекске сезімталдық

Стелара препаратының алдын ала толтырылған шприцінің инесіне арналған қалпақша құрғақ, табиғи каучуктен (латексті өңдеу өнімі) жасалған, ол латекске сезімтал адамдарда аллергиялық реакцияларды туындатуы мүмкін.

Вакцинация

Құрамында тірі вирустары немесе бактериялары (*Bacillus Calmette-Guerin (BCG)* сияқты) бар вакциналарды Стелара препаратымен бірге енгізу ұсынылмайды. Жақын арада құрамында тірі вирустары немесе бактериялары бар тірі вакциналар енгізілген пациенттердің қатысуымен арнайы зерттеулер жүргізілген жоқ. Стелара препаратын қабылдап жүрген пациенттерде тірі вакциналарды қолданғанда екінші қайтара инфекция жұқтырудың орын алғаны жөнінде деректер жоқ. Құрамында тірі вирустары немесе бактериялары бар вакцинаны енгізер алдында Стелара препаратымен емдеуді соңғы дозасын енгізгеннен кейін ең кемінде 15 апта тоқтата тұрған жөн; емдеуді вакцинациядан кейін кем дегенде 2 аптадан соң қайта жаңғыртуға болады. Препаратты тағайындайтын дәрігер белгілі бір вакцина жөнінде қосымша ақпарат және вакцинациядан кейін иммуносупрессивті препараттарды қолдану жөнінде нұсқаулар алу үшін дәрілік затты медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулықпен танысып шығуы тиіс.

Стелара препаратын қабылдап жүрген пациенттер белсенді емес немесе тірі емес вакциналармен вакцинациядан өтуі мүмкін.

Стелара препаратымен ұзақ емдеу пневмококктық полисахаридке немесе сіреспеге қарсы вакцинаға гуморальді жауапты бәсеңдетпейді.

Қатар жүретін иммуносупрессиялық ем

Псориазы бар пациенттерде биологиялық препараттарды немесе фототерапияны қоса, басқа иммуносупрессанттармен біріктірілген Стелара препаратының қауіпсіздігі мен тиімділігі зерттелген жоқ. Псориаздық артриті бар пациенттерде метотрексатпен бірге қолдану Стелара препаратының қауіпсіздігі мен тиімділігіне ықпалын тигізбейді.

Крон ауруы және ойық жаралы колиті бар пациенттерде иммунодепрессанттармен немесе кортикостероидтармен бірге қолдану Стелара препаратының қауіпсіздігі мен тиімділігіне ықпалын тигізбейді.

Имуносупрессанттарды және Стелара препаратын қатар қолданғанда немесе басқа биологиялық иммуносупрессанттан ауысқанда сақтық танытқан жөн.

Иммунотерапия

Аллергиялық аурулардың иммунотерапиясынан өткен пациенттерде Стелара препаратын қолданудың қауіпсіздігі мен тиімділігі анықталған жоқ. Стелараның аллергиялық аурулардың иммунотерапиясына әсер ете ма жоқ па белгісіз.

Күрделі тері аурулары

Псориазы бар пациенттерде Стелара препаратымен емдеуден кейін эксфолиативті дерматит туындаған жағдайлар белгілі. Түйіндақты псориазы бар пациенттерде эритродермиялық псориаз дамуы мүмкін, оның клиникалық белгілерінің өз кезегінде осы ауру кезеңінің бір бөлігі болып табылатын эксфолиативті дерматиттен айырмашылықтары жоқ. Стелара препаратын қабылдап жүрген пациенттер эритродермиялық псориаздың немесе эксфолиативті дерматиттің белгілері мен симптомдарын анықтау үшін дәрігердің қалтқысыз бақылауында болуы тиіс.

Белгілер мен симптомдар анықталған жағдайда Стелара препаратын қолдануды дереу тоқтатып, тиісті ем жүргізген жөн.

Пациенттердің ерекше топтары

Егде жастағы пациенттер (≥ 65 жас)

Бекітілген көрсетілімдер бойынша клиникалық зерттеулерде 65 жастағы және одан үлкен пациенттер арасында, одан жастау пациенттермен салыстырғанда, тиімділігінде немесе қауіпсіздігінде айырмашылықтар байқалған жоқ. Алайда клиникалық зерттеулерге қатысты 65 жастағы және одан асқан пациенттер саны егде жастағы пациенттерді және одан жастау пациенттерді емдеуде айтарлықтай айырмашылықтардың бар екендігін анықтау үшін жеткіліксіз. Жалпы, егде жастағы адамдар арасында инфекциялар өте жиі туындайтын болғандықтан, ерекше көңіл бөлуді қажет етеді.

Натрий мөлшері

Стелараның құрамында бір дозаға 1 ммольден аз натрий (23 мг) бар, яғни, іс жүзінде «натрийсіз» болып табылады. Алайда препаратты инфузия үшін 0.9% натрий хлоридінің ерітіндісімен сұйылтады. Мұны бақыланатын натрий диетасындағы пациенттерде назарға алған жөн.

4.5 Басқа дәрілік препараттармен өзара әрекеттесуі және өзара әрекеттесуінің басқа түрлері

Тірі вакциналарды Стелара препаратымен қатар пайдалануға болмайды.

Дәрілік өзара әрекеттесуі адамдарда зерттелген жоқ.

III фазаның популяциялық фармакокинетикалық талдауында псориазы бар пациенттерде устекинумаб фармакокинетикасына дәрілік заттарды (оның ішінде парацетамол, ибупрофен, ацетилсалицил қышқылы, метформин, аторвастатин, левотироксин) бір мезгілде қолдану әсері зерттелді. Стелара препаратымен бір мезгілде қолданған кезде осы дәрілік заттармен өзара әрекеттесуге қатысты деректер алынбаған. Бұл зерттеулер зерттеудің бүкіл кезеңінде (90%) осы дәрілік заттармен бірге бір

мезгілде ем қабылдаған кемінде 100 пациентте (зерттелген популяцияның 5%) жүргізілген. Псориаздық артриті, Крон ауруы немесе ойық жаралы колиті бар пациенттерде устекинумаб фармакокинетикасына метотрексатты, ҚҚСД, 6-меркаптопуринді, азатиопринді және ішуге арналған кортикостероидтерді қатар қолдану әсер еткен жоқ, псориаздық артриті, Крон ауруы немесе ойық жаралы колиті бар пациенттерде анти - ИНФ- α агенттерінің алдын ала әсері немесе биологиялық препараттардың (анти - ИНФ- α агенттері және/ немесе ведолизумаб) ойық жаралы колиті бар пациенттерде алдын ала әсері болған жоқ.

In vitro зерттеу нәтижелері СҮР450 жүйесінің қатар жүретін субстраттарын алатын пациенттер үшін дозалау режимін түзету қажеттігін куәландырады (5.2-бөлімін қараңыз).

Псориазды емдеуге арналған биологиялық препараттар мен фототерапияны қоса, басқа иммуносупрессанттармен бірге, Стелара препаратының қауіпсіздігі мен тиімділігі бағаланбаған.

Псориаздық артрит кезінде препараттың әсерін зерттеген кезде метотрексатты бірге қолдану Стелара препаратының тиімділігі мен қауіпсіздігіне әсер етпейтіні анықталды. Крон ауруы және ойық жаралы колит кезінде препараттың әсерін зерттеу кезінде иммуносупрессанттарды немесе кортикостероидтарды бірге қолдану Стелара препаратының тиімділігі мен қауіпсіздігіне әсер етпейтіні анықталды.

4.6. Фертильділік, жүктілік және лактация

Бала тууға қабілетті жастағы әйелдер

Бала тууға қабілетті жастағы әйелдер Стелара препаратымен емдеу кезінде және емдеуден кейін кем дегенде 15 апта ішінде контрацепцияның тиімді әдістерін пайдалануы тиіс.

Жүктілік

Жүкті әйелдерде устекинумабты қолдану туралы тиісті деректер жоқ. Жануарларға жүргізілген зерттеулер жүктілікке, ұрыққа, эмбриональді дамуға, босануға немесе постнаталды дамуға тікелей немесе жанама зиянды әсердің бар екенін куәландырады (5.3-бөлімін қараңыз). Ескерту шарасы ретінде жүктілік кезінде Стелараны қолданбау ұсынылады.

Бала емізу

Устекинумабтың ана сүтіне өтетіні белгісіз. Жануарларға жүргізілген зерттеу үстекинумабтың емшек сүтімен бірге бөлінуінің төмен деңгейін көрсетті. Стелара препаратын ішке қабылдағаннан кейін жүйелі қан ағымына сіңуі белгісіз. Жаңа туған нәрестелерде жағымсыз реакциялар дамуының ықтималдығы себебінен емделу кезінде және емдеуден кейін кем дегенде 15 апта ішінде емізуді тоқтату керек немесе баланы емізудің басымдығын және әйелдерге арналған Стелара препаратымен емдеуден пайданы назарға алған жөн.

Фертильділік

Устекинумабтың адамның фертильділігіне әсері зерттелмеген (5.3-бөлімін қараңыз).

4.7 Көлік құралдарын және қауіптілігі ықтимал механизмдерді басқару қабілетіне әсері

Препарат көлік құралын немесе әлеуетті қауіпті механизмдерді басқару қабілетіне әсер етпейді немесе елеусіз әсер етеді.

4.8 Жағымсыз реакциялар

Қауіпсіздік бейініне шолу

Псориаз, псориаздық артрит, Крон ауруы және ойық жаралы колитті емдеу кезінде устекинумабтың клиникалық зерттеулерінің бақыланатын кезеңінде ең жиі жағымсыз

реакциялар (>5%) назофарингит және бас ауыруы болды. Жағдайлардың көбінде олар жеңіл деп есептелді және препаратты тоқтатуға әкеп соқтырмады.

Препараттың ең күрделі жағымсыз әсері анафилаксияны қоса, аса жоғары сезімталдық реакциялары болды (4.4-бөлімін қараңыз). Жалпы қауіпсіздік бейіні псориаз, псориаздық артрит, Крон ауруы және ойық жаралы колиті бар пациенттер үшін бірдей болды.

Жағымсыз реакциялардың кестелік тізбесі

Төменде келтірілген қауіпсіздік жөніндегі деректер устекинумабтың 6709 пациентінде 2-ші және 3-ші фазалы 14 зерттеуде (4135 псориаз және/немесе псориаздық артрит, 1749 Крон ауруы және 825 ойық жаралы колиті бар) қолданылғанын көрсетеді. Деректер Стелара препаратын клиникалық зерттеулердің бақыланатын және бақыланбайтын кезеңдерінде кемінде 6 ай немесе 1 жыл ішінде қолдануды (псориаз, псориаздық артрит, Крон ауруы немесе жара колиті бар 4577 және 3253 пациент, тиісінше) және препаратты кем дегенде 4 немесе 5 жыл ішінде (тиісінше псориазы бар 1482 және 838 пациент) қолдануды қамтиды.

1-кестеде псориаз, псориаздық артрит, Крон ауруы және ойық жаралы колиті бар ересектерге клиникалық зерттеулер кезінде анықталған жағымсыз реакциялардың, сондай-ақ постмаркетингтік кезеңде алынған жағымсыз реакциялардың тізімі келтірілген.

Кездесу жиілігінің келесі терминдері мен санаттары қолданылады: *өте жиі* ($\geq 1/10$), *жиі* ($\geq 1/100$ бастап $< 1/10$ дейін), *жиі емес* ($\geq 1/1000$ бастап $< 1/100$ дейін), *сирек* ($\geq 1/10000$ бастап $< 1/1000$ дейін), *өте сирек* ($< 1/10000$) және *белгісіз жиіліктер* (бар деректерден бағалау мүмкін емес). Әрбір жиілік тобында жағымсыз реакциялар пайда болу жиілігін азайту тәртібімен берілген.

1-кесте Жағымсыз реакциялар тізімі

Ағзалар жүйесінің класы	Жиілігі: Жағымсыз реакциялар
Инфекциялық және паразиттік аурулар	Жиі: Жоғарғы тыныс алу жолдарының инфекциялары, назофарингит, синусит Жиі емес: целлюлит, одонтогенді инфекция, <i>Herpes zoster</i> , төменгі тыныс жолдарының инфекциялары, жоғарғы тыныс жолдарының вирустық инфекциялары, вульвовагинальді зеңдік инфекциялар
Иммундық жүйе тарапынан бұзылулар	Жиі емес: аса жоғары сезімталдық реакциялары (бөртпелерді, есекжемді қоса) Сирек: аса жоғары сезімталдықтың күрделі реакциялары (анафилаксияны және ангионевроздық ісінуді қоса)
Психикалық бұзылыстар	Жиі емес: депрессия
Жүйке жүйесінің бұзылыстары	Жиі: бас айналуы, бас ауыруы Жиі емес: бет жүйкесінің салдануы
Тыныс алу жүйесі, кеуде қуысы және көкірек ортасы тарапынан бұзылулар	Жиі: тамақтың/жұтқыншақтың ауыруы Жиі емес: мұрынның бітелуі Сирек: аллергиялық альвеолит, эозинофильді пневмония Өте сирек: ұйымдастырылған пневмония*
Асқазан-ішек жолы тарапынан	Жиі: диарея, жүрек айнуы, құсу

бұзылулар	
Тері және теріасты тіндері тарапынан бұзылулар	Жиі: қышыну Жиі емес: пустулезді псориаз, терінің қабыршақтануы, акне Сирек: эксфолиативті дерматит
Қаңқа-бұлшықет жүйесі мен дәнекер тіндер тарапынан бұзылулар	Жиі: арқаның ауруы, миалгия, артралгия
Жалпы бұзылыстар және енгізу орнындағы бұзылулар	Жиі: қажу, инъекция орнындағы эритема, инъекция орнындағы ауырсыну Жиі емес: инъекция орнындағы реакциялар (қан кетуді, гематоманы, катаюды, ісінуді және қышынуды қоса), астения

* 4.4-бөлімді, Аса жоғары сезімталдықтың жүйелі және респираторлық реакцияларын қараңыз

Жекелеген жағымсыз реакцияларының сипаттамасы

Инфекциялар

Псориаз, псориаздық артрит, Крон ауруы және ойық жаралы колиті бар пациенттерде плацебо-бақыланатын зерттеулерде устекинумабты қолданғанда және плацебо тобында инфекциялар немесе елеулі инфекциялар жиілігі бірдей болды.

Пациенттердің клиникалық зерттеулерінің плацебо-бақыланатын кезеңінде инфекция жиілігі 1 пациентке-устекинумабпен ем қабылдаған пациенттерді бақылау жылында 1.36 оқиғаны және плацебо қабылдаған кезде 1.34 оқиғаны құрады. Күрделі инфекциялардың пайда болу жиілігі 1 пациентке-устекинумабпен ем қабылдаған пациенттерге (бақыланған 930 пациент- жылда 30 күрделі инфекция) және 0.03 плацебо қабылдаған пациенттерде (бақыланған 434 пациент- жылда 15 күрделі инфекция) 0.03 жағдайды құрады (4.4-бөлімді қараңыз).

6709 пациент (11581 пациент-жыл) қатысқан псориаз, псориаздық артритте, Крон ауруы және ойық жаралы колит кезінде бақыланатын және бақыланбайтын клиникалық зерттеу кезеңдерінде бақылау медианасы 1 жылды құрады; псориаздық артритті зерттеу кезінде 1.1 жыл, Крон ауруы бойынша зерттеулерде 0.6 жыл және ойық жаралы колит бойынша зерттеулерде 1 жыл. Устекинумаб қабылдаған пациенттерде инфекция жиілігі 1 пациент-емдеу жылына 0.91 оқиғаны құрады, ал күрделі инфекция жиілігі 1 пациент-емдеу жылына 0.02 оқиғаны (11581 пациент-жылға күрделі инфекцияның 199 оқиғасы) құрады. Тіркелген күрделі инфекцияларға мыналар жатады: перианальді абсцесс, дәнекер тіндердің инфекциялық қабынуы, пневмония, дивертикулит, гастроэнтерит және вирустық инфекциялар.

Клиникалық зерттеулерде изониазид қабылдаған, латентті туберкулезбен ауыратын пациенттерде туберкулез дамымаған.

Қатерлі ісіктер

Псориаз, псориаздық артрит, Крон ауруы және ойық жаралы колиті бар пациенттерде клиникалық плацебо-бақыланатын зерттеулерде устекинумаб қабылдаған және плацебо тобындағы пациенттерде қатерлі ісіктердің (тері обырының меланома емес түрін қоспағанда) даму жиілігі 100 пациент/жылға тиісінше 0.11 (1/929) және 0.23 (1/434) оқиғаны құрады. Устекинумабты қабылдағанда және плацебо тобында тері обырының меланомадан басқа түрінің даму жиілігі 100 пациент/жылға тиісінше 0.43 (4/929) және 0.46 (2/433) оқиғаны құрады.

6709 пациент (11581 пациент-жас) қатысқан псориаз, псориаздық артритте, Крон ауруы және ойық жаралы колит кезінде бақыланатын және бақыланбайтын клиникалық зерттеу кезеңдерінде бақылау медианасы 1 жылды құрады;

псориаздық артритті зерттеу кезінде 1.1 жыл, Крон ауруы бойынша зерттеулерде және ойық жаралы колит бойынша зерттеулерде 0.6 жыл және ойық жаралы колитті зерттеу кезінде 1 жыл. Қатерлі ісіктер (тері обырының меланома емес түрін қоспағанда) устекинумаб қабылдаған пациенттерде 11561 пациент-жастағы 62 пациентте (100 пациент-жасқа 0.54 жағдай) тіркелген.

Устекинумаб қабылдаған пациенттерде қатерлі ісіктердің даму жиілігі жалпы халық арасындағы сияқты болды (жиіліктің стандартталған қатынасы = 0.93; 95% СА: жасы, жынысы мен нәсілін ескере отырып 0.71, 1.20).

Терінің меланомалық емес обырынан басқа, жиі қуықасты безі, сүт бездерінің қатерлі ісіктері, колоректальді обыр және меланома байқалды. Устекинумаб қабылдаған пациенттерде меланомалық емес тері обырының даму жиілігі 100 пациент-жылға 0.49 оқиғаны құрады (56/11545). Терінің базальді-жасушалық обыры бар пациенттердің терінің жалпақ жасушалық обыры бар пациенттерге арақатынасы (3: 1) жалпы негізгі популяцияда күтілетін арақатынасымен салыстырылады (4.4-бөлімді қараңыз).

Аса жоғары сезімталдық реакциялары

Псориаз және псориаздық артрит кезінде препаратты клиникалық зерттеудің бақыланатын кезеңдерінде бөртпе және есекжем пациенттердің 1% - дан кемінде байқалған.

Балалар

Түйіндақты псориазы бар 12 жастағы және одан үлкен балаларда жағымсыз әсерлер Устекинумабтың қауіпсіздігі 12 жастан 17 жасқа дейінгі 110 пациентте емдеу ұзақтығы 60 аптаға дейін болған зерттеудің 3 фазасында зерттелді. Бұл зерттеуде жағымсыз құбылыстар түйіндақты псориазы бар ересек пациенттерде бұдан бұрынғы зерттеулерде байқалғанға ұқсас болды.

Күмәнді жағымсыз реакциялар туралы хабарлау

Дәрілік препараттың «пайда – қауіп» арақатынасына үздіксіз мониторинг жүргізілуін қамтамасыз ету мақсатында, дәрілік препарат тіркелгеннен кейін күдік тудырған жағымсыз реакциялар туралы хабарлаудың маңызы зор. Медицина қызметкерлеріне ДП күдік тудырған кез келген жағымсыз реакциялары туралы ҚР жағымсыз реакциялар туралы хабарлаудың ұлттық жүйесі арқылы хабарлап отыру ұсынылады

«Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды сараптау ұлттық орталығы» ШЖҚ РМК www.ndda.kz.

4.9 Артық дозалануы

Клиникалық зерттеулерде вена ішіне енгізілетін устекинумабтың 6 мг/кг дейінгі бір реттік дозалары дозаға байланысты уыттылықты тудырмады. Артық дозаланғанда жағымсыз реакциялардың белгілері мен симптомдарын анықтау үшін пациенттің жай-күйін бақылау және тиісті симптоматикалық емдеуді дереу жүргізу ұсынылады.

5. ФАРМАКОЛОГИЯЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ

5.1. Фармакодинамикалық қасиеттері

Фармакотерапиялық тобы: Иммуносупрессанттар. Интерлейкин тежегіштері. Устекинумаб.

АТХ коды L04AC05

Биологиялық препарат.

Әсер ету механизмі

Устекинумаб толығымен адамнан алынған, IgG1к моноклональді антиденелер болып табылады, олар адамдағы ИЛ-12 (интерлейкина-12) және ИЛ-23 цитокиндерінің р40 ақуыздық суббірліктерімен жоғары аффинділікпен және ерекшелікпен байланысады. Устекинумаб адамнан алынған ИЛ-12 және ИЛ-23 биологиялық белсенділігін тежейді, бұл цитокиндердің ИЛ-12Rβ 1-рецепторлы ақуызбен, иммундық жасушалардың бетінде

экспрессияланатын байланыстырылуына кедергі жасайды. Устекинумаб жасушалардың бетінде ИЛ-12R β 1 рецепторларымен байланысты ИЛ-12 немесе ИЛ-23-пен байланыса алмайды. Осылайша, устекинумаб осы рецепторларды экспрессиялайтын жасушаларда комплементарлық немесе антиденеге тәуелді цитоуыттылықты күшейтуге бейім емес. ИЛ-12 және ИЛ-23 белсендірілген антиген-презентациялайтын жасушалармен, мысалы макрофагтармен және дендритті жасушалармен секрецияланатын гетеродимерлі цитокиндер болып табылады. ИЛ-12 және ИЛ-23 табиғи киллерлерді (NK-жасушаларды) белсендіруге және т-Хелпер 1 (Th1) фенотипі бойынша CD4+ Т-жасушаларды дифференциациялауға/белсендіруге қатыса отырып, иммундық функцияға қосылады, ал ИЛ-23 17 (Th17) типті т-Хелпердің белсенділігін индукциялайды. Дегенмен, ИЛ-12 және ИЛ-23 аномалиялық реттелуі псориаз, псориаздық артрит, Крон ауруы және ойық жаралы колит сияқты иммундық-шартты аурулармен байланысты болды. Устекинумаб р40 интерлейкиндердің ИЛ-12 және ИЛ-23 суббірліктерін байланыстыру және Th1 және Th17 цитокиндері түзілуінің бұзу арқылы псориазға, псориаздық артритке, Крон ауруы мен ойық жаралы колитке клиникалық әсер етеді, бұл осы аурулардың патогенезінде негізгі буын болып табылады.

Крон ауруы және ойық жаралы колиті бар пациенттерде устекинумабпен емдеу индукция фазасы кезінде С-реактивті ақуыз (CRP) бен нәжістегі кальпротектинді қоса, қабыну маркерлерінің азаюына алып келді, ол содан кейін демеуші фаза бойында сақталады.

Иммунизация

Псориаз 2 (PHOENIX 2) ұзақ мерзімді қосымша зерттеу процесінде Стелара препаратын қабылдаған ересек пациенттер, кем дегенде 3.5 жыл бойы псориаздың жүйесіз емінің бақылау тобының жауабына ұқсас пневмококкты полисахаридті және сіреспе вакциналарына иммундық жауап көрсетті. Ересек пациенттердің ұқсас санында пневмококқа қарсы және сіреспеге қарсы антиденелердің қорғағыш деңгейлері анықталды және антиденелердің титрлары Стелара препаратын қабылдаған пациенттер мен бақылау тобының пациенттерінде ұқсас болды.

Клиникалық тиімділігі

Түйіндақты псориаз

Стелара препаратын қолданудың қауіпсіздігі мен тиімділігі псориаздың орташа және ауыр түрі бар 1996 пациентте, екі рандомизацияланған, салыстырмалы жасырын, плацебо-бақыланатын зерттеулерде бағаланды. Зерттеуге жүйелік ем немесе фототерапия көрсетілген пациенттер қатысты. Сонымен қатар, белсенді-бақыланатын зерттеуде рандомизацияланған жасырын сарапшы псориаздың орташа және ауыр түрі бар пациенттерге устекинумабтың және этанерцепттің әсерін салыстырды, оларда циклоспоринге, метотрексатқа немесе PUVA-ға талапқа сай емес жауабы жоқ, көтере алмаушылық немесе қарсы көрсетілімдері бар.

Псориазды емдеу кезінде 1-зерттеуге (PHOENIX 1) 766 пациент қатысты, олардың 53% - ы не емдеуге жауап бермейді немесе жүйелік емнің басқа түрін қолдануға көтере алмаушылық немесе қарсы көрсетілімдері бар. Устекинумаб қабылдауға рандомизацияланған пациенттер 0 аптада, 4 аптада препараттың 45 мг және 90 мг дозасын қабылдады, содан кейін әр 12 апта сайын осындай дозада қабылдады. Плацебо қабылдауға 0 аптада және 4-аптада рандомизацияланған пациенттер устекинумабқа (45мг немесе 90 мг доза) 12-ші және 16-шы аптада ауыстырылып, кейіннен әрбір 12 апта сайын дозалананды. Бастапқыда устекинумаб қабылдауға рандомизацияланған және 28-ші және 40-шы аптада псориаздың (PASI) 75 (индекске сәйкес сауығу деңгейі аурудың бастапқы деңгейіне қатысты кем дегенде 75% құрайды) таралуы мен ауырлығының индексін берген пациенттер 12 апта сайын устекинумаб қабылдауға немесе плацебо қабылдауға (яғни емдеуді тоқтатуға) қайта рандомизацияланған. 40-шы аптада плацебо қабылдауға қайта

рандомизацияланған пациенттер PASI 50% көрсеткішінде бастапқы дозалау сызбасы бойынша устекинумабқа өтеді. Барлық пациенттерге зерттелетін емді алғаш енгізгеннен кейін 76 аптаға дейін емделуде сүйемелдеу қамтамасыз етілді.

Псориазды емдеу кезінде 2-зерттеуге (PHOENIX 2) 1230 пациент қатысты, олардың 61% - ы не емдеуге жауап бермейді немесе жүйелік емнің басқа түрін қолдануға көтере алмаушылығы немесе қарсы көрсетілімдері бар. Устекинумаб қабылдауға рандомизацияланған пациенттер 0 аптада, 4 аптада препараттың 45 мг және 90 мг дозасын қабылдады, содан кейін 16 аптада қосымша доза қабылдады. Плацебо қабылдауға 0 аптада және 4-аптада рандомизацияланған пациенттер устекинумабқа (45мг немесе 90 мг доза) 12-ші және 16-шы аптада ауыстырылды. Барлық пациенттерге зерттелетін емді алғаш енгізгеннен кейін 52 аптаға дейін емдеуде қатар жүру қамтамасыз етілді.

Псориазды емдеу кезінде 3 зерттеуге (ACCEPT) псориаздың орташа және ауыр түрлері бар 903 пациент қатысты, оларда жүйелі емнің басқа түрлеріне талапқа сай емес жауап, көтере алмаушылық немесе қарсы көрсетілімдер байқалды, бұл ретте устекинумаб пен этанерцептті қабылдаудың тиімділігі мен қауіпсіздігі салыстырылды. Зерттеудің 12 апталық белсенді-бақыланатын бөлігі кезінде пациенттер этанерцепт (аптасына екі рет 50 мг), 0 аптада және 4 аптада 45 мг дозада устекинумаб немесе 0 аптада және 4 аптада 90 мг дозада устекинумаб қабылдауға рандомизацияланған.

Аурудың негізгі сипаттамасы PASI 17-18 индексінің орташа базалық мәні бар, Дене беткейі ауданының орташа базалық мәні (BSA) ≥ 20 , Тері аурулары кезіндегі өмір сапасының орташа индексі (DLQI) 10-нан 12-ге дейінгі 1 және 2 зерттеулеріндегі псориазды емдеудің барлық зерттеу топтарында жалпы бірдей. Пациенттердің шамамен үштен бірінде (1-зерттеу) және төрттен бірінде (2-зерттеу) қатар жүретін псориаздық артрит болды. Аурудың ұқсас ауырлығы 3-зерттеуге қатысқан пациенттерде де атап өтілді.

12-ші аптадағы бастапқы деңгеймен салыстырғанда PASI 75% индекс деңгейіне жеткен пациенттердің үлесі осы зерттеулердегі бастапқы соңғы нүкте болды (2 және 3 кестені қараңыз).

2-кесте 1 зерттеуде (PHOENIX 1) және 2 зерттеуде (PHOENIX 2) псориазды емдеу кезіндегі клиникалық тиімділік бойынша түйіндеме

	Плацебо	12 апта 2 доза (0 апта және 4 апта)		28 апта 3 доза (0 апта, 4 апта және 16 апта)	
		45 мг	90 мг	45 мг	90 мг
Псориазды емдеу 1 зерттеу					
Рандомизацияланған пациенттердің саны	255	255	256	250	243
PASI 50, N (%)	26 (10%)	213 (84%) ^a	220 (86%)	228 (91%)	234 (96%)
PASI 75, N (%)	8 (3%)	171 (67%) ^a	170 (66%) ^a	178 (71%)	191 (79%)
PASI 90, N (%)	5 (2%)	106 (42%) ^a	94 (37%) ^a	123 (49%)	135 (56%)
Теңдестірілген немесе ең төменгі PGA ^b үшін, N (%)	10 (4%)	151 (59%) ^a	156 (61%) ^a	146 (58%)	160 (66%)
Дене салмағы ≤ 100 кг пациенттердің саны	166	168	164	164	153
PASI 75, N (%)	6 (4%)	124 (74%)	107 (65%)	130 (79%)	124 (81%)

Дене салмағы > 100 кг пациенттердің саны	89	87	92	86	90
PASI 75, N (%)	2 (2%)	47 (54%)	63 (68%)	48 (56%)	67 (74%)
Псориазды емдеу 2 зерттеу					
Рандомизацияланған пациенттердің саны	410	409	411	397	400
PASI 50, N (%)	41 (10%)	342 (84%) ^a	367 (89%) ^a	369 (93%)	380 (95%)
PASI 75, N (%)	15 (4%)	273 (67%) ^a	311 (76%) ^a	276 (70%)	314 (79%)
PASI 90, N (%)	3 (1%)	173 (42%) ^a	209 (51%) ^a	178 (45%)	217 (54%)
Теңдестірілген немесе ең төменгі PGA ^b үшін, N (%)	18 (4%)	277 (68%) ^a	300 (73%) ^a	241 (61%)	279 (70%)
Дене салмағы ≤ 100 кг пациенттердің саны	290	297	289	287	280
PASI 75, N (%)	12 (4%)	218 (73%)	225 (78%)	217 (76%)	226 (81%)
Дене салмағы > 100 кг пациенттердің саны	120	112	121	110	119
PASI 75, N (%)	3 (3%)	55 (49%)	86 (71%)	59 (54%)	88 (74%)

^a $p < 0.001$ устекинумаб үшін 45 мг немесе 90 мг плацебомен (ПБО) салыстырғанда.

^b PGA = Дәрігердің жалпы бағасы

3-кесте Псориазды емдеудің 12-аптасындағы клиникалық тиімділігі бойынша түйіндеме 3 зерттеу (АССЕРТ)

	Псориазды емдеу 3 зерттеу		
	Этанерцепт 24 доза (аптасына екі рет 50 мг)	Устекинумаб 2 доза (0 апта және 4 апта)	
		45 мг	90 мг
Рандомизацияланған пациенттердің саны	347	209	347
PASI 50, N (%)	286 (82%)	181 (87%)	320 (92%) ^a
PASI 75, N (%)	197 (57%)	141 (67%) ^b	256 (74%) ^a
PASI 90, N (%)	80 (23%)	76 (36%) ^a	155 (45%) ^a
Теңдестірілген немесе ең төменгі үшін PGA ^b , N (%)	170 (49%)	136 (65%) ^a	245 (71%) ^a
Дене салмағы ≤ 100 кг пациенттердің саны	251	151	244
PASI 75, N (%)	154 (61%)	109 (72%)	189 (77%)
Дене салмағы > 100 кг пациенттердің саны	96	58	103
PASI 75, N (%)	43 (45%)	32 (55%)	67 (65%)

^a $p < 0.001$ устекинумаб үшін 45 мг немесе 90 мг плацебомен (ПБО) салыстырғанда.

^b $p = 0.012$ этанерцептпен салыстырғанда 45 мг устекинумаб үшін.

1 зерттеу нәтижелері бойынша емдеуді тоқтатқан пациенттермен салыстырғанда емдеуді тоқтатпаған пациенттерде PASI индексінің мәні айтарлықтай жоғары болды ($p < 0.001$). Осындай нәтижелер устекинумабтың әрбір дозасы үшін алынды. 1 жыл өткеннен кейін (52-ші апта), пациенттердің 89% – PASI 75% индексі бар пациенттер

демеуші емге қайта рандомизацияланған, бұл ретте плацебо (емді тоқтату) қабылдаған және демеуші емге қайта рандомизацияланған пациенттердің саны 63% ($p < 0.001$) құрады. 18 ай өткеннен кейін (76-ші апта), PASI 75% индексі бар пациенттердің 84% плацебо қабылдауға (емдеуді тоқтату) рандомизацияланған пациенттердің 19%-мен салыстырғанда демеуші емге қайта рандомизацияланған. 3 жыл өткеннен кейін (148-ші апта) PASI 75% индексі бар пациенттердің 82% демеуші емге қайта рандомизацияланған. 5 жыл өткеннен кейін (244-ші апта) PASI 75% индексі бар пациенттердің 80% демеуші емге қайта рандомизацияланған. Плацебо қабылдауға қайта рандомизацияланған пациенттерде немесе устекинумабпен емдеу курсы қайта бастаған пациенттерде PASI индексі 50% - дан артық төмендегеннен кейін 85% жағдайда ем қайта басталғаннан кейін 12 апта ішінде Индекс деңгейінің 75% - ға дейін жақсарғаны және қалпына келтірілгені байқалды.

1-ші зерттеу нәтижелері бойынша, 2-ші және 12-ші аптада, устекинумаб қабылдаған пациенттердің әрбір тобында плацебо қабылдаған пациенттер тобымен салыстырғанда, бастапқы деректерге қатысты DLQI көрсеткішінің айтарлықтай жақсарғаны байқалды. Жақсару 28-ші апта өткеннен кейін де сақталды. Сонымен қатар, 4-ші және 12-ші аптадағы 2-ші зерттеу нәтижелері бойынша айтарлықтай жақсарулар байқалды, ол 24 аптаға дейін сақталды. 1 зерттеу нәтижелері бойынша устекинумаб қабылдаған пациенттер тобында плацебо қабылдаған пациенттер тобымен салыстырғанда тырнақ псориазын емдеу көрсеткіштерінде (тырнақ псориазымен зақымдану индексі), физикалық және психикалық денсаулық индексінде (көрсеткіш SF-36-ға тең), сондай-ақ қышынудың Визуалды аналогтық шкаласының көрсеткіштерінде (VAS) айтарлықтай жақсару байқалды. 2 зерттеу нәтижелері бойынша, устекинумаб қабылдаған пациенттер тобында плацебо қабылдаған пациенттер тобымен салыстырғанда, Госпитальдық үрейлену және депрессия (HADS) шкаласы көрсеткіштерінің және Еңбек қызметіне шектеулердің біліну сауалнамасының (WLQ) жақсарғаны байқалды.

Псориаздық артрит (ПА) (ересектер)

Устекинумаб аурудың клиникалық белгілері мен симптомдарын, денсаулық жағдайына байланысты физикалық қызметі мен өмір сапасын жақсартады, сондай-ақ белсенді ПА бар ересек пациенттерде перифериялық буындардың зақымдану жылдамдығын төмендетеді.

Стероидты емес қабынуға қарсы (СЕКК) және ауруды түрлендіретін ревматизмге қарсы препараттармен (АТРКП) емдеуге қарамастан, устекинумабты қабылдаудың қауіпсіздігі мен тиімділігі белсенді ПА бар 927 пациентте (≥ 5 пациентте буындары ісіген болды, және ≥ 5 пациентте буындардың ауырсынуы орын алды) екі рандомизацияланған салыстырмалы жасырын плацебо-бақыланатын зерттеулерде бағаланды. Осы зерттеулердегі пациенттерде кемінде 6 ай бойы ПА диагнозы болған. Зерттеулерге аурудың әртүрлі қосалқы түрлері бар пациенттер, оның ішінде: ревматоидты түйіндер белгілерінсіз полиартикулярлы артрит (39%), шеткері артриті бар спондилит (28%), асимметриялық шеткері артрит (21%), дистальді фалангаралық зақымдану (12%) және мутиляциялайтын артрит (0.5%). Пациенттердің 70% - дан астамы мен 40% - дан астамында екі зерттеуде де, тиісінше, зерттеу басында энтезит пен дактилит анықталды. Пациенттер тері астына 45 мг және 90 мг устекинумаб немесе плацебо қабылдауға 0 аптада және 4-аптада рандомизацияланған. Пациенттердің шамамен 50%-ы метотрексаттың тұрақты дозасын (≤ 25 мг/аптасына) қабылдауды жалғастырды.

1 зерттеуде (PSUMMIT I) және 2 зерттеуде (PSUMMIT II), 80% және 86% пациент, тиісінше, алдын ала БМАРП-препараттарымен емделді. 1 зерттеуде ісік некрозы факторының (ИНФ- α) тежегіштерімен алдыңғы емге жол берілген жоқ. 2-зерттеуде пациенттердің көпшілігі (58%, $n = 180$) алдын ала бір немесе бірнеше анти - ИНФ- α

агенттермен емдеуден өтті, олардың 70% - дан астамы емнің кез келген кезеңінде препараттың жеткіліксіз тиімділігіне немесе көтере алмауына байланысты анти-ІНФ- α агентпен емдеуді тоқтатқан.

Белгілері мен симптомдары

Устекинумабпен емдеу 24-ші аптада плацебо қабылдаумен салыстырғанда аурудың белсенділік көрсеткіштерінде айтарлықтай жақсартуға әкелді. Емнің тиімділігін бағалаудың алғашқы соңғы нүктесі 24-ші аптада Америкалық ревматология алқасының (ACR) жүйесі бойынша 20 балл қабылдаған пациенттердің пайызы болды. Тиімділіктің негізгі нәтижелері төменде 4-кестеде келтірілген.

**1 кесте: Клиникалық жауапқа жеткен пациенттердің саны
Псориаздық артритті емдеудің 24 аптасында 1 зерттеуде (PSUMMIT I)
және 2 зерттеуде (PSUMMIT II)**

	Псориаздық артрит зерттеу 1			Псориаздық артрит зерттеу 2		
	Плацебо	45 мг	90 мг	Плацебо	45 мг	90 мг
Рандомизацияланған пациенттердің саны	206	205	204	104	103	105
ACR 20, N (%)	47 (23%)	87 (42%) ^a	101 (50%) ^a	21 (20%)	45 (44%) ^a	46 (44%) ^a
ACR 50, N (%)	18 (9%) ^a	51 (25%) ^a	57 (28%) ^a	7 (7%)	18 (17%) ^b	24 (23%) ^a
ACR 70, N (%)	5 (2%) ^a	25 (12%) ^a	29 (14%) ^a	3 (3%)	7 (7%) ^c	9 (9%) ^c
<i>BSA^d ≥ 3% бар пациенттер саны</i>	146	145	149	80	80	81
PASI 75, N (%)	16 (11%) ^a	83 (57%) ^a	93 (62%) ^a	4 (5%)	41 (51%) ^a	45 (56%) ^a
PASI 90, N (%)	4 (3%)	60 (41%)	65 (44%) ^a	3 (4%)	24 (30%)	36 (44%) ^a
PASI 75 және ACR 20 біріктірілімі, N (%)	8 (5%) ^a	40 (28%) ^a	62 (42%) ^a	2 (3%) ^a	24 (30%) ^a	31 (38%) ^a
Дене салмағы ≤ 100 кг пациенттердің саны	154	153	154	74	74	73
ACR 20, N (%)	39 (25%)	67 (44%)	78 (51%)	17 (23%)	32 (43%)	34 (47%)
<i>BSA^d ≥ 3% бар пациенттер саны</i>	105	105	111	54	58	57
PASI 75, N (%)	14 (13%)	64 (61%)	73 (66%)	4 (7%)	31 (53%)	32 (56%)
Дене салмағы > 100 кг пациенттердің саны	52	52	50	30	29	31
ACR 20, N (%)	8 (15%)	20 (38%)	23 (46%)	4 (13%)	13 (45%)	12 (39%)
<i>BSA^d ≥ 3% бар пациенттер саны</i>	41	40	38	26	22	24
PASI 75, N (%)	2 (5%)	19 (48%)	20 (53%)	0	10 (45%)	13 (54%)

a p < 0.001

b p < 0.05

^a p = NS

^b Бастапқы деңгейде тері псориазының зақымдану көрсеткіші бар пациенттердің саны $BSA \geq 3\%$

ACR 20, 50 және 70 көрсеткіштерінің жақсаруы жалғасты немесе сол деңгейде 52-ші аптаға дейін (ПА 1 зерттеу және ПА 2 зерттеу) және 100-ші аптаға дейін (ПА 1 зерттеу) сақталды. ПА 1 зерттеуінде 100 аптада ACR 20 көрсеткішіне 57% және 64% пациентте 45мг және 90 мг дозаны қабылдаған кезде сәйкесінше қолжеткізілді. ПА 2 зерттеуінде, ACR 20 көрсеткішіне 52-ші аптада 47% және 48% пациентте, 45мг және 90 мг дозаны қабылдаған кезде қол жеткізілді.

ПА (PsARC) жауабының модификацияланған өлшеміне қол жеткізген пациенттердің үлесі де 24 аптада плацебомен салыстырғанда устекинумабты қабылдаған топтарда айтарлықтай жоғары болды. PsARC жауаптары 52 және 100 апта бойы қолдау тапты. Устекинумаб қабылдаған және аурудың негізгі көрінісі ретінде шеткері артриті бар спондилит болған пациенттердің жоғары үлесі 24-ші аптада плацебо қабылдаған пациенттермен салыстырғанда шорбуынданатын спондилит (BASDAI) ауруының белсенділік индексі көрсеткіштерінде 50% және 70%-ға жақсарды.

Устекинумаб қабылдаған топтарда бақыланатын жауаптар метотрексатпен қатар ем қабылдаған немесе қабылдамаған пациенттерде бірдей болды және 52 және 100 апта бойы қолдау тапты.

Анти - ИФ- α агенттермен алдын ала емдеуден өткен және устекинумаб қабылдаған пациенттер плацебо қабылдаған пациенттерге қарағанда 24-ші аптада ең жақсы нәтиже көрсетті (ACR 20 көрсеткіші плацебо қабылдаған пациенттерде 15% салыстырғанда 45 мг және 90 мг дозада препаратты қабылдаған пациенттердің 37% және 34%-ға қолжеткізді; $p < 0.05$) және нәтижелерді 52-ші емдеу аптасына дейін сол деңгейде сақтап қалды.

Энтезиті және/немесе дактилиті бар пациенттер үшін зерттеу басында ПА 1 мәнді жақсару энтезит пен дактилит көрсеткіші 24-аптада плацебомен салыстырғанда устекинумаб қабылдаған топтарда байқалды. ПА 2 зерттеуде энтезиттің таралу көрсеткішінің айтарлықтай жақсаруы және дактилиттің таралу көрсеткішінің сандық жақсаруы (статистикалық тұрғыдан елеусіз) 24 аптада плацебомен салыстырғанда 90 мг устекинумаб тобында байқалды.

Энтезит пен дактилит көрсеткіштерінің жақсаруы 52 және 100 аптадан кейін сақталды.

Рентгенографиялық жауап

Екі қол мен аяқтың құрылымдық зақымдануы бастапқы көрсеткішпен салыстырғанда қолдың дистальді фалангааралық буындарын қосу жолымен ПА үшін модификацияланған Ван-дер-Хейде-Шарпу (vdH-S) бойынша жалпы балдың өзгеруінде байқалды. Екі зерттеулерде 927 пациенттен алынған деректерді қамтитын алдын ала анықталған интеграцияланған талдау жүргізілді (ПА 1 зерттеуі және ПА 2 зерттеуі). Устекинумаб плацебо қабылдаумен салыстырғанда құрылымдық зақымданулардың үдеуі жылдамдығының статистикалық елеулі төмендеуін көрсетті, бұл бастапқы деңгейден 24 аптаға дейін vdH-S жалпы көрсеткішінің өзгеруімен өлшенеді (плацебо қабылдаған пациенттер тобындағы көрсеткіштің орташа мәні 0.40 ± 2.11 -мен салыстырғанда 0.97 ± 3.85 болды, 45 мг ($p < 0.05$) дозада устекинумаб препаратын қабылдаған пациенттер тобы үшін және 90 мг ($p < 0.001$) дозада қабылдаған пациенттер тобы үшін 0.39 ± 2.40). Бұл әсер ПА 1 зерттеуіне байланысты болды. Пациенттің метотрексатпен ілеспелі емін жүргізгеніне немесе өткізілмегеніне қарамастан, әсері көрсеткіш болып саналады және 52-ші аптаға (интеграцияланған талдау) және 100-ші аптаға (ПА1 зерттеуі) дейін сол деңгейде сақталды.

Денсаулық жағдайына байланысты функционалдық статусы және өмір сапасы

Устекинумаб қабылдаған пациенттерде 24-аптада денсаулық жағдайын бағалау (мүгедектік индексі) (HAQ-DI) нәтижесі бойынша физикалық функцияда айтарлықтай жақсару байқалды. Бастапқы деңгеймен салыстырғанда HAQ-DI бағалауы бойынша ≥ 0.3 клиникалық елеулі жақсартуға қол жеткізген пациенттердің үлесі устекинумаб препаратын қабылдаған пациенттердің топтарымен салыстырғанда плацебо қабылдаған пациенттер тобынан айтарлықтай көп болды. Мұндай жақсарту 52 және 100 апта бойы сақталған.

24 аптада плацебомен салыстырғанда устекинумаб топтарында DLQI көрсеткіштерінің айтарлықтай жақсаруы байқалды, ол 52 және 100 апта бойы сақталған. ПА 2 зерттеуі 24-ші аптада плацебо қабылдаған пациенттер топтарымен салыстырғанда устекинумаб қабылдаған пациенттер топтарындағы созылмалы ауру терапиясының (FACIT-F) функционалдық бағалауының сауалнамасы бойынша нәтиженің едәуір жақсарғанын көрсетті. Осы сауалнама бойынша клиникалық елеулі жақсартуға қол жеткізген пациенттердің үлесі (FACIT-F сауалнамасы бойынша 4 бала) плацебо қабылдаған пациенттердің топтарымен салыстырғанда устекинумабты қабылдаған пациенттер тобынан да айтарлықтай жоғары болды. Мұндай жақсару 52-ші аптаға дейін сақталды.

Балалар популяциясы

Дәрілік заттар жөніндегі еуропалық агенттік түйіндақты псориаздың орташа және ауыр дәрежесі және ювенильді идиопатиялық артриті бар 6-дан 11 жасқа дейінгі балалардың бір немесе бірнеше қосалқы тобында устекинумабты зерттеу нәтижелерін ұсыну міндеттемесін кейінге қалдырды.

Балалардағы түйіндақты псориаз

Устекинумаб 12 және одан жоғары жастағы псориазы бар балалардың белгілері мен симптомдарын, сондай-ақ денсаулық жағдайына байланысты өмір сапасын жеңілдетеді. Устекинумабты қолдану тиімділігі көп орталықты, рандомизацияланған, салыстырмалы жасырын, плацебо-бақыланатын зерттеудің (CADMUS) 3 фазасындағы орташа ауырлық дәрежесінен ауырлық дәрежесіне дейінгі Түйіндақты псориазы бар 12 жастан 17 жасқа дейінгі 110 пациентте зерттелді. Пациенттер плацебо ($n = 37$), немесе устекинумабтың ұсынылатын дозасын ($n = 36$), немесе устекинумабтың ұсынылатын дозасының ($n = 37$) жартысын тері астына инъекция арқылы 0 аптада және 4-аптада, кейіннен әрбір 12 апта сайын (q12w) мөлшерлеу арқылы алу үшін рандомизацияланған. 12 аптада плацебо қабылдаған пациенттер устекинумаб қабылдауға көшті.

Зерттеуге қатысу құқығына аудан индексі және псориаз (PASI) ≥ 12 , дәрігердің жалпы бағасы индексі (PGA) ≥ 3 және жүйелі емге немесе фототерапияға үміткер болып табылатын кемінде 10% тері зақымдануы бар пациенттер ие болды. Пациенттердің шамамен 60% - ы бұрын жүйелі емнен немесе фототерапиядан өтті. Пациенттердің шамамен 11% - ы бұрын биологиялық препараттармен емделген.

Алғашқы соңғы нүкте 12 аптада (0)-ге тең немесе ең төменгі (1) PGA көрсеткішіне қол жеткізген пациенттердің үлесі болды. Екінші соңғы нүктелер PASI 75, PASI 90, тері аурулары кезінде балалардың өмір сүру сапасы индексінің бастапқы көрсеткішімен салыстырғанда (CDLQI) өзгеруі, 12-ші аптада PedsQL шкаласы бойынша базалық деңгейден қорытынды көрсеткішке дейін (педиатриядағы өмір сүру сапасын бағалау құралдары) өзгеруін қамтыды. 12-ші аптада устекинумаб қабылдаған пациенттерде плацебомен салыстырғанда денсаулыққа байланысты аурудың және өмір сүру сапасының айтарлықтай жақсаруы байқалды (5-кесте).

Барлық пациенттер зерттелетін препаратты алғаш енгізгеннен кейін 52 аптаға дейін жүргізілген емнің тиімділігі тұрғысынан бақыланды. 0 (0) немесе ең төменгі (1) тең PGA индексі бар пациенттердің бір бөлігі және PASI 75 көрсеткішіне қол жеткізген пациенттердің бір бөлігі устекинумаб қабылдаған топ пен 4 аптада бірінші рет болған

плацебо тобы арасындағы бөлуді көрсетті. PGA, PASI, CDLQI және PedsQL жақсарту көрсеткіштері 52 аптаға дейін сақталған (5-Кесте).

5-кесте. 12 және 52 аптадағы бастапқы және қайталама соңғы нүктелердің деректері

Балалардағы псориазды зерттеу (CADMUS)			
	12 апта		52 апта
	Плацебо	Устекинумабтың ұсынылатын дозасы	Устекинумабтың ұсынылатын дозасы
	N (%)	N (%)	N (%)
Рандомизацияланған пациенттер	37	36	35
PGA			
PGA (0) тең немесе ең төменгі (1)	2 (5.4%)	25 (69.4%) ^a	20 (57.1%)
PGA тең (0)	1 (2.7%)	17 (47.2%)	13 (37.1%)
PASI			
PASI 75	4 (10.8%)	29 (80.6%) ^a	28 (80.0%)
PASI 90	2 (5.4%)	22 (61.1%) ^a	23 (65.7%)
PASI 100	1 (2.7%)	14 (38.9%) ^a	13 (37.1%)
CDLQI			
CDLQI 0 немесе 1 ^b	6 (16.2%)	18 (50.0%) ^c	20 (57.1%)
PedsQL			
Бастапқы желіден өзгеруі орташа (SD) ^d	3.35 (10.04)	8.03 (10.44) ^e	7.26 (10.92)
^a p < 0.001 ^b CDLQI: CDLQI-бұл педиатриялық популяциядағы денсаулыққа байланысты тері мәселелерінің өмір сапасына әсерін бағалауға арналған дерматологиялық құрал. CDLQI 0 немесе 1 баланың өмір сүру сапасына әсер етпейтінін көрсетеді. ^c p = 0.002 ^d PedsQL: PedsQL жалпы шкаласы-бұл балалар мен жасөспірімдерде пайдалану үшін әзірленген денсаулыққа байланысты өмір сапасының жалпы көрсеткіші. Плацебо тобы үшін 12 аптада N = 36 ^e p = 0.028			

Плацебо-бақыланатын кезең ішінде 12 аптаға дейінгі тиімділік ұсынылған топта да, ұсынылған дозаның жартысы тобында да алғашқы соңғы нүктеде (тиісінше 69.4% және 67.6%) салыстырмалы болды, бірақ неғұрлым жоғары деңгейдегі тиімділік критерийлері үшін дозалық реакцияның дәлелдемелері болған (мысалы, PGA (0), PASI 90). 12 аптадан кейін тиімділігі жалпы жоғары болды және ұсынылған дозаның жартысын қабылдайтын топпен салыстырғанда ұсынылатын доза тобында жақсы сақталды, онда тиімділіктің орташа жоғалуы әрбір 12 апталық аралықтың соңында жиі байқалды. Ұсынылатын дозаның қауіпсіздік бейіндері мен ұсынылатын дозаның жартысы салыстырмалы болды.

Крон ауруы

Устекинумабтың қауіпсіздігі мен тиімділігін үш рандомизацияланған, салыстырмалы жасырын, плацебо-бақыланатын, Крон ауруының орташа немесе ауыр түрі бар ересек пациенттердің көп орталықты зерттеулерінде бағаланды (Крон ауруы белсенділігінің индексі [CDAI] ≥ 220 және ≤ 450). Клиникалық әзірлеу бағдарламасы 8 апталық венаішілік енгізумен (UNITI -1 және UNITI -2) екі зерттеуден тұрады, кейіннен препаратты теріастылық енгізу жолымен (IM-UNITI) рандомизацияланған алып тастау кезінде демеуші дозаны 44 апталық зерттеуден тұрады, бұл жалпы 52 апта емдеуді береді.

Индукциялық терапияны зерттеу 1409 пациентті қамтыды (UNITI-1, n = 769; UNITI-2 n = 640). Индукциялық терапияның екі зерттеуі үшін бастапқы соңғы нүкте 6 аптада клиникалық жауабы бар пациенттердің үлесі болды (CDAI ≥ 100 балдың азаюы ретінде анықталады). Тиімділік бойынша деректер екі зерттеу үшін 8 аптадан кейін жиналып, талданды. Ішу арқылы қабылданатын кортикостероидтарды, иммуномодуляторларды, аминосалицилаттарды және антибиотиктерді қатар қолдануға рұқсат етілді және пациенттердің 75% - ы осы препараттардың кем дегенде біреуін алуды жалғастырды. Екі зерттеуде де пациенттер шамамен 6 мг/кг ұсынылатын дозаның бір рет венаішілік инъекциясын, устекинумабтың тіркелген 130 мг дозасын немесе 0 аптада плацебо қабылдау үшін рандомизацияланған.

UNITI-1 зерттеу пациенттерінде бастапқы жауабы болған жоқ немесе анти-ИНФа еміне төзе алған жоқ. Пациенттің шамамен 48% алдын ала анти-ИНФа емінің 1 курсынан өте алмады және 52% анти-ИНФа емінің 2 немесе 3 курсынан өте алмады. Бұл зерттеуде пациенттің 29.1% - ында талапқа сай емес бастапқы жауабы болды (клиникалық жауабы жоқ бастапқы пациенттер), 69.4% - ында жауап болды, бірақ кейіннен оны жоғалтқан (клиникалық жауабы жоқ екіншілік пациенттер), ал 36.4%-ы анти-ИНФа еміне көтере алмаушылықты көрсетті.

UNITI-2 зерттеу пациенттері, кем дегенде, алдыңғы базистік емнің 1-ші курсына, оның ішінде кортикостероидтармен немесе иммуномодуляторлармен жауап бермеген немесе анти-ИНФа емін алмаған (68.6%), немесе бұрын анти-ИНФа емін қабылдаған, бірақ әсерсіз (31.4%) болды.

UNITI-1 және UNITI-2 екі зерттеулерде де плацебо-топпен салыстырғанда устекинумаб қабылдаған топта клиникалық жауабы немесе ремиссиясы едәуір көп болды (6-кесте). Устекинумаб қабылдаған пациенттерде клиникалық жауап пен ремиссия 3-ші аптада елеулі болды және 8-ші аптаға дейін жақсаруды жалғастырды. Индукциялық емнің осы зерттеулерінде тиімділігі 130 мг тіркелген дозамен салыстырғанда деңгейлік дозалық топта жоғары және жақсы қолдау тапты, сондықтан деңгейлік дозалау вена ішіне инъекция үшін ұсынылған болып табылады.

6 кесте: UNITI - 1 және UNITI 2-де клиникалық жауап пен ремиссияға қол жеткізу

	UNITI-1*		UNITI-2**	
	Плацебо N = 247	Устекинумаб тың ұсынылған дозасы N = 249	Плацебо N = 209	Устекинумабты ң ұсынылған дозасы N = 209
Клиникалық ремиссия, 8 апта	18 (7.3%)	52 (20.9%) ^a	41 (19.6%)	84 (40.2%) ^a
Клиникалық жауап (100 балл), 6 апта	53 (21.5%)	84 (33.7%) ^b	60 (28.7%)	116 (55.5%) ^a
Клиникалық жауап (100 балл), 8 апта	50 (20.2%)	94 (37.8%) ^a	67 (32.1%)	121 (57.9%) ^a
70 балдық жауап, 3 апта	67 (27.1%)	101 (40.6%) ^b	66 (31.6%)	106 (50.7%) ^a

70 балдық жауап, 6 апта	75 (30.4%)	109 (43.8%) ^b	81 (38.8%)	135 (64.6%) ^a
-------------------------	------------	--------------------------	------------	--------------------------

Клиникалық ремиссия CDAI < 150 баллы ретінде анықталады; клиникалық жауап CDAI балының кем дегенде 100 балға төмендеуі ретінде немесе ремиссияда бола отырып анықталады

70 балдық жауап CDAI балының кем дегенде 70 балға төмендеуі ретінде анықталады

* Анти-ИФФ емнің қолайсыз нәтижесі

** Стандартты емнің қолайсыз нәтижесі

^a p < 0.001

^b p < 0.01

Қолдау фазасына зерттеу жүргізу кезінде (IM-UNITI) CL/F-1 және UNITI-2 зерттеулерінде устекинумабты енгізудің 8-аптасында 100 балдық клиникалық жауабына жеткен 388 пациент бағаланды. Пациенттер әрбір 12 апта сайын 90 мг устекинумаб немесе 44 апта бойы плацебо қабылдаған пациенттермен салыстырғанда 8 апта сайын 90 мг устекинумабтың демеуші емін тері астына енгізу режимін тағайындаумен кездейсоқ түрде іріктелді.

44 аптада плацебо тобымен салыстырғанда устекинумабты қабылдайтын топтарда пациенттердің едәуір үлкен үлесі клиникалық ремиссияны және жауапты сақтаған (7 кестені қараңыз).

7 кесте: IM-UNITI-де клиникалық жауап пен ремиссияны қолдау (44 апта; индукциялық дозаны инициациялау енгізілген сәттен бастап 52 апта)

	Плацебо* N = 131 [†]	90 мг ұсынылған доза әр 8 апта сайын N = 128 [†]	90 мг ұсынылған доза әр 12 апта сайын N = 129 [†]
Клиникалық ремиссия	36%	53% ^a	49% ^b
Клиникалық жауап	44%	59% ^b	58% ^b
Кортикостероидтары жоқ клиникалық ремиссия	30%	47% ^a	43% ^c
Пациенттердегі клиникалық ремиссия:			
Демеуші емнің басындағы ремиссия кезеңінде	46% (36/79)	67% (52/78) ^a	56% (44/78)
CRD3002 зерттеуінен аударылғандар [‡]	44% (31/70)	63% (45/72) ^c	57% (41/72)
анти-ИФФ терапия алмағандар	49% (25/51)	65% (34/52) ^c	57% (30/53)
CRD3001 зерттеуінен аударылғандар [§]	26% (16/61)	41% (23/56)	39% (22/57)

Клиникалық ремиссия CDAI < 150 балы ретінде анықталады; клиникалық жауап CDAI кем дегенде 100 балға төмендеуі ретінде немесе клиникалық ремиссияда бола отырып анықталады

* Плацебо тобы устекинумабқа клиникалық жауап берген пациенттерден тұрды және демеуші емнің басында плацебо қабылдау үшін кездейсоқ бөлінген.

Демеуші ем басталған сәтте устекинумабқа 100 балдық клиникалық жауап көрсеткен пациенттер

[‡] анти-ИФФ терапиясынан ерекшеленетін базистік терапия көмектеспеген пациенттер

[§] Анти-ИФФ терапиясымен емделмейтін пациенттер

^a p < 0.01

^b $p < 0.05$

^c номиналды маңызды ($p < 0.05$)

IM-UNITI зерттеуінде 129 пациенттің 29-ы әр 12 апта сайын емдеу кезінде устекинумабқа жауап берген жоқ және оларды 8 апта сайын устекинумаб енгізу аралығына ауыстырған. Жауаптың жоғалуы $CDAI \geq 220$ балдарының саны ретінде және $CDAI \geq 100$ ұпайлардың бастапқы деңгейіне қатысты артуы анықталды. Бұл пациенттерде клиникалық ремиссия енгізу аралығы өзгергеннен кейін 16 аптадан кейін 41.4% жағдайға жетті.

UNITI-1 және UNITI-2 (476 пациент) индукциялық фазасын зерттеудің 8-аптасында устекинумабпен емдеуге клиникалық жауабы жоқ пациенттер қолдау фазасын зерттеудің (IM-UNITI) рандомизацияланбаған бөлігіне енді және осы уақытта 90 мг устекинумабты тері астына инъекция түрінде алды. Сегіз аптадан кейін пациенттердің 50.5% клиникалық жауапқа қол жеткізіп, әрбір 8 апта сайын демеуші ем алуды жалғастырды; демеуші ем алуды жалғастырушы пациенттердің арасында көпшілігі клиникалық жауабы болды (68.1%) және устекинумаб индукциясына бастапқы жауабы бар пациенттер көрсеткен пропорцияларға ұқсас 44 аптада ремиссияға жетті (50.2%).

Демеуші емді зерттеудің басында устекинумабтың индукциясына жауап берген және плацебо тобына рандомизацияланған 131 пациенттің 51-і кейіннен клиникалық жауапты жоғалтты және одан әрі 90 мг устекинумабты тері астына әр 8 апта сайын қабылдады. Жауабын жоғалтқан және устекинумабпен емдеуді қайта бастаған пациенттердің көпшілігінде бұл индукциядан кейін 24 апта ішінде байқалды. Осы 51 пациенттің 70.6% клиникалық жауапқа қол жеткізді және 39.2% устекинумабтың алғашқы тері асты дозасын қабылдағаннан кейін 16 аптадан кейін клиникалық ремиссияға жетті.

IM-UNITI зерттеуінде 44 аптаға дейін зерттеуді аяқтаған пациенттер зерттеуді кеңейту шеңберінде емдеуді жалғастыруға құқылы. Кеңейтілген зерттеуге қатысқан пациенттер арасында клиникалық ремиссия және жалпы жауап анти-ИФә терапиясына жауап бермеген пациенттерде де, базистік терапияға жауап бермеген пациенттерде де 92 апта бойы сақталды. Кеңейтілген зерттеуде (2 жылға дейін емдеу) Крон ауруы бар Пациенттер арасында қауіпсіздікке қатысты жаңа жанама құбылыстар анықталған жоқ.

Эндоскопия

Крон ауруының шырышты қабығы жағынан эндоскопиялық көріністері қосымша зерттеуде эндоскопиялық аурудың бастапқы белсенділігі қолайлы 252 пациентте бағаланды. Бастапқы соңғы нүкте Крон ауруы белсенділігінің қарапайым эндоскопиялық индексінде (SES-CD) бастапқы сызықтан, жараның болу/өлшемінің 5 жіңішке және жуан ішек сегменті бойынша, жарамен жабылған шырышты қабық бетінің үлесі, кез келген басқа зақымданулармен зақымданған шырышты қабық бетінің үлесі және тарылу/стриктур болуы/түрі бойынша кешенді көрсеткішінде өзгеріс болды. 8-ші аптада, бір реттік венаішілік дозадан кейін SES-CD индексіндегі өзгеріс устекинумаб ($n = 155$, орташа өзгеріс = -2,8) қабылдайтын пациенттер тобында плацебо тобына қарағанда ($n = 97$, орташа өзгеріс = -0,7, $p = 0.012$) көп болды.

Жыланкөз ауруы болған кездегі клиникалық жауап

Устекинумаб қабылдаған пациенттердің кіші тобында (8.8%; $n = 26$), 12/15 (80%) жыланкөз аймағында клиникалық жауапқа плацебо қабылдайтын топта 5/11 (45.5%) салыстырғанда 44 апта ішінде жетеді (жазылмаған жыланкөз ауруының санын индукциялық емін зерттеудің бастапқы сызығынан 50% қысқару ретінде анықталады).

Денсаулық жағдайына байланысты өмір сапасы

Денсаулық жағдайына байланысты өмір сүру сапасын ішектің қабыну ауруларын (IBDQ) және SF-36 бағалау үшін сауалнамалар арқылы бағаланды. 8-ші аптада устекинумаб қабылдаған пациенттер UNITI-1 және UNITI-2 зерттеулерінде екі психикалық денсаулық индексі IBDQ және SF-36 жалпы балы бойынша, сондай-ақ

плацебо тобымен салыстырғанда UNIFI-2 зерттеуде SF-36 физикалық денсаулық индексі бойынша статистикалық жағынан анағұрлым көп және клиникалық маңызды жақсартуларды көрсетті. Бұл нәтижелер, әдетте, плацебо тобымен салыстырғанда, IM-UNIFI зерттеулерінде 44 аптаға дейін устекинумаб қабылдаған пациенттер тобында жақсы қолдау тапты.

Денсаулық жағдайына байланысты өмір сүру сапасының жақсаруы, әдетте, 92 аптаға дейін қолдау тапты.

Ойық жаралы колит

Устекинумабты қабылдаудың қауіпсіздігі мен тиімділігі екі рандомизацияланған, салыстырмалы жасырын, плацебо-бақыланатын, ойық жаралы колитінің ауырлығы орташа ересек пациенттерде көп орталықтық зерттеулерде бағаланды (Мейо шкаласы бойынша бағалау 6-дан 12-ге дейін; Мейо ≥ 2 шкаласының эндоскопиялық бөлігі бойынша көрсеткіш). Клиникалық зерттеулер бағдарламасы препаратты вена ішіне енгізумен индукциялық фазадан (UNIFI-I), препаратты тері астына енгізу жолымен (UNIFI-M) кейіннен 44 апталық рандомизацияланған қолдау фазасын зерттеумен 16 аптаға дейінгі терапия, кемінде 52 апта емнен тұрады.

UNIFI-I және UNIFI-M зерттеулерінде ұсынылған тиімділік нәтижелері эндоскопия нәтижелерін орталықтандырылған бағалауға негізделген.

UNIFI-I зерттеуі 961 науқасты қамтыды. Венаішілік индукцияны зерттеу үшін бастапқы соңғы нүкте 8-ші аптадағы клиникалық ремиссиясы бар субъектілердің үлесі болды. Пациенттер шамамен 6 мг/кг ұсынылатын көп деңгейлі дозаны вена ішіне бір рет енгізу және 0 аптада 130 мг устекинумаб немесе плацебо тіркелген дозасын алу үшін рандомизацияланған.

Ішу арқылы қабылданатын кортикостероидтарды, иммуномодуляторлар мен аминосалицилаттарды бір мезгілде қолдануға рұқсат етілген және пациенттердің 90% - ы осы препараттардың ең болмағанда біреуін қолдануды жалғастырды.

Тіркелген пациенттер базистік емнен (кортикостероидтар немесе иммуномодуляторлар) немесе басқа биологиялық препараттармен (ИНФа антагонисі және/немесе ведолизумаб) емнен бас тартуы тиіс. Пациенттердің 49% базистік терапияға жауап берген жоқ, бірақ биологиялық препараттармен емес (олардың 94% бұрын биологиялық препараттармен ем алмаған). Пациенттердің 51% - ы биологиялық препараттарға жауап бермеген немесе төзімсіз болған.

Пациенттердің шамамен 50% - ы ИНФа тежегішімен (оның 48% - ы жауаптың бастапқы болмауымен) алдын ала емдеудің кемінде 1 курсына жауап берген жоқ және 17% - ы ИНФа тежегішімен және ведолизумабпен алдын ала емдеудің кемінде 1 курсына жауап берген жоқ.

UNIFI-I зерттеуінде пациенттердің басым бөлігі 8-ші аптада плацебомен салыстырғанда устекинумаб қабылдаған топта клиникалық ремиссия сатысында болды (8-кесте). 2-ші аптада, ең бастапқы жоспарланған сапарда және кейіннен әрбір пациентте устекинумаб тобында ректальді қан кету болған жоқ немесе олар плацебо қабылдаған пациенттермен салыстырғанда нәжістің қалыпты жиілігіне қолжеткізді. Мейо ішінара шкаласы бойынша бағалау мәндерінің және симптоматикалық ремиссия мәндерінің айтарлықтай айырмашылықтары устекинумаб пен плацебо тобы арасында 2-ші аптада байқалды.

Емнің тиімділігі жеке соңғы нүктелерде 130 мг дозамен салыстырғанда көп деңгейлі дозасы бар топта (6 мг/кг) жоғары болды, сондықтан вена ішіне енгізудің ұсынылатын дозасы көп деңгейлі болып табылады.

8-кесте: Зерттеудегі тиімділіктің негізгі нәтижелері UNIFI-I (8 апта)

	Плацебо тобы N = 319	Устекинумабтың ұсынылатын дозасы
--	---------------------------------	---

Клиникалық ремиссия*	5%	16% ^a
Биологиялық препараттармен емдеуге емес, базистік терапияға жауап бермеген пациенттер	9% (15/158)	19% (29/156) ^c
Биологиялық препараттармен емдеуге жауап бермеген пациенттер [¥]	1% (2/161)	13% (21/166) ^b
Анти-ИНФамен де, ведолизумабпен де емдеуге жауап бермеген пациенттер	0% (0/47)	10% (6/58) ^c
Клиникалық жауап [§]	31%	62% ^a
Биологиялық препараттармен емдеуге емес, базистік терапияға жауап бермеген пациенттер	35% (56/158)	67% (104/156) ^b
Биологиялық препараттармен емдеуге жауап бермеген пациенттер [¥]	27% (44/161)	57% (95/166) ^b
Анти-ИНФамен де, ведолизумабпен де емдеуге жауап бермеген пациенттер	28% (13/47)	52% (30/58) ^c
Шырышты қабықты емдеу [†]	14%	27% ^a
Биологиялық препараттармен емдеуге емес, базистік терапияға жауап бермеген пациенттер	21% (33/158)	33% (52/156) ^c
Биологиялық препараттармен емдеуге жауап бермеген пациенттер	7% (11/161)	21% (35/166) ^b
Симптоматикалық ремиссия [‡]	23%	45% ^b
Біріктірілген симптоматикалық ремиссия және шырышты қабықтық жазылуы [□]	8%	21% ^b

£ Салмаққа негізделген дозалау режимін пайдалана отырып, устекинумабтың инфузиялық дозасы 1-кестеде көрсетілген.

* Клиникалық ремиссия Мейо ≤ 2 балл шкаласы бойынша анықталады, жеке көрсеткішсіз > 1 .

§ Клиникалық жауап $\geq 30\%$ және ≥ 3 Мейо шкаласы бойынша бастапқы көрсеткішпен салыстырғанда көрсеткіштердің төмендеуі немесе ректальді қан кетудің ≥ 1 , немесе 0 немесе 1 бастапқы деңгейімен салыстырғанда көрсеткіштердің төмендеуі ретінде анықталады

¥ ИНФа және/немесе ведолизумаб ингибиторы.

† Шырышты қабықтың жазылуы Мейо шкаласының эндоскопиялық бөлігі бойынша 0 немесе 1-ге тең көрсеткіш ретінде анықталады.

‡ Симптоматикалық ремиссия Мейо шкаласы бойынша нәжістің жиілігінің көрсеткіші ретінде анықталады, 0 немесе 1 тең және ректальді қан кету көрсеткіші 0 тең.

□ Біріктірілген симптоматикалық ремиссия және шырышты қабықтың жазылуы 0 немесе 1 нәжістің жиілік көрсеткіші, ректальді қан кету көрсеткіші 0 және Мейо 0 немесе 1 эндоскопиялық шкаласы бойынша көрсеткіш ретінде анықталады.

^a $p < 0.001$

^b Номиналды маңызды ($p < 0.001$)

^c Номиналды маңызды ($p < 0.05$)

UNIFI-M зерттеуінде 523 пациент бағаланды, олар UNIFI-I зерттеуінде устекинумабты бір рет вена ішіне енгізгенде клиникалық жауапқа қол жеткізді. Пациенттер демеуші дозасын тері астына алу үшін рандомизацияланған: Әрбір 8 апта сайын 90 мг устекинумаб, әрбір 12 апта сайын 90 мг устекинумаб немесе 44 апта бойы плацебо

(демеуші емнің ұсынылған режимін қарау үшін ОХЛП алдын ала толтырылған шприцтеріндегі инъекцияға арналған ерітінді Стелара дәрілік препаратының жалпы сипаттамасының 4.2-бөлімін қараңыз).

Пациенттердің басым бөлігі 44 аптада плацебо қабылдаған топпен салыстырғанда устекинумабты қабылдаған екі топта клиникалық ремиссия сатысында болды. (9 кестені қараңыз).

9 кесте: UNIFI-M-де тиімділіктің негізгі көрсеткіштері (индукциялық дозаны енгізуден бастап 44 апта; 52 апта)

	Плацебо* N=175	әр 8 апта сайын 90мг устекинумаб N = 176	әр 12 апта сайын 90мг устекинумаб N=172
Клиникалық ремиссия**	24%	44% ^a	38% ^b
Биологиялық препараттармен емдеуге емес, базистік терапияға жауап бермеген пациенттер	31% (27/87)	48% (41/85) ^d	49% (50/102) ^d
Биологиялық препараттармен емдеуге жауап бермеген пациенттер [‡]	17% (15/88)	40% (36/91) ^c	23% (16/70) ^d
Анти-ИНФамен де, ведолизумабпен де емдеуге жауап бермеген пациенттер	15% (4/27)	33% (7/21) ^e	23% (5/22) ^e
44 аптадан кейін клиникалық жауапты сақтау [§]	45%	71% ^a	68% ^a
Биологиялық препараттармен емдеуге емес, базистік терапияға жауап бермеген пациенттер	51% (44/87)	78% (66/85) ^c	77% (78/102) ^c
Биологиялық препараттармен емдеуге жауап бермеген пациенттер [‡]	39% (34/88)	65% (59/91) ^c	56% (39/70) ^d
Анти-ИНФамен де, ведолизумабпен де емдеуге жауап бермеген пациенттер	41% (11/27)	67% (14/21) ^e	50% (11/22) ^e
Шырышты қабықты емдеу [†]	29%	51% ^a	44% ^b
44 аптадан кейін клиникалық жауапты сақтау [£]	38% (17/45)	58% (22/38)	65% (26/40) ^c
Кортикостероидтары жоқ клиникалық ремиссия [€]	23%	42% ^a	38% ^b
Ұзақ ремиссия [†]	35%	57% ^c	48% ^d
Симптоматикалық ремиссия [‡]	45%	68% ^c	62% ^d
Біріктірілген симптоматикалық ремиссия және шырышты қабықтық	28%	48% ^c	41% ^d

* Устекинумабты в/і енгізуге кейінгі жауап.

** Клиникалық ремиссия жеке көрсеткішсіз > 1, Мейо <2 шкаласының көрсеткіші ретінде анықталады.

§ Клиникалық жауап ≥30% және ≥3 Мейо шкаласы бойынша бастапқы көрсеткішпен салыстырғанда көрсеткіштердің төмендеуі немесе ректальді қан кетудің ≥1, немесе 0

немесе 1 бастапқы деңгейімен салыстырғанда көрсеткіштердің төмендеуі ретінде анықталады

¥ ИНФа және/немесе ведолизумаб ингибиторы.

† Шырышты қабықтың жазылуы Мейо шкаласының эндоскопиялық бөлігі бойынша 0 немесе 1-ге тең көрсеткіш ретінде анықталады .

£ 44 аптаға дейін клиникалық ремиссияны қолдау емдеу басталған сәтте клиникалық ремиссиясы бар пациенттер арасында 44 аптаға дейін клиникалық ремиссиясы бар пациенттер ретінде анықталады .

€ Кортикостероидтарсыз клиникалық ремиссия 44 аптада кортикостероидтар қабылдамайтын және клиникалық ремиссиясы бар пациенттер ретінде анықталады.

¹ Ұзақ ремиссия 44-ші аптаға дейін барлық келудің >80% кезінде Мейо шкаласы бойынша ішінара ремиссия ретінде және соңғы келу кезінде Мейо шкаласы бойынша ішінара ремиссия (44-ші апта) ретінде анықталады.

‡ Симптоматикалық ремиссия Мейо шкаласы бойынша нәжістің жиілігінің көрсеткіші ретінде анықталады, 0 немесе 1 тең және ректальді қан кету көрсеткіші 0 тең.

□ Біріктірілген симптоматикалық ремиссия және шырышты қабықтың жазылуы 0 немесе 1 нәжістің жиілік көрсеткіші, ректальді қан кету көрсеткіші 0 және Мейо 0 немесе 1 эндоскопиялық шкаласы бойынша көрсеткіш ретінде анықталады.

^a p <0.001

^b p <0.05

^c Номиналды маңызды (p < 0.001)

^d Номиналды маңызды (p < 0.05)

^e Статистикалық маңызды емес

Устекинумабтың клиникалық жауапқа, шырышты қабықтың жазылуына және клиникалық ремиссияға қолайлы әсері биологиялық препараттармен емдеуге емес, базистік терапияға жауап бермеген пациенттерде, ИНФ тежегішімен емдеуге бастапқы жауабы жоқ пациенттерді қоса алғанда, ИНФ тежегішімен алдын ала емдеудің кемінде 1 курсына жауап бермеген пациенттерде индукциялық және демеуші ем кезінде байқалды.

Қолайлы әсер, сондай-ақ индукциялық ем кезінде байқалды, олар кем дегенде, ИНФ тежегіші мен ведолизумабпен алдын ала емнің 1-ші курсына жауап бермеген пациенттерде, алайда, осы қосалқы топтағы пациенттердің саны демеуші ем кезінде осы топта қолайлы әсер туралы түпкілікті қорытынды жасау үшін өте аз болды.

Устекинумабпен индукциялық емге жауап беретін 16 апта

Устекинумаб қабылдаған, UNIFI-I зерттеуінің 8-аптасында жауап бермеген пациенттер 90 мг устекинумабты 8-аптада (36% пациент) тері астына қабылдады. Осы пациенттердің 9% - ы бастапқыда ұсынылған индукциялық дозаға рандомизацияланған, клиникалық ремиссияға қол жеткізген және 58% - ы 16 аптада клиникалық жауапқа қол жеткізген.

UNIFI-I зерттеуінің 8-аптасында устекинумабтың индукциялық еміне клиникалық жауабы болмаған, бірақ 16-аптада (157 пациент) жауап көрсеткен пациенттер, UNIFI-M зерттеуінің рандомизацияланбаған бөлігіне енді және әрбір 8 апта сайын демеуші дозаны алуды жалғастырды; осы пациенттердің арасында көпшілігі (62%) жауапты қолдады, ал 30% 44 аптада ремиссияға қолжеткізді.

Эндоскопиялық жазылу

Эндоскопиялық емдеу Мейо шкаласы бойынша 0-ге тең эндоскопиялық бағалау көрсеткіші ретінде анықталды және UNIFI-I зерттеудің 8 аптасында байқалды. UNIFI-M зерттеулерінің 44 аптасында эндоскопиялық емдеу плацебо тобындағы пациенттердің 18%-мен салыстырғанда, әрбір 12 немесе 8 апта сайын устекинумаб қабылдаған пациенттердің 24% және 29% - да қол жеткізілді.

Шырышты қабықтың гистологиялық және гисто-эндоскопиялық жазылуы

Гистологиялық жазылуды (безді құрылымның бұзылуынсыз, эрозиясыз, жараларсыз немесе түйіршіктелген тіндердің <5% нейтрофилдердің инфильтрациясы ретінде анықталатын) UNIFI-I зерттеудің 8-ші аптасында және UNIFI-m зерттеудің 44-ші аптасында бағаланды.

8-ші аптада бір рет венаішілік индукциялық дозадан кейін ұсынылатын доза тобындағы пациенттердің саны плацебо тобындағы пациенттермен (22%) салыстырғанда гистологиялық жазылуға (36%) жетті. 44 аптада бұл әсердің сақталуы устекинумабты әрбір 12 апта сайын қабылдайтын (54%) және плацебомен (33%) салыстырғанда әрбір 8 апта сайын (59%) қабылдайтын пациенттердің едәуір көп санында байқалды.

Шырышты қабықтың жазылуы және гистологиялық жазылуы бар пациенттер ретінде анықталатын шырышты қабықтың гистоэндоскопиялық жазылуының біріктірілген соңғы нүктесі UNIFI-I зерттеуінің 8-аптасында және UNIFI-M зерттеуінің 44-аптасында бағаланды. Ұсынылатын дозада устекинумаб қабылдаған пациенттер плацебо тобымен (9%) салыстырғанда устекинумаб тобында (18%) 8 аптада шырышты қабықтың гистоэндоскопиялық жазылуының соңғы нүктесінің едәуір жақсарғанын көрсетті. 44-ші аптада бұл әсерді сақтап тұру әрбір 12 апта сайын (39%) устекинумаб қабылдайтын шырышты қабықтың гистоэндоскопиялық емі бар және плацебомен (24%) салыстырғанда әрбір 8 апта сайын (46%) қабылдайтын пациенттердің едәуір көп санында байқалды.

Денсаулық жағдайына байланысты өмір сапасы

Денсаулық жағдайына байланысты өмір сапасы ішектің қабыну аурулары (IBDQ), SF-36 және EuroQoL-5D (EQ-5D) мәселелерімен сауалнама арқылы бағаланды.

8-ші аптада устекинумаб қабылдаған пациенттер IBDQ, VAS EQ-5D және EQ-5D жалпы балының, сондай-ақ SF-36 психологиялық компонентінің жиынтық балының және плацебомен салыстырғанда SF-36 физикалық компонентінің қорытынды балының едәуір клиникалық маңызды жақсаруын көрсетті. Бұл жақсартулар устекинумаб қабылдаған пациенттерде UNIFI-M-де 44 аптаға дейін сақталған.

Устекинумаб қабылдаған пациенттерде еңбек өнімділігі едәуір жақсарды, бұл плацебо қабылдаған пациенттерге қарағанда WPAI-GH сауалнамасы бойынша бағаланған, жұмысқа қабілеттілігінің жалпы нашарлауының айтарлықтай төмендеуі және белсенділігінің нашарлауы сияқты бағаланды.

Ауруханаға жатқызу және ойық жаралы колитке (ОЖК) байланысты операциялар

UNIFI-I зерттеуінің 8-ші аптасында ЖК байланысты ауруханаға жатқызылған пациенттердің бір бөлігі плацебо тобымен (4.4%, 14/319) салыстырғанда устекинумабтың ұсынылатын дозасы тобында (1.6%, 5/322) айтарлықтай төмен болды және плацебо тобымен салыстырғанда устекинумабты ұсынылатын индукциялық дозада қабылдаған пациенттердің ешқайсысы 0.6% (2/319) плацебо тобымен салыстырғанда ОЖК байланысты операцияларды көтере алмаған.

44-ші аптада UNIFI-M зерттеуінің плацебо тобындағы пациенттермен салыстырғанда (5.7%, 10/175) устекинумабпен біріктірілген емдеу тобындағы пациенттерде ОЖК байланысты емдеуге жатқызудың айтарлықтай аз мөлшері байқалды. 44 аптада устекинумаб (0.6%, 2/348) тобындағы пациенттердің саны плацебо (1.7%, 3/175) тобындағы пациенттермен салыстырғанда ОЖК-мен байланысты операцияларды бастан кешірді.

Иммуногендігі

Устекинумабқа антиденелер устекинумабпен емдеу кезінде жасалуы мүмкін және олардың көпшілігі бейтараптандырушы сипатқа ие. Устекинумабқа қарсы антиденелердің пайда болуы Крон ауруы немесе ойық жаралы колиті бар пациенттерде устекинумабтың жоғары клиренсіне байланысты. Иммуногендігі салдарынан тиімділіктің төмендеуі байқалған жоқ. Устекинумабқа қарсы антиденелердің болуы мен инъекция орнында реакциялардың пайда болуы арасында айқын өзара байланысты емес.

Балалар

Еуропалық дәрілік заттар жөніндегі агенттік Крон ауруы және ойық жаралы колиті бар балалардың бір немесе бірнеше кіші тобына устекинумаб зерттеулерінің нәтижелерін беру міндеттемесін кейінге қалдырды (4.2-бөлімді балаларда қолдану туралы ақпарат алу үшін қараңыз).

5.2 Фармакокинетикалық қасиеттері

Сіңуі

Устекинумабтың ең жоғары сарысулық концентрациясына (t_{max}) жеткенге дейінгі медианалық уақыт 90 мг дозаны бір рет тері астына енгізгеннен кейін 8.5 күнді құрады. Псориазы бар пациенттерге 45 мг немесе 90 мг дозада бір рет тері астына енгізгеннен кейін устекинумаб үшін t_{max} медианалық мәндері дені сау еріктілерден алынған мәндермен салыстыруға болады. Бір рет тері астына енгізгеннен кейін устекинумабтың абсолютті биожетімділігі псориазы бар пациенттерде 57.2% құрады.

Таралуы

Псориазы бар пациенттерге устекинумабты бір рет вена ішіне енгізгеннен кейін терминалдық фазадағы (V_z) медианалық таралу көлемі 57 мл/кг-дан 83 мл / кг-ға дейін ауытқыған.

Биотрансформациясы

Устекинумабтың метаболизмдік жолы белгісіз.

Элиминациясы

Псориазы бар пациенттерге бір рет вена ішіне енгізгеннен кейін медианалық жүйелі клиренсі (CL) 1.99-2.34 мл/тәулік/кг диапазонында болды. Псориаз, псориаздық артрит, Крон ауруы немесе ойық жаралы колиті бар пациенттерде устекинумабтың жартылай шығарылу медианалық кезеңі шамамен 3 аптаны құрады ($t_{1/2}$) және псориаз және псориаздық артриттің барлық зерттеулерінде 15-тен 32 күнге дейін ауытқыған. Популяциялық фармакокинетикалық талдауда псориазы бар пациенттерде болжамды клиренс (CL/F) және болжамды таралу көлемі (V/F) тиісінше 0.465 л/күн және 15.7 л құрады. Устекинумабтың CL/F еденге тәуелді емес. Популяциялық фармакокинетикалық талдауда устекинумабқа антиденеге тестінің оң нәтижесі бар пациенттерде устекинумаб клиренсінің жоғарылау үрдісі байқалды.

Дозаға байланыстылығы

Псориазы бар пациенттерде устекинумабтың (C_{max} және AUC) жүйелі экспозициясы 0.09 мг/кг-дан 4.5 мг/кг-ға дейін дозада бір рет вена ішіне енгізгеннен кейін немесе 24-тен 240 мг-ға дейін дозада бір рет тері астына енгізгеннен кейін іс жүзінде дозаға тәуелді түрде ұлғайған.

Препаратты бірнеше рет қабылдаумен салыстырғанда бір рет қабылдау

Устекинумаб концентрациясының уақытқа тәуелділігінің сарысулық бейіндері препаратты бір рет және бірнеше рет тері астына енгізген жағдайда тұтастай болжанатын болады. Псориазы бар пациенттерде устекинумабтың тепе-тең сарысулық концентрациясы 0-ші және 4-ші аптада бастапқы енгізгеннен кейін 28-ші аптаға қарай, содан кейін әрбір 12 апта сайын қолжеткізілді. Ең төменгі тепе-теңдік концентрациясының медианалық мәні 0.21-ден 0.26 мкг/мл-ге дейін (45 мг доза үшін) және 0.47-ден 0.49 мкг/мл-ге дейін (90 мг доза үшін) ауытқыды. Тері астына енгізген кезде әрбір 12 апта сайын сарысулық устекинумабтың уақыт бойынша айқын шоғырлануы байқалмады.

Устекинумабты вена ішіне ~6 мг/кг дозада қабылдаған Крон ауруы және ойық жаралы колиті бар пациенттерде 8 аптадан бастап 90 мг дозада устекинумабты тері астына демеуші ретінде енгізу әрбір 8 немесе 12 апта сайын жүзеге асырылды. Устекинумабтың тепе-тең концентрациясына екінші демеуші дозаны енгізудің басталуына қол жеткізілді. Крон ауруы бар пациенттерде ең төмен тепе-теңдік концентрациясының медианалық мәні 1.97 мкг/мл-ден 2.24 мкг/мл-ге дейін және 0.61

мкг/мл-ден 90 мг устекинумаб үшін тиісінше 8 және 12 апта сайын енгізілетін 0.76 мкг/мл-ден тұрақсызданды. Ойық жаралы колиті бар пациенттерде ең төмен тепе-теңдік концентрациясының медициналық мәні 2.69 мкг/мл-ден 3.09 мкг/мл-ге дейін және тиісінше әр 8 және 12 апта сайын енгізілетін 90 мг устекинумаб үшін 0.92 мкг/мл-ден 1.19 мкг/мл-ге дейін ауытқыды. Әрбір 8 апта сайын енгізілетін устекинумабтың (90 мг) тепе-тең концентрациясының ең төменгі көрсеткіштері әрбір 12 апта сайын 90 мг устекинумабты енгізу кезіндегі осы көрсеткішпен салыстырғанда клиникалық ремиссияның неғұрлым жоғары жиілігімен байланысты болды.

Препараттың фармакокинетикасына (ФК) дене салмағының әсері

Популяциялық фармакокинетикалық талдауда псориазы бар пациент денесінің салмағы устекинумаб клиренсіне әсер ететін ең маңызды ковариант болып танылды.

Дене салмағы > 100 кг болатын пациенттерде CL/F медианалық мәні дене салмағы ≤ 100 кг болатын пациенттердегі мәнмен салыстырғанда шамамен 55% - ға жоғары болды. Дене салмағы > 100 кг болатын пациенттерде V/F медианалық мәні дене салмағы ≤ 100 кг болатын пациенттерде осындайлармен салыстырғанда шамамен 37% - ға жоғары болды. 90 мг тобында дене салмағы анағұрлым жоғары (> 100 кг) пациенттерде устекинумабтың ең төменгі концентрациясының медианалық мәні 45 мг тобында дене салмағы аз (≤ 100 кг) пациенттерде осы көрсеткіштің мәнімен салыстырылды. Ұқсас нәтижелер псориаздық артриті бар пациенттер арасында популяциялық фармакокинетикалық деректерді растайтын талдауда алынды.

Дозалау жиілігін реттеу

Крон ауруы және ойық жаралы колиті бар пациенттерде бақылаулар мен популяциялық фармакокинетикалық талдау деректері негізінде, жауабын жоғалтпаған пациенттермен салыстырғанда емдеуге жауапты жоғалтқан рандомизацияланған пациенттерде уақыт өте сарысудағы устекинумабтың төмен концентрациясы болды. Крон ауруы кезінде 90 мг дозалау режимін түзету әрбір 12 апта сайын 90 мг-ға дейін әрбір 8 апта сайын сарысудағы устекинумаб концентрациясының ұлғаюымен және тиімділіктің ұлғаюымен байланысты болды.

Ойық жаралы колит кезінде популяциялық фармакокинетикалық модель негізіндегі модельдеу әрбір 12 апта сайын әрбір 8 аптаға дейін 90 мг-нан бастап енгізулер арасындағы аралықтарды түзету сарысудағы устекинумабтың тұрақты концентрациясының 3 есе ұлғаюына әкелуі мүмкін екенін көрсетті. Бұдан басқа, клиникалық сынақ деректерінің негізінде ойық жаралы колиті бар пациенттерде ең төмен концентрациялар мен клиникалық ремиссиялар мен шырышты қабықтың жазылуы арасындағы реакцияға оң тәуелділік анықталды.

Пациенттердің ерекше топтары

Бүйрек немесе бауыр функциясы бұзылған пациенттер бойынша фармакокинетикалық деректер жоқ. Қарт пациенттердің қатысуымен арнайы зерттеулер жүргізілген жоқ. Устекинумаб фармакокинетикасы, жалпы, азиялық және азиялық емес нәсілдердің өкілдері болып табылатын псориаз және ойық жаралы колиті бар пациенттерде салыстырмалы болды.

Крон ауруы және ойық жаралы колиті бар пациенттерде CL устекинумабтың құбылуы келесі параметрлердің әсерінен болды: дене салмағы, сарысулық альбумин деңгейі, устекинумабқа антиденелердің болуы/болмауы, бұл ретте дене салмағы устекинумабтың таралу көлеміне әсер ететін басты ковариант болды. Бұдан басқа, Крон ауруы кезінде клиренске C-реактивті ақуыз, анамнезіндегі анти - ИФ тобының препаратын қолданудың "сәтсіздік" фактісі және нәсілі (азиялық және азиялық емес) әсер етті. Осы ковариаттың әсері тиісті фармакокинетикалық параметрдің типтік немесе эталондық мәнінен ± 20% шегінде болды, сондықтан осы ковариат үшін дозаны түзету қажет емес. Иммуномодуляторларды қатар пайдалану устекинумабтың таралуына айтарлықтай әсер еткен жоқ.

Популяциялық фармакокинетикалық талдауда темекі шегудің немесе алкогольді тұтынудың устекинумаб фармакокинетикасына әсері анықталған жоқ.

Псориазы бар 12-17 жастағы пациенттерде устекинумабтың сарысулық концентрациясы препараттың ұсынылған дозаларын (дене салмағын ескеретін) қабылдаған, жалпы алғанда, "ересектер" дозасын қабылдаған псориазы бар ересек пациенттерде осындай дозалармен салыстыруға болады. Бұл ретте, псориазбен ауыратын науқастардың педиатриялық популяциясындағы устекинумабтың сарысулық концентрациясы, препараттың ұсынылған дозасының жартысын қабылдаған (дене салмағын ескеретін), жалпы алғанда, ересек пациенттерде осындай дозадан төмен болған.

СУР450 ферменттер жүйесін реттеу

ИЛ-12 немесе ИЛ-23 СУР450 ферменттер жүйесін реттеуге әсері адамнан алынған гепатоциттерді пайдаланумен *in vitro* зерттеуінде зерттелді. 10 нг/мл деңгейінде ИЛ-12 және/немесе ИЛ-23 адамнан алынған ферменттерінің белсенділігін өзгертпегені анықталды (СУР1А2, 2В6, 2С9, 2С19, 2D6 немесе 3А4, 4.5-бөлімді қараңыз).

5.3. Клиникаға дейінгі қауіпсіздік деректері

Клиникаға дейінгі деректер қайта енгізу кезінде уыттылықты зерттеу, репродуктивті уыттылық және құрсақшілік дамуға қолайсыз әсер ету, оның ішінде фармакологиялық қауіпсіздікті бағалау негізінде адам үшін ешқандай ерекше қауіпті (мысалы, ағзалық уыттылық) көрсетпейді. *Syngolus* маймылдарының жатырышілік дамуына және репродуктивті уыттылығына әсер ету зерттеулерінде еркек жынысты дарақтың фертильділік көрсеткіші, сондай-ақ туа біткен ақаулар немесе уыттылықтың дамуы үшін қолайсыз салдар да табылған жоқ. Тышқандардағы ИЛ-12/23 үшін ұқсас антиденелерді пайдалану кезінде аналық жынысты дарақтардың фертильділік коэффициенттеріне ешқандай жағымсыз реакциялар байқалмады.

Жануарларға жүргізілген зерттеулердегі дозалар деңгейі псориазы бар пациенттерге арналған ең жоғары эквивалентті дозадан шамамен 45 есе жоғары болды және адамдарға қарағанда 100 есе жоғары болған маймылдағы сарысудың ең жоғары концентрациясына әкелді.

Устекинумабпен канцерогендікті зерттеу ИЛ-12/23 р40 кеміргіштермен айқаспалы реактивтілігі жоқ антиденелер үшін қолайлы модельдердің болмауына байланысты жүргізілген жоқ.

6. ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ

6.1. Қосымша заттар тізбесі

сахароза,

L-гистидин (оның ішінде L-гистидин моногидрохлорид моногидраты),

полисорбат 80,

инъекцияға арналған су

6.2. Үйлесімсіздік.

Үйлесімділік бойынша зерттеулердің болмауына байланысты осы дәрілік препаратты басқа дәрілік заттармен араластыруға болмайды.

6.3 Жарамдылық мерзімі

3 жыл.

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды.

6.4 Сақтау кезіндегі ерекше сақтандыру шаралары

Түпнұсқалық қаптамасында, жарықтан қорғалған жерде, 2 °С -ден 8°С-ге дейінгі температурада сақтау керек. Мұздатып қатыруға болмайды! Сілкуге болмайды! Препараттың пайдаланылатын қаптамасы 30 °С-ден аспайтын бөлме температурасында 30 күн ішінде сақталуы мүмкін.

Егер препарат осы кезеңнің соңына дейін пайдаланылмаса, оны жою қажет.

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек.

6.5 Шығарылу түрі және қаптамасы

UltraSafe Passive® құрылғысымен боросиликатты шыныдан (I типті) жасалған шприцтерде 0.5 мл-ден (45 мг/0.5 мл дозасы үшін) немесе 1 мл-ден (90 мг/1 мл дозасы үшін). Пластик тұғырда препараты бар 1 шприцтен мемлекеттік және орыс тілдеріндегі медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапшаға салынады.

6.6. Пайдаланылған дәрілік препаратты немесе дәрілік препаратты қабылдаудан кейін немесе онымен жұмыс істеуден кейін алынған қалдықтарды жою кезіндегі ерекше сақтандыру шаралары

Стелара препаратының ерітіндісін алдын ала толтырылған шприцте сілкуге болмайды. Тері астына енгізуден бұрын ерітіндіні бөлшектердің болуына немесе түсінің өзгеруіне зерттеу қажет. Ерітінді мөлдір/сәл жылтырайтын, түссіз/сәл сарғыш болуы тиіс; онда ақуыздың кішкене жартылай мөлдір немесе ақ бөлшектері болуы мүмкін. Мұндай сыртқы түрі ақуыз ерітінділері үшін типтік емес болып табылмайды. Егер ерітінді түсін өзгерткен немесе лайланған болса, сондай-ақ бөгде бөлшектер болған жағдайда дәрілік затты қолдануға болмайды. Енгізуден бұрын Стелара препараты бөлме температурасына дейін қызуы тиіс (шамамен жарты сағат). Қолдану жөніндегі толық нұсқаулар медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулықта (қосымша парак) берілген.

Стелара препаратының құрамында консерванттар жоқ, сондықтан шприцте қалған кез келген пайдаланылмаған дәрілік затты одан әрі пайдалануға болмайды. Стелара стерильді бір реттік шприцпен жеткізіледі және ешқашан қайта пайдаланылмауы тиіс. Кез келген пайдаланылмаған дәрілік затты немесе қалдықтарды жергілікті талаптарға сәйкес утилизациялау қажет.

6.7 Дәріханалардан босатылу шарттары

Рецепт арқылы

7. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ ҰСТАУШЫСЫ

«Джонсон & Джонсон» ЖШҚ

Ресей Федерациясы, 121614, Мәскеу қ., Крылатская к-сі, 17/2

Тел.: 8 (495) 755 83 57

Факс: 8 (495) 755-83-58

Электронды пошта мекен-жайы: DrugSafetyRU@ITS.JNJ.com

7.1. ТІРКЕУ КУӘЛІГІ ҰСТАУШЫСЫНЫҢ ӨКІЛІ

Тұтынушылардың шағымдарын мына мекенжайға жіберіңіз:

Қазақстан Республикасы

«Джонсон & Джонсон» ЖШҚ Қазақстан Республикасындағы Филиалы

050040, Алматы қ.,

Тимирязев к-сі, 42, № 23 «А» павильоны

Тел.: +7 (727) 356 88 11

Факс: +7 (727) 356 88 13

Электронды пошта: DrugSafetyKZ@its.jnj.com

8. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ НӨМІРІ

ҚР-БП-5№023288 – 45 мг

ҚР-БП-5№023289 – 90 мг

9. АЛҒАШҚЫ ТІРКЕЛГЕН КҮНІ (ТІРКЕЛГЕНІН, ҚАЙТА ТІРКЕЛГЕНІН РАСТАУ)

Алғашқы тіркелген күні: 10.10.2017

Тіркеудің (қайта тіркеудің) соңғы расталған күні:

10. МӘТІННІҢ ҚАЙТА ҚАРАЛҒАН КҮНІ

Дәрілік препараттың жалпы сипаттамасын <http://www.ndda.kz> ресми сайтынан көруге болады