

УТВЕРЖДЕНА

Приказом Председателя
РГУ «Комитет медицинского и
фармацевтического контроля
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан»
от «02» июля 2021 г.
№N040502; N040501

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Стелара, раствор для инъекций 45 мг/0.5 мл и 90 мг/мл в предварительно заполненных шприцах.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

2.1 Общее описание

Устекинумаб

Устекинумаб представляет собой полностью человеческие моноклональные антитела класса IgG1к к интерлейкину (ИЛ) – 12/23, продуцируемое в мышинной миеломной клеточной линией с использованием технологии рекомбинантной ДНК.

2.2 Качественный и количественный состав

Один шприц содержит

активное вещество - устекинумаб 45.0 или 90.0

Полный список вспомогательных веществ см. в пункте 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для инъекций

Опалесцирующий раствор от бесцветного до светло-желтого цвета. Раствор может содержать единичные прозрачные частицы белка.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

- для лечения взрослых пациентов с умеренной и тяжелой степенью бляшечного псориаза, у которых не было ответа, или были противопоказания, или непереносимость других системных методов лечения, включая циклоспорин, метотрексат (МТХ) или PUVA (Псорален и Ультрафиолет А) (см. раздел 5.1)

- для лечения взрослых пациентов с псориатическим артритом в качестве монотерапии или в комбинации с метотрексатом при недостаточном ответе на предыдущую терапию небиологическими болезнью-модифицирующими антиревматическими препаратами

- для лечения умеренной или тяжелой степени тяжести болезни Крона у взрослых пациентов:

- с неадекватным ответом, отсутствием эффективности или непереносимостью стандартной терапии и/или ингибиторов фактора некроза опухоли (ФНО- α);

- с наличием противопоказаний к препаратам стандартной терапии или препаратам из группы ингибиторов фактора некроза опухоли (ФНО- α)

- для лечения умеренной или тяжелой степени тяжести язвенного колита у взрослых пациентов:

- с неадекватным ответом, отсутствием эффективности или непереносимостью стандартной терапии и/или биологической терапии;

- с наличием противопоказаний к препаратам стандартной терапии или

биологической терапии (см. раздел 5.1).

4.2 Режим дозирования и способ применения

Препарат Стелара необходимо использовать под наблюдением врача, имеющего опыт в диагностике и лечении заболеваний, при которых показан препарат Стелара.

Препарат Стелара 45 мг и 90 мг предназначен для подкожного введения.

Режим дозирования

Бляшечный псориаз

Для взрослых пациентов иницирующая доза составляет 45 мг подкожно. Вторую инъекцию (45 мг подкожно) делают через 4 недели, затем через каждые 12 недель.

Следует рассмотреть возможность отмены лечения у пациентов, с неудовлетворительным ответом на терапию в течение 28 недель.

Пациенты с массой тела > 100 кг

Для пациентов с массой тела > 100 кг иницирующая доза составляет 90 мг подкожно. Вторую инъекцию (90 мг подкожно) делают спустя 4 недели, затем через каждые 12 недель.

У пациентов с массой тела более 100 кг дозировка 45 мг также эффективна, однако наилучший результат достигается при введении 90 мг (см. раздел 5.1, таблицу 4).

Псориатический артрит

Для взрослых пациентов иницирующая доза составляет 45 мг подкожно. Вторую инъекцию (45 мг подкожно) делают через 4 недели, затем через каждые 12 недель.

Для пациентов с массой тела > 100 кг альтернативная дозировка может составлять 90 мг.

Следует рассмотреть возможность отмены лечения у пациентов, с неудовлетворительным ответом на терапию в течение 28 недель.

Болезнь Крона и язвенный колит

Согласно схеме лечения, иницирующая доза препарата Стелара 130 мг вводится внутривенно. Для расчета дозы необходимой для инициации терапии, обратитесь к разделу 4.2 общей характеристики лекарственного препарата Стелара, 130 мг, концентрат для приготовления раствора для инфузий

Первое подкожное введение 90 мг препарата Стелара вводят на 8-ой неделе после внутривенной инициации препаратом Стелара 130 мг, затем через каждые 12 недель по 90 мг подкожно.

Пациенты, которые не показали адекватный ответ на 8 неделе после первой подкожной инъекции, могут получить вторую подкожную инъекцию препарата через такой же интервал времени (см. раздел 5.1).

Пациенты, у которых недостаточный клинический ответ на лечение при интервалах между введениями каждые 12 недель, могут уменьшить интервалы между введениями до 8 недель.

На основе клинической оценки эффективности терапии пациенты могут впоследствии выбрать режим дозирования каждые 8 недель или каждые 12 недель.

Следует рассмотреть возможность отмены лечения у пациентов с неудовлетворительным ответом на терапию через 16 недель после внутривенной инициации или через 16 недель после переключения на 8-недельные поддерживающие дозы.

Иммуномодуляторы и/или кортикостероиды могут быть продолжены в течение лечения препаратом Стелара. У пациентов, которые ответили на терапию препаратом Стелара, дозы кортикостероидов могут быть уменьшены или прекращены в соответствии с руководством по лечению данных заболеваний.

Если терапия при болезни Крона была прервана, возобновление терапии с интервалами между введениями каждые 8 недель подкожно является безопасным и эффективным.

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты (> 65 лет)

Для пожилых пациентов не требуется корректировка дозы.

Нарушения функции почек и печени

Действие препарата Стелара не изучалось среди данной группы пациентов. Отсутствуют рекомендации по дозе.

Пациенты детского возраста

Безопасность и эффективность препарата Стелара у детей с псориазом младше 12 лет или у детей с псориазическим артритом младше 18 лет не установлена.

Способ применения

Препарат Стелара 45 мг и 90 мг предназначен для применения в виде подкожных инъекций. Если возможно, при выборе места для инъекции необходимо избегать участков кожи, пораженных псориазом.

После освоения метода подкожных инъекций, пациенты или опекуны могут самостоятельно делать инъекции препарата, если врач сочтёт это допустимым. Однако врач должен вести за пациентами соответствующее наблюдение. Пациенты или люди, обеспечивающие уход за ними, должны быть проинструктированы относительно введения всего объема препарата в соответствии с указаниями, представленными в инструкции по медицинскому применению, где содержится исчерпывающая информация по применению препарата.

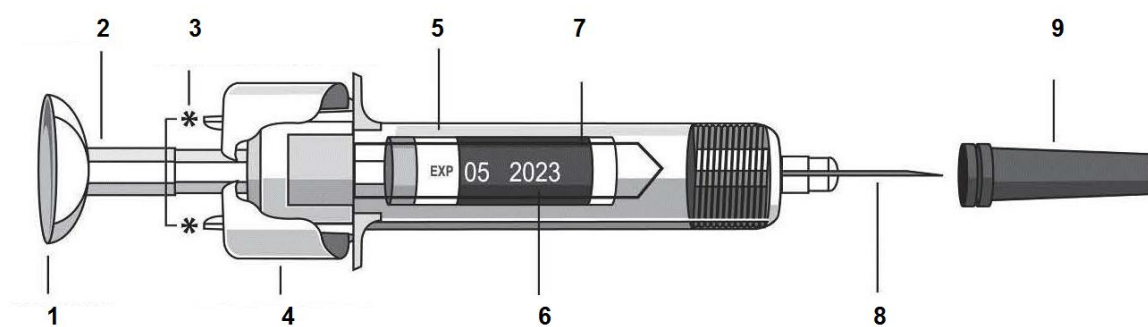
Дальнейшие инструкции по приготовлению и особые меры предостережений по его применению см. в разделе 6.6.

Указания по введению препарата

В начале лечения инъекции препарата Стелара должен делать только медицинский персонал, однако, в последующем, если врач сочтет это допустимым, пациент может делать себе инъекции препарата Стелара самостоятельно, соблюдая все необходимые меры предосторожности и пройдя предварительно обязательное обучение технике подкожных инъекций.

- Препарат Стелара не следует смешивать с другими растворами для инъекций
- Не встряхивайте препарат. Длительное энергичное встряхивание может изменить свойства препарата. Не используйте препарат, если его сильно встряхивали.

Рис. 1 Шприц с препаратом Стелара



- | | |
|--|-----------------------------------|
| 1 – наконечник поршня | 5 – корпус |
| 2 – поршень | 6 – место указания срока годности |
| 3 – клипсы активации предохранителя иглы | 7 – смотровое окно |
| 4 – крылья предохранителя иглы | 8 – игла |
| 9 – защитный колпачок иглы | |

1. Проверьте количество предварительно заполненных шприцев и подготовьте необходимые материалы:

Подготовка к использованию предварительно заполненного шприца.

- Достаньте препарат из холодильника. Выньте шприц с препаратом из картонной пачки и оставьте на 30 минут при комнатной температуре. Не снимайте защитный колпачок иглы, до тех пор, пока температура препарата не достигнет комнатной.

- Держите предварительно заполненный шприц за корпус шприца закрытой иглой вверх.
- Не держите шприц за наконечник поршня, поршень, защитные «крылья» иглы или защитный колпачок иглы.
- Не оттягивайте назад поршень в течение всей процедуры.
- Не снимайте защитный колпачок иглы с предварительно заполненного шприца до момента введения препарата.
- Не прикасайтесь к клипсам активации предохранителя иглы (отмеченные * на рис. 1) для предотвращения преждевременного закрытия иглы предохранителем.

Проверьте шприц, чтобы убедиться, что:

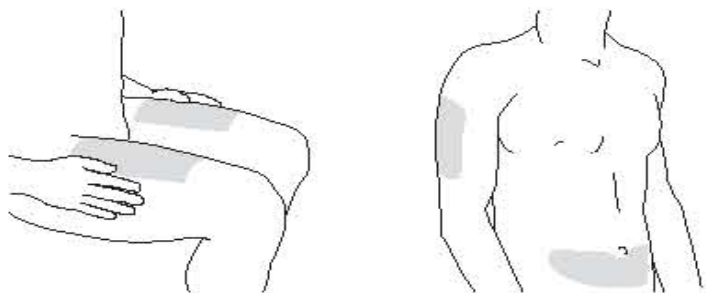
- дозировка препарата правильна
 - Если необходимая доза составляет 45 мг, то используйте шприц с дозировкой препарата Стелара 45 мг.
 - Если необходимая доза составляет 90 мг, то используйте шприц с дозировкой препарата Стелара 90 мг.
- Вы используете препарат Стелара
- не истек срок годности
- предварительно заполненный шприц не поврежден
- раствор прозрачный или слегка опалесцирующий (с жемчужным блеском) от бесцветного до светло-желтого цвета
- раствор не приобрел иной цвет или не стал мутным и не содержит посторонние частицы
- раствор не заморожен

Подготовьте дополнительные материалы, которые Вам потребуются для выполнения инъекции (спиртовую салфетку, шарик ваты или марли и контейнер для острых предметов).

2. Выбор и подготовка места для инъекции

Препарат Стелара предназначен для применения в виде подкожных инъекций. Подходящими местами для инъекции являются верхняя часть бедра или область живота примерно на 5 см ниже пупка. Следует избегать инъекций в область, пораженную псориазом. Также можно ввести препарат в плечо.

Рис. 2 Рекомендованные места для инъекции



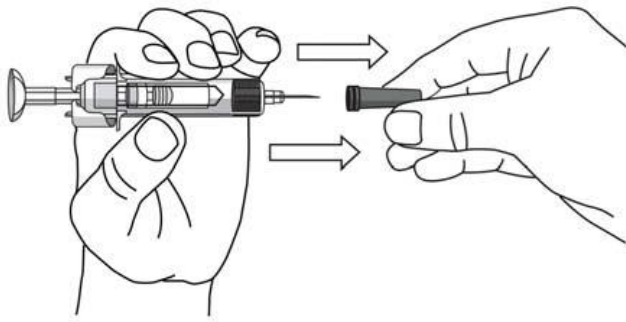
Тщательно вымойте Ваши руки теплой водой с мылом. Протрите место для инъекции спиртовой салфеткой. До выполнения инъекции не дотрагивайтесь до этой области.

3. Снятие защитного колпачка иглы

Не снимайте защитный колпачок с иглы предварительно заполненного шприца до момента введения препарата.

Удалите упаковку со шприца, держа за корпус шприца и стягивая упаковку без ее перекручивания. Снимите защитный колпачок иглы и выбросьте. При снятии защитного колпачка иглы не дотрагивайтесь до поршня.

Рис. 3 Снятие защитного колпачка иглы



Вы можете увидеть пузырек воздуха в шприце или каплю жидкости в конце иглы. Это допустимо, не пытайтесь удалить его. Не допускайте контакта иглы с посторонними предметами. Не используйте шприц, если вы уронили его со снятым колпачком. В этом случае обратитесь за консультацией к врачу или фармацевту. Препарат должен быть введен сразу после снятия колпачка.

4. Введение препарата

Возьмите корпус предварительно заполненного шприца одной рукой между средним и указательным пальцами и положите большой палец сверху наконечника поршня. Используйте другую руку, чтобы осторожно собрать предварительно очищенную кожу в складку между большим и указательным пальцами руки. Не сжимайте плотно. Не оттягивайте назад поршень в течение всей процедуры. Одним быстрым движением введите иглу через кожу настолько глубоко, насколько она сможет войти (см. рис. 4).

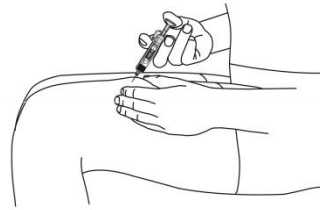


Рис. 4

Введите препарат полностью, надавливая на поршень до тех пор, пока наконечник поршня не будет полностью расположен между крыльями предохранителя иглы (см. рис.5).



Рис. 5

Когда поршень переместится до упора, продолжайте надавливать на наконечник поршня, удалите иглу из кожи и прекратите сжимать кожу (см. рис. 6).

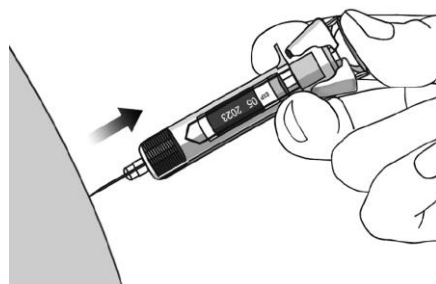


Рис. 6

Медленно отнимите большой палец от наконечника поршня, чтобы пустой шприц поднялся вверх до полного закрытия иглы предохранителем, как показано на рисунке 7:

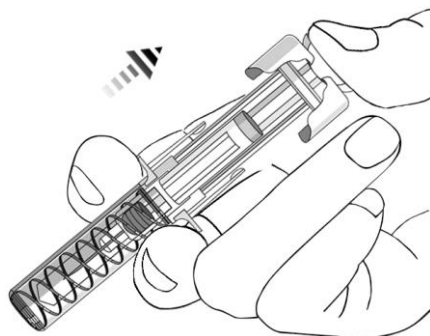


Рис. 7

5. После инъекции

Приложите к месту инъекции спиртовую салфетку. Может появиться небольшое количество крови или жидкости в месте инъекции. Это допустимо. Приложите ватный тампон, смоченный антисептиком, к месту инъекции и подержите 10 секунд. Не трите место инъекции. При необходимости заклейте пластырем.

6. Утилизация

Использованный шприц поместите в контейнер для острых предметов (см. рис.8). Для Вашей безопасности и здоровья и для безопасности окружающих, иглы и пустые шприцы не должны использоваться повторно. Утилизируйте контейнер для острых предметов в соответствии с местными требованиями по уничтожению такого рода отходов. Антисептические салфетки и другие материалы могут быть утилизированы в месте с обычным мусором.



Рис. 8

4.3 Противопоказания

- гиперчувствительность к активному веществу или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1
- клинически значимые, активные инфекции (например, активный туберкулез; см. раздел 4.4)

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Прослеживаемость

Для улучшения прослеживаемости биологических лекарственных препаратов, должны быть четко указаны торговое название и номер серии применяемого препарата.

Инфекции

Устекинумаб может повышать риск инфицирования и реактивирования латентных инфекций. В клинических исследованиях у пациентов, получавших препарат Стелара, встречались серьезные бактериальные, грибковые и вирусные инфекции.

Следует проявлять осторожность при назначении препарата Стелара пациентам с хроническими или рецидивирующими инфекциями в анамнезе.

Перед началом лечения пациенты должны пройти обследование на наличие туберкулеза.

Препарат Стелара не должен назначаться пациентам с активной стадией туберкулеза.

Лечение латентной туберкулезной инфекции должно проводиться до применения препарата Стелара. Также должно рассматриваться назначение противотуберкулезной терапии перед началом лечения препаратом Стелара для пациентов с латентным или активным туберкулезом в анамнезе, у которых отсутствует подтверждение о проведении соответствующего курса лечения. Пациенты, получающие препарат Стелара, должны находиться под пристальным контролем для выявления признаков и симптомов активного туберкулеза в ходе лечения и после лечения.

Пациенты должны быть предупреждены о необходимости обращаться за медицинской помощью при появлении признаков или симптомов, наводящих на мысль о развитии инфекции. Если у пациента развилась серьезная инфекция, его следует взять под пристальный контроль, а применение препарата Стелара приостановить до устранения инфекции.

Злокачественные новообразования

Препарат Стелара является селективным иммуносупрессантом. Иммуносупрессанты могут повышать риск развития злокачественных опухолей. У некоторых пациентов, получавших устекинумаб в клинических исследованиях, наблюдалось возникновение злокачественных новообразований кожных и не кожных форм.

Применение устекинумаба не было изучено у пациентов со злокачественными опухолями в анамнезе, или у пациентов, продолжающих лечение препаратом Стелара, с развитием злокачественной опухоли на фоне его применения.

Следует проявлять осторожность при применении препарата у пациентов, имеющих злокачественные опухоли в анамнезе, или при рассмотрении вопроса о продолжении лечения после развития такой опухоли.

Все пациенты, в частности, старше 60 лет, длительно принимающие иммуносупрессанты или получавшие фотохимиотерапию, должны быть проверены на предмет выявления немеломного рака кожи.

Системные и респираторные реакции гиперчувствительности

Системные реакции

При применении препарата Стелара известны случаи возникновения серьезных реакций гиперчувствительности, включая анафилактические реакции и ангионевротический отек, в некоторых случаях через несколько дней после лечения.

При возникновении анафилактических реакций и других серьезных реакций гиперчувствительности применение препарата Стелара следует немедленно прекратить и провести соответствующую терапию.

Респираторные реакции

В пострегистрационном применении препарата Стелара известны случаи аллергического альвеолита, эозинофильной пневмонии и неинфекционной организирующейся пневмонии. Клинические проявления включали кашель, одышку и интерстициальные инфильтраты после введения одной - трех доз препарата. Серьезные последствия включали дыхательную недостаточность и длительную госпитализацию. Улучшение было зарегистрировано после отмены препарата, а также, в некоторых случаях, при применении кортикостероидов. Если инфекция была исключена и диагноз

подтвержден, применение препарата Стелара следует немедленно прекратить и провести соответствующую терапию.

Чувствительность к латексу

Колпачок для иглы предварительно заполненного шприца препарата Стелара изготовлен из сухого натурального каучука (продукт переработки латекса), который может вызывать аллергические реакции у лиц, чувствительных к латексу.

Вакцинация

Не рекомендуется вводить вакцины, содержащие живые вирусы или бактерии (такие как *Bacillus Calmette-Guerin* (BCG)), совместно с препаратом Стелара. Специальные исследования с участием пациентов, которым недавно вводили живые вакцины, содержащие живые вирусы или бактерии не проводились. Данные по вторичному инфицированию при применении живых вакцин у пациентов, получающих препарат Стелара, отсутствуют. Перед введением вакцины, содержащей живые вирусы или бактерии, лечение препаратом Стелара следует приостановить как минимум на 15 недель после введения последней дозы; лечение можно возобновить не ранее чем через 2 недели после вакцинации. Врач, назначающий препарат, должен ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению лекарственного средства для получения дополнительной информации по определенной вакцине и указаний по сопутствующему применению иммуносупрессивных препаратов после вакцинации.

Пациенты, получающие препарат Стелара, могут проходить вакцинацию неактивными или неживыми вакцинами.

Длительное лечение препаратом Стелара не подавляет гуморальный иммунный ответ на пневмококковый полисахарид или противостолбнячную вакцину.

Сопутствующая иммуносупрессивная терапия

Безопасность и эффективность препарата Стелара в сочетании с другими иммуносупрессантами, включая биологические препараты или фототерапию, не изучалась у пациентов с псориазом. У пациентов с псориатическим артритом, совместное применение с метотрексатом не влияет на безопасность и эффективность препарата Стелара.

У пациентов с болезнью Крона и язвенного колита, совместное применение с иммуносупрессантами или кортикостероидами не влияет на безопасность и эффективность препарата Стелара.

Следует проявлять осторожность при сопутствующем применении иммуносупрессантов и препарата Стелара или при переходе с другого биологического иммуносупрессанта.

Иммунотерапия

Безопасность и эффективность применения препарата Стелара у пациентов, прошедших иммунотерапию аллергических заболеваний, не установлена. Не известно, может ли Стелара влиять на иммунотерапию аллергических заболеваний.

Серьезные кожные заболевания

Известны случаи возникновения эксфолиативного дерматита у пациентов с псориазом после лечения препаратом Стелара. У пациентов с бляшечным псориазом может развиваться эритродермический псориаз, признаки которого клинически не отличаются от эксфолиативного дерматита, который в свою очередь является частью этапа заболевания. Пациенты, получающие препарат Стелара, должны находиться под пристальным контролем врача для выявления признаков и симптомов эритродермического псориаза или эксфолиативного дерматита.

При выявлении признаков и симптомов применение препарата Стелара следует немедленно прекратить и провести соответствующую терапию.

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты (≥ 65 лет)

Различий в эффективности или безопасности среди пациентов в возрасте 65 лет и старше, в сравнении с пациентами более молодого возраста в клинических исследованиях по

утвержденным показаниям, не наблюдалось. Однако количество пациентов в возрасте от 65 лет и старше, участвовавших в клинических исследованиях недостаточно для установления наличия существенной разницы реакции на лечение пациентов пожилого возраста и более молодых пациентов. Из-за более частого возникновения инфекции среди пожилых людей в целом, лечение этой группы пациентов требует особого внимания.

Содержание натрия

Стелара содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на дозу, то есть по существу является «безнатриевым». Однако препарат разбавляют 0.9% раствором натрия хлорида для инфузии. Это следует принимать во внимание у пациентов, находящихся на контролируемой натриевой диете.

4.5 Взаимодействия с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Живые вакцины не следует использовать параллельно с препаратом Стелара.

Исследования лекарственного взаимодействия на людях не проводились.

В популяционном фармакокинетическом анализе III фазы исследовано влияние одновременного применения лекарственных средств у пациентов с псориазом (в том числе парацетамола, ибупрофена, ацетилсалициловой кислоты, метформина, аторвастатина, левотироксина) на фармакокинетику устекинумаба. Не получено данных относительно взаимодействия с этими лекарственными средствами при одновременном применении с препаратом Стелара. Эти исследования проводили не менее чем у 100 пациентов (5% исследованной популяции), одновременно получавших сочетанную терапию этими лекарственными средствами в течение почти всего периода исследования (90%). На фармакокинетику устекинумаба не оказало влияния параллельное применение метотрексата, НПВС, 6-меркаптопурина, азатиоприна и пероральных кортикостероидов у пациентов с псориатическим артритом, болезнью Крона или язвенным колитом, как и предварительное воздействие анти-ФНО- α агентов у пациентов с псориатическим артритом или болезнью Крона, или предварительное воздействие биологических препаратов (анти-ФНО- α агенты и/или ведолизумаб) у пациентов с язвенным колитом. Результаты исследования *in vitro* не свидетельствуют о необходимости корректировки режима дозирования для пациентов, получающих сопутствующие субстраты системы CYP450 (см. раздел 5.2).

Безопасность и эффективность препарата Стелара в сочетании с другими иммуносупрессантами, включая биологические препараты и фототерапию для лечения псориаза, не оценивались.

При изучении действия препарата при псориатическом артрите было установлено, что совместное применение метотрексата не влияет на эффективность и безопасность препарата Стелара. При изучении действия препарата при болезни Крона и язвенном колите было установлено, что совместное применение иммуносупрессантов или кортикостероидов не влияет на эффективность и безопасность препарата Стелара.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Женщины детородного возраста

Женщины детородного возраста должны использовать эффективные методы контрацепции во время лечения препаратом Стелара и в течение, по крайней мере, 15 недель после лечения.

Беременность

Адекватных данных о применении устекинумаба у беременных женщин нет. Исследования на животных не свидетельствуют о существовании прямого или косвенного вредного воздействия на беременность, плод, эмбриональное развитие, роды

или постнатальное развитие (см. раздел 5.3). В качестве предупредительной меры рекомендуется избегать применения Стелары в период беременности.

Кормление грудью

Неизвестно, проникает ли устекинумаб в грудное молоко. Исследования на животных показали низкий уровень выделения устекинумаба с грудным молоком. Неизвестно, всасывается ли препарат Стелара в системный кровоток после приема внутрь. По причине потенциальной возможности развития нежелательных реакций у новорожденных, грудное вскармливание следует прекратить во время терапии и в течение, по крайней мере, 15 недель после лечения или следует принять во внимание преимущества кормления грудью ребенка и пользу от лечения препаратом Стелара для женщин.

Фертильность

Влияние устекинумаба на фертильность человека не изучалось (см. раздел 5.3).

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и потенциально опасными механизмами

Препарат не оказывает или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами.

4.8 Нежелательные реакции

Обзор профиля безопасности

Самыми частыми нежелательными реакциями (>5%) в контролируемом периоде клинических исследований устекинумаба при терапии псориаза, псориатического артрита, болезни Крона и язвенного колита были назофарингит и головная боль. В большинстве случаев они считались легкими и не влекли за собой отмены препарата.

Наиболее серьезным побочным действием препарата были реакции гиперчувствительности, включая анафилаксию (см. раздел 4.4). Общий профиль безопасности был одинаков для пациентов с псориазом, псориатическим артритом, болезнью Крона и язвенным колитом.

Табличный перечень нежелательных реакций

Данные по безопасности, приведенные ниже, отражают применение устекинумаба в 14 исследованиях 2-й и 3-й фаз у 6709 пациентов (4135 с псориазом и/или псориатическим артритом, 1749 с болезнью Крона и 825 с язвенным колитом). Данные включают применение препарата Стелара в контролируемых и неконтролируемых периодах клинических исследований по меньшей мере в течение 6 мес. или 1 года (4577 и 3253 пациентов с псориазом, псориатическим артритом, болезнью Крона или язвенным колитом, соответственно) и применение препарата в течение, по крайней мере, 4 или 5 лет (1482 и 838 пациентов с псориазом, соответственно).

В таблице 1 приведен список нежелательных реакций, выявленных во время клинических исследований взрослых с псориазом, псориатическим артритом, болезнью Крона и язвенным колитом, а также нежелательных реакций, полученных в постмаркетинговом периоде.

Применяются следующие термины и категории частоты встречаемости: *очень часто* ($\geq 1/10$), *часто* ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), *нечасто* ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), *редко* ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$), *очень редко* ($< 1/10\ 000$) и *неизвестной частоты* (невозможно оценить из имеющихся данных). В каждой частотной группе побочные реакции представлены в порядке уменьшения частоты возникновения.

Таблица 1 Список нежелательных реакций

Класс системы органов	Частота: Нежелательная реакция
Инфекционные и паразитарные заболевания	Часто: Инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит, синусит

	Нечасто: целлюлит, одонтогенная инфекция, <i>Herpes zoster</i> , инфекции нижних дыхательных путей, вирусные инфекции верхних дыхательных путей, вульвовагинальные грибковые инфекции
Нарушения со стороны иммунной системы	Нечасто: реакции гиперчувствительности (включая сыпь, крапивницу) Редко: серьезные реакции гиперчувствительности (включая анафилаксию и ангионевротический отек)
Психические расстройства	Нечасто: депрессия
Расстройства нервной системы	Часто: головокружение, головная боль Нечасто: паралич лицевого нерва
Нарушения со стороны дыхательной системы, грудной клетки и средостения	Часто: боль в горле/глотке Нечасто: заложенность носа Редко: аллергический альвеолит, эозинофильная пневмония Очень редко: организуемая пневмония*
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Часто: диарея, тошнота, рвота
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Часто: зуд Нечасто: пустулезный псориаз, шелушение кожи, акне Редко: эксфолиативный дерматит
Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и прилегающих тканей	Часто: боль в спине, миалгия, артралгия
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Часто: утомляемость, эритема в месте инъекции, боль в месте инъекции Нечасто: реакции в месте инъекции (включая кровотечение, гематому, уплотнение, отек и зуд), астения

*см. раздел 4.4, Системные и респираторные реакции гиперчувствительности

Описание отдельных нежелательных реакций

Инфекции

В плацебо-контролируемых исследованиях у пациентов с псориазом, псориатическим артритом, болезнью Крона и язвенным колитом частота инфекций или серьезных инфекций при применении устекинумаба и в группе плацебо была одинакова.

В плацебо-контролируемом периоде клинических исследований пациентов частота инфекций составила 1.36 случая на 1 пациенто-год наблюдения за пациентами получавших лечение устекинумабом, и 1.34 – при приеме плацебо. Частота возникновения серьезных инфекций составила 0.03 случая на 1 пациенто-год наблюдения за пациентами получавших лечение устекинумабом (30 серьезных инфекций на 930 пациенто-лет наблюдения) и 0.03 у пациентов, получавших плацебо (15 серьезных инфекций на 434 пациенто-лет наблюдения) (см. раздел 4.4).

В контролируемых и неконтролируемых периодах клинических исследований препарата при псориазе, псориатическом артрите, болезни Крона и язвенного колита, в которых участвовали 6709 пациентов (11581 пациенто-лет), медиана наблюдения составила 1 год; 1.1 год при исследовании псориатического артрита, 0.6 года в исследованиях по болезни Крона и 1 год в исследованиях по язвенному

колиту. Частота инфекций составила 0.91 случай на 1 пациенто-год лечения, а частота серьезных инфекций составила 0.02 случай на 1 пациенто-год лечения (199 случаев серьезных инфекций на 11581 пациенто-лет) у пациентов, получавших устекинумаб. К зарегистрированным серьезным инфекциям относятся: перианальный абсцесс, инфекционное воспаление соединительных тканей, пневмония, дивертикулит, гастроэнтерит и вирусные инфекции.

В клинических исследованиях у пациентов с латентным туберкулезом, получавших изониазид туберкулез не развивался.

Злокачественные опухоли

В клинических плацебо-контролируемых исследованиях у пациентов с псориазом, псориатическим артритом, болезнью Крона и язвенным колитом частота развития злокачественных опухолей (не включая немеланомную форму рака кожи) у пациентов, получавших устекинумаб и в группе плацебо, составляла соответственно 0.11 (1/929) и 0.23 (1/434) случая на 100 пациенто/лет. Частота развития иных, чем меланома, форм рака кожи, при применении устекинумаба и в группе плацебо составляла 0.43 (4/929) и 0.46 (2/433) случая на 100 пациенто/лет, соответственно.

В контролируемых и неконтролируемых периодах клинических исследований препарата при псориазе, псориатическом артрите, болезни Крона и язвенном колите, в которых участвовали 6709 пациентов (11561 пациенто-лет), медиана наблюдения составила 1 год; 1.1 год при исследовании псориатического артрита, 0.6 года при исследовании болезни Крона и 1 год при исследовании язвенного колита. Злокачественные опухоли (не включая немеланомную форму рака кожи) были зарегистрированы у 62 пациентов на 11561 пациенто-лет лечения (0.54 случая на 100 пациенто-лет) у пациентов, получавших устекинумаб.

Частота развития злокачественных опухолей у пациентов, получавших устекинумаб, была такой же, как среди населения в целом (стандартизированное отношение частоты = 0.93; 95% ДИ: 0.71, 1.20 с учетом возраста, пола и расы).

Наиболее часто, помимо немеланомного рака кожи, наблюдались злокачественные опухоли простаты, молочных желез, колоректальный рак и меланома. Частота развития немеланомного рака кожи у пациентов, получавших устекинумаб, составляла 0.49 случаев на 100 пациенто-лет (56/11545). Соотношение пациентов с базально-клеточным раком кожи к пациентам с плоскоклеточным раком кожи (3:1) сопоставимо с соотношением, ожидаемым в основной популяции в целом (см. раздел 4.4).

Реакции гиперчувствительности

В контролируемых периодах клинических исследований препарата при псориазе и псориатическом артрите, сыпь и крапивница наблюдались менее чем у 1% пациентов.

Дети

Нежелательные эффекты у детей 12 лет и старше с бляшечным псориазом

Безопасность устекинумаба была изучена в 3 фазе исследования у 110 пациентов от 12 до 17 лет при длительности терапии до 60 недель. В этом исследовании, нежелательные явления были аналогичны тем, которые наблюдались в предыдущих исследованиях у взрослых пациентов с бляшечным псориазом.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза–риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях ЛП через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях РК.

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» www.ndda.kz.

4.9 Передозировка

Однократные дозы устекинумаба до 6 мг/кг, вводимые внутривенно в клинических исследованиях не вызывали дозозависимой токсичности. В случае передозировки рекомендуется контролировать состояние пациента для выявления признаков и симптомов нежелательных реакций и безотлагательно проводить соответствующее симптоматическое лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Иммуносупрессанты. Ингибиторы интерлейкина. Устекинумаб.

Код АТХ L04AC05

Биологический препарат.

Механизм действия

Устекинумаб представляет собой полностью человеческие моноклональные антитела IgG1κ, которые с высокой аффинностью и специфичностью связываются с белковыми субъединицами p40 человеческих цитокинов ИЛ-12 (интерлейкина-12) и ИЛ-23. Устекинумаб ингибирует биологическую активность человеческих ИЛ-12 и ИЛ-23, препятствуя связыванию этих цитокинов с их ИЛ-12Rβ1-рецепторным белком, экспрессируемым на поверхности иммунных клеток. Устекинумаб не может связываться с ИЛ-12 или ИЛ-23, которые уже связаны с рецепторами ИЛ-12Rβ1 на поверхности клеток. Таким образом, устекинумаб не склонен усиливать комплементарную или антителозависимую цитотоксичность в клетках, экспрессирующих эти рецепторы. ИЛ-12 и ИЛ-23 являются гетеродимерными цитокинами, которые секретируются активированными антиген-презентирующими клетками, например, макрофагами и дендритными клетками. ИЛ-12 и ИЛ-23 включаются в иммунную функцию, участвуя в активации натуральных киллеров (NK-клетки) и дифференциации/активации CD4+ Т-клеток по фенотипу Т-хелперов 1 (Th1), а ИЛ-23 индуцирует активность Т-хелпера типа 17 (Th17). Тем не менее, аномальная регуляция ИЛ-12 и ИЛ-23 была связана с иммунообусловленными заболеваниями, такими как псориаз, псориатический артрит, болезнь Крона и язвенный колит. Устекинумаб оказывает клиническое воздействие на псориаз, псориатический артрит, болезнь Крона и язвенный колит, посредством связывания субъединицы p40 интерлейкинов ИЛ-12 и ИЛ-23 и нарушения выработки цитокинов Th1 и Th17, что является ключевым звеном в патогенезе данных заболеваний.

У пациентов с болезнью Крона и язвенным колитом, лечение устекинумабом привело к уменьшению маркеров воспаления, включая С-реактивный белок (CRP) и кальпротектин в кале во время фазы индукции, которая затем сохраняется на протяжении поддерживающей фазы.

Иммунизация

В процессе долгосрочного дополнительного исследования *Псориаз 2 (PHOENIX 2)*, взрослые пациенты, получавшие препарат Стелара на протяжении, по крайней мере 3.5 лет показали иммунный ответ пневмококковой полисахаридной и столбнячной вакцинам, схожий с ответом контрольной группы несистемной терапии псориаза. У аналогичного количества взрослых пациентов были определены защитные уровни антипневмококковых и анти-столбнячных антител и титры антител были схожи у пациентов получавших препарат Стелара и пациентов контрольной группы.

Клиническая эффективность

Бляшечный псориаз

Безопасность и эффективность применения препарата Стелара была оценена у 1996 пациентов с умеренной и тяжелой формой псориаза, в двух рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых исследованиях. В исследовании принимали участие пациенты, которым была показана системная терапия или

фототерапия. Кроме того, рандомизированный ослепленный эксперт в активно-контролируемом исследовании сравнивал действие устекинумаба и этанерцепта на пациентов с умеренной и тяжелой формой псориаза, у которых имеются неадекватный ответ, непереносимость или противопоказания к циклоспоруину, метотрексату или PUVA.

Лечение псориаза в исследовании 1 (PHOENIX 1) принимали участие 766 пациентов, из которых 53% либо не реагируют на лечение, либо у которых имеется непереносимость или противопоказания к применению другого вида системной терапии. Пациенты, рандомизированные на получение устекинумаба, получали дозы препарата в 45 мг и 90 мг, на 0 неделе, на 4-ой неделе, и затем в такой же дозе каждые 12 недель. Пациенты, рандомизированные на получение плацебо на 0 неделе и на 4-ой неделе, были переключены на устекинумаб (доза 45мг или 90 мг) на 12-ой и 16-ой неделе, с последующим дозированием каждые 12 недель. Пациенты, изначально рандомизированные на получение устекинумаба, и которым присвоили Индекс распространённости и тяжести псориаза (PASI) 75 (уровень выздоровления согласно Индексу составляет по крайней мере 75% относительно начального уровня заболевания) на 28-ой и 40-ой неделе, были повторно рандомизированы на получение устекинумаба каждые 12 недель или на получение плацебо (т.е. прекращение терапии). Пациенты, которые были повторно рандомизированы на получение плацебо на 40-ой неделе, при показателе PASI 50%, переходят на устекинумаб по их изначальной схеме дозирования. Всем пациентам обеспечивалось сопровождение в лечении до 76 недель после первого введения исследуемого лечения.

Лечение псориаза в исследовании 2 (PHOENIX 2) принимало участие 1230 пациентов, из которых 61% либо не отвечают на лечение, либо у которых имели место непереносимость или противопоказания к применению другой системной терапии. Пациенты, рандомизированные на получение устекинумаба, получали дозы препарата в 45 мг и 90 мг, на 0 неделе и на 4-ой неделе, с последующим получением дополнительной дозы на 16 неделе. Пациенты, рандомизированные на получение плацебо на 0 неделе и на 4-ой неделе, были переключены на устекинумаб (доза 45 мг или 90 мг) на 12-ой неделе и 16-ой неделе. Всем пациентам обеспечивалось сопровождение в лечении до 52 недель после первого введения исследуемого лечения.

Лечение псориаза в исследовании 3 (АССЕРТ) принимало участие 903 пациента, с умеренной и тяжелой формами псориаза, у которых наблюдался неадекватный ответ, непереносимость или противопоказания к другим видам системной терапии, при этом сравнивалась эффективность и безопасность применения устекинумаба и этанерцепта. Во время 12-недельной активно-контролируемой части исследования, пациенты были рандомизированы на получение этанерцепта (50 мг дважды в неделю), устекинумаба в дозировке 45 мг на 0 неделе и на 4-ой неделе, или устекинумаба в дозировке 90 мг на 0 неделе и на 4-ой неделе.

Основные характеристики заболевания были в целом одинаковыми во всех исследуемых группах лечения псориаза исследования 1 и 2, со средним базовым значением Индекса PASI 17-18, средним базовым значением Площади поверхности тела (BSA) ≥ 20 , средним Индексом качества жизни при заболеваниях кожи (DLQI) от 10 до 12. Приблизительно одна треть (Исследование 1) и одна четверть (Исследование 2) пациентов имели сопутствующий псориатический артрит. Аналогичная тяжесть заболевания была отмечена и у пациентов, принимавших участие в Исследовании 3. Первичной конечной точкой в данных исследованиях была доля пациентов, достигших уровня Индекса PASI 75% по сравнению с исходным уровнем на 12-ой Неделе (см. Таблицы 2 и 3).

Таблица 2 Резюме по клинической эффективности при лечении псориаза в Исследовании 1 (PHOENIX 1) и Исследовании 2 (PHOENIX 2)

	Плацебо	Неделя 12 2 дозы (0 неделя и 4 неделя)		Неделя 28 3 дозы (0 неделя, 4 неделя и 16 неделя)	
		45 мг	90 мг	45 мг	90 мг
Лечение псориаза Исследование 1					
Количество рандомизи- рованных пациентов	255	255	256	250	243
PASI 50, N (%)	26 (10%)	213 (84%) ^a	220 (86%) ^a	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%)
PGA ^b для сбалансирован- ного или минимального, N (%)	10 (4%)	151 (59%) ^a	156 (61%) ^a	146 (58%)	160 (66%)
Количество пациентов с массой тела ≤ 100 кг	166	168	164	164	153
PASI 75, N (%)	6 (4%)	124 (74%)	107 (65%)	130 (79%)	124 (81%)
Количество пациентов с массой тела > 100 кг	89	87	92	86	90
PASI 75, N (%)	2 (2%)	47 (54%)	63 (68%)	48 (56%)	67 (74%)
Лечение псориаза Исследования 2					
Количество рандомизи- рованных пациентов	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%)
PGA ^b для сбалансирован- ного или минимального, N (%)	18 (4%)	277 (68%) ^a	300 (73%) ^a	241 (61%)	279 (70%)
Количество пациентов с массой тела ≤ 100 кг	290	297	289	287	280
PASI 75, N (%)	12 (4%)	218 (73%)	225 (78%)	217 (76%)	226 (81%)
Количество пациентов с массой тела > 100 кг	120	112	121	110	119
PASI 75, N (%)	3 (3%)	55 (49%)	86 (71%)	59 (54%)	88 (74%)

^a p < 0.001 для устекинумаба 45 мг или 90 мг в сравнении с плацебо (ПБО).

^b PGA = Общая оценка врача

Таблица 3 Резюме по клинической эффективности на 12-й неделе лечения псориаза Исследование 3 (АССЕРТ)

	Лечение псориаза Исследование 3		
	Этанерцепт 24 дозы (50 мг два раза в неделю)	Устекинумаб 2 дозы (0 неделя и 4 неделя)	
		45 мг	90 мг
Количество рандомизи- рованных пациентов	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
PGA ^b для сбалансированного или минимального, N (%)	170 (49%)	136 (65%) ^a	245 (71%) ^a

По результатам Исследования 1, значение Индекса PASI было значительно выше у пациентов не прерывающих лечение, по сравнению с теми, которые прекращали лечение ($p < 0.001$). Аналогичные результаты были получены для каждой дозировки устекинумаба. По истечению 1 года (52-ая неделя), 89% пациентов – пациенты с Индексом PASI 75%, были повторно рандомизированы на поддерживающую терапию, при этом количество пациентов, получавших плацебо (прекращение терапии), и повторно рандомизированных на поддерживающую терапию составило 63% ($p < 0.001$). По истечению 18 месяцев (76-ая неделя), 84% пациентов с Индексом PASI 75% были повторно рандомизированы на поддерживающую терапию, по сравнению с 19% пациентов, рандомизированных на получение плацебо (прекращение лечения). По истечению 3 лет (148-ая неделя), 82% пациентов с Индексом PASI 75% были повторно рандомизированы на поддерживающую терапию. По истечению 5 лет (244-ая неделя) 80% пациентов с Индексом PASI 75% были повторно рандомизированы на поддерживающую терапию.

У пациентов, повторно рандомизированных на получение плацебо или пациентов, которые возобновляли курс лечения устекинумабом, после падения Индекса PASI больше чем на 50%, в 85% случаев было замечено улучшение и восстановление уровня Индекса до 75% в течение 12 недель после возобновления терапии.

По результатам Исследования 1, на 2-ой и 12-ой неделе, в каждой группе пациентов, получавших устекинумаб, по сравнению с группой пациентов, получавших плацебо, было замечено значительное улучшение показателя DLQI относительно исходных данных. Улучшение сохранилось и по истечению 28-ой недели. Кроме того, значительные улучшения были замечены по результатам Исследования 2 на 4-ой и 12-ой неделях, которое сохранилось до 24-ой недели. По результатам Исследования 1, у группы пациентов, получавших устекинумаб, по сравнению с группой пациентов, получавших плацебо, было замечено значительное улучшение в показателях лечения ногтевого псориаза (Индекс поражения ногтей псориазом), Индексе физического и психического здоровья (показатель равен SF-36), а также показателях Визуальной аналоговой шкалы зуда (VAS). По результатам Исследования 2, у группы пациентов, получавших устекинумаб, по сравнению с группой пациентов, получавших плацебо, было также замечено улучшение показателей Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS) и Опросника выраженности ограничений к трудовой деятельности (WLQ).

Псоритический артрит (ПА) (взрослые)

Устекинумаб улучшает клинические симптомы и признаки заболевания, физическую функцию и качество жизни, обусловленное состоянием здоровья, а также снижает скорость прогрессирования повреждения периферических суставов у взрослых пациентов с активным ПА.

Безопасность и эффективность применения устекинумаба была оценена в двух рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях у 927 пациентов с активным ПА (≥ 5 пациентов были опухшие суставы, и у ≥ 5 пациентов имело место болезненность в суставах), несмотря на терапию нестероидными противовоспалительными (НПВП) и болезнь-модифицирующими антиревматическими (БМАРП) препаратами. Пациенты в этих исследованиях имели диагноз ПА в течение не менее 6 месяцев. В исследованиях принимали участие пациенты с разными подтипами заболевания, в том числе: полиартикулярный артрит без признака ревматоидных узелков (39%), спондилит с периферическим артритом (28%), асимметричный периферический артрит (21%), дистальное межфаланговое поражение (12%) и мутилирующий артрит (0.5%). У более чем 70% и 40 % пациентов, в обоих исследованиях соответственно, был выявлен энтезит и дактилит в начале исследования. Пациенты были рандомизированы на получение подкожно устекинумаба 45 мг и 90 мг, или плацебо, на 0 неделе и на 4-ой неделе, с последующим дозированием каждые 12 недель (q12w). Приблизительно 50% пациентов, продолжали принимать стабильные дозы метотрексата (≤ 25 мг/неделю). Лечение ПА в исследовании 1 (PSUMMIT I) и исследовании 2 (PSUMMIT II), 80% и 86% пациентов, соответственно, предварительно проходили лечение БМАРП-препаратами. В исследовании 1 не допускалось предшествующее лечение ингибиторами фактора некроза опухоли (ФНО- α). В исследовании 2, большинство пациентов (58%, n= 180) предварительно проходили лечение одним или несколькими анти- ФНО- α агентами, из которых более 70% прекратили лечение анти- ФНО- α агентом из-за недостаточной эффективности или непереносимости препарата на любом этапе терапии.

Признаки и симптомы

Лечение устекинумабом привело к значительным улучшениям в показателях активности заболевания по сравнению с применением плацебо на 24-ой неделе. Первичной конечной точкой оценки эффективности терапии был процент пациентов, которые получили 20 баллов по системе Американской коллегии ревматологии (ACR) на 24-ой неделе. Ключевые результаты эффективности приведены ниже в Таблице 4.

Таблица 4 Число пациентов, достигших клинического ответа на 24 -ой неделе лечения псориатического артрита в исследовании 1(PSUMMIT I) и исследование 2 (PSUMMIT II)

	Псориатический артрит исследование 1			Псориатический артрит исследование 2		
	Плацебо	45 мг	90 мг	Плацебо	45 мг	90 мг
Количество рандомизированных пациентов	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%)	51 (25%) ^a	57 (28%) ^a	7 (7%)	18 (17%) ^b	24 (23%) ^a
ACR 70, N (%)	5 (2%)	25 (12%) ^a	29 (14%) ^a	3 (3%)	7 (7%) ^c	9 (9%) ^c
<i>Количество пациентов с BSA^d $\geq 3\%$</i>	146	145	149	80	80	81
PASI 75, N (%)	16 (11%)	83 (57%) ^a	93 (62%) ^a	4 (5%)	41 (51%) ^a	45 (56%) ^a
PASI 90, N (%)	4 (3%)	60 (41%) ^a	65 (44%) ^a	3 (4%)	24 (30%) ^a	36 (44%) ^a

Комбинация PASI 75 и ACR 20, N (%)	8 (5%)	40 (28%) ^a	62 (42%) ^a	2 (3%)	24 (30%) ^a	31 (38%) ^a
Количество пациентов с массой тела ≤ 100 кг	154	153	154	74	74	73
ACR 20, N (%)	39 (25%)	67 (44%)	78 (51%)	17 (23%)	32 (43%)	34 (47%)
<i>Количество пациентов с BSA^d ≥ 3%</i>	105	105	111	54	58	57
PASI 75, N (%)	14 (13%)	64 (61%)	73 (66%)	4 (7%)	31 (53%)	32 (56%)
Количество пациентов с массой тела >100 кг	52	52	50	30	29	31
ACR 20, N (%)	8 (15%)	20 (38%)	23 (46%)	4 (13%)	13 (45%)	12 (39%)
<i>Количество пациентов с BSA^d ≥ 3%</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 Количество пациентов с показателем поражения кожи псориазом на исходном уровне BSA ≥ 3%

Показатели ACR 20, 50 и 70 продолжали улучшаться или сохранялись на том же уровне до 52-ой недели (исследование ПА 1 и исследование ПА 2) и до 100-ой недели (исследование ПА 1). В исследовании ПА 1, показатель ACR 20 на 100-ой неделе был достигнут у 57% и 64% пациентов, при получении дозы в 45 мг и 90 мг соответственно. В исследовании ПА 2, показатель ACR 20 на 52-ой неделе был достигнут у 47% и 48% пациентов, при приеме дозы в 45 мг и 90 мг соответственно.

Доля пациентов, достигших модифицированного критерия ответа ПА (PsARC), также была значительно выше в группах получавших устекинумаб по сравнению с плацебо на 24 неделе. Ответы PsARC поддерживались в течение 52 и 100 недель. Высокая доля пациентов, получавших устекинумаб и у которых был спондилит с периферическим артритом в качестве основного проявления болезни, продемонстрировали 50% и 70% улучшение в показателях индекса активности заболевания анкилозирующим спондилитом (BASDAI), по сравнению с пациентами, получавших плацебо на 24-ой неделе.

Ответы, наблюдаемые в группах, получавших устекинумаб, были одинаковыми у пациентов, получавших, либо не получавших сопутствующее лечение метотрексатом, и поддерживались в течение 52 и 100 недель.

Пациенты, проходившие предварительное лечение анти-ФНО-α агентами, и которые получали устекинумаб, показали лучший результат на 24-ой неделе, чем пациенты, принимавшие плацебо (показатель ACR 20 был достигнут у 37% и 34% пациентов, которые получали препарат в дозе 45 мг и 90 мг соответственно, по сравнению с 15% у пациентов принимавших плацебо; p < 0.05), и сохранили результаты на таком же уровне до 52-ой недели терапии.

Для пациентов с энтезитом и/или дактилитом в начале исследования ПА 1 значительное улучшение показатель энтезита и дактилита наблюдался в группах получавших устекинумаб по сравнению с плацебо на 24-ой неделе. В исследовании ПА 2 значительное улучшение показателя распространения энтезита и численное

улучшение (статистически незначимое) показателя распространения дактилита наблюдалось в группе устекинумаба 90 мг по сравнению с плацебо на 24 неделе. Улучшение показателей энтезита и дактилита сохранялось через 52 и 100 недели.

Рентгенографический ответ

Структурное повреждение обеих рук и ног выражалось в изменении общего балла по Ван-дер-Хейде-Шарпу (vdH-S), модифицированного для ПА путем добавления дистальных межфаланговых суставов кисти, по сравнению с исходным показателем. Был проведен предварительно определенный интегрированный анализ, который включал данные, полученные от 927 пациентов в обоих исследованиях (исследование ПА 1 и исследование ПА 2). Устекинумаб продемонстрировал статистически значимое снижение скорости прогрессирования структурных повреждений в сравнении с применением плацебо, что измеряется изменением общего показателя vdH-S начиная с исходного уровня до 24-ой недели (среднее значение показателя в группе пациентов, получавших плацебо был 0.97 ± 3.85 , по сравнению с 0.40 ± 2.11 , для группы пациентов получавших препарат устекинумаб в дозировке 45 мг ($p < 0.05$), и 0.39 ± 2.40 для пациентов, получавших в дозировке 90 мг ($p < 0.001$). Этот эффект был обусловлен исследованием ПА 1. Эффект считается показательным, независимо от того, проходил пациент сопутствующее лечение метотрексатом или нет, и сохранился на том же уровне до 52-ой недели (интегрированный анализ) и 100-ой недели (исследование ПА1).

Функциональный статус и качество жизни, связанное с состоянием здоровья

У пациентов получавших устекинумаб наблюдалось значительное улучшение в физической функции по результатам Опросника оценки состояния здоровья (индекс инвалидизации) (HAQ-DI) на 24-ой неделе. Доля пациентов, достигнувших клинически значимого улучшения ≥ 0.3 по оценке HAQ-DI по сравнению с изначальным уровнем, была значительно больше у групп пациентов, получавших препарат устекинумаб по сравнению с группами пациентов, получавших плацебо. Такое улучшение сохранялось в течение 52 и 100 недель.

Наблюдалось значительное улучшение показателей DLQI в группах устекинумаба по сравнению с плацебо на 24 неделе, которое сохранялось в течение 52 и 100 недель. Исследование ПА 2 показало значительное улучшение результата по Опроснику функциональной оценки терапии хронического заболевания (FACIT-F) у групп пациентов, получавших устекинумаб по сравнению с группами пациентов, получавших плацебо на 24-ой неделе. Доля пациентов, достигнувших клинически значимого улучшения по данному опроснику (4 бала по опроснику FACIT-F) была также значительно выше у групп пациентов, получавших устекинумаб по сравнению с группами пациентов, получавших плацебо. Такое улучшение сохранялось до 52-ой недели.

Детская популяция

Европейское агентство по лекарственным средствам отложило обязательство предоставлять результаты исследований устекинумаба в одной или нескольких подгрупп детей в возрасте от 6 до 11 лет с умеренной и тяжелой степенью бляшечного псориаза и ювенильным идиопатическим артритом.

Бляшечный псориаз у детей

Устекинумаб, облегчает признаки и симптомы, а также связанное с состоянием здоровья качество жизни, у детей с псориазом в возрасте 12 лет и старше.

Эффективность применения устекинумаба была изучена у 110 пациентов в возрасте от 12 до 17 лет с бляшечным псориазом от умеренной до тяжелой степени тяжести в 3 фазе многоцентрового, рандомизированного, двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования (CADMUS). Пациенты были рандомизированы для получения плацебо ($n = 37$), либо рекомендуемой дозы устекинумаба ($n = 36$), либо половины рекомендуемой дозы устекинумаба ($n = 37$) путем подкожной инъекции на 0 неделе и на 4-ой неделе, с

последующим дозированием каждые 12 недель (q12w). На 12 неделе пациенты, получавшие плацебо, перешли к получению устекинумаба.

Право на участие в исследовании имели пациенты с индексом площади и поражения псориазом (PASI) ≥ 12 , индексом общей оценки врача (PGA) ≥ 3 и поражённостью кожи не менее 10%, являющиеся кандидатами на системную терапию или фототерапию. Приблизительно 60% пациентов ранее проходили системную терапию или фототерапию. Примерно 11% пациентов ранее проходили терапию биологическими препаратами.

Первичной конечной точкой была доля пациентов, которые достигли показателя PGA, равного (0) или минимального (1) на 12 неделе. Вторичные конечные точки включали PASI 75, PASI 90, изменение по сравнению с исходным показателем индекса качества жизни детей при заболеваниях кожи (CDLQI), изменение от базового уровня до итогового показателя по шкале PedsQL (Инструменты оценки качества жизни в педиатрии) на 12-й неделе. На 12-й неделе у пациентов, получавших устекинумаб, наблюдалось значительное улучшение болезни и качества жизни, связанного со здоровьем, в сравнении с плацебо (таблица 5).

Все пациенты наблюдались на предмет эффективности проводимой терапии в течение до 52 недель после первого введения исследуемого препарата. Часть пациентов с индексом PGA, равной 0 (0) или минимальной (1), и часть пациентов, достигшие показателя PASI 75, продемонстрировали разделение между группой, получавшей устекинумаб, и плацебо при первом посещении на 4 неделе, достигнув максимума к 12 неделе. Показатели улучшений PGA, PASI, CDLQI и PedsQL сохранялись до 52 недели (Таблица 5).

Таблица 5. Данные первичных и вторичных конечных точек на неделе 12 и неделе 52

Исследование псориаза у детей (CADMUS)			
	12 неделя		52 неделя
	Плацебо	Рекомендуемая доза устекинумаба	Рекомендуемая доза устекинумаба
	N (%)	N (%)	N (%)
Рандомизированные пациенты	37	36	35
PGA			
PGA равно (0) или минимально (1)	2 (5.4%)	25 (69.4%) ^a	20 (57.1%)
PGA равно (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 или 1 ^b	6 (16.2%)	18 (50.0%) ^c	20 (57.1%)
PedsQL			
Изменение от исходной линии среднее (SD) ^d	3.35 (10.04)	8.03 (10.44) ^e	7.26 (10.92)
^a p <0.001			

^b CDLQI: CDLQI - это дерматологический инструмент для оценки влияния проблем с кожей на качество жизни, связанное со здоровьем, в педиатрической популяции. CDLQI 0 или 1 указывает на отсутствие влияния на качество жизни ребенка.

^c $p = 0.002$

^d PedsQL: Общая шкала PedsQL - это общий показатель качества жизни, связанный со здоровьем, разработанный для использования у детей и подростков. Для группы плацебо на 12 неделе $N = 36$

^e $p = 0.028$

В течение плацебо-контролируемого периода до 12-й недели эффективность как в группе рекомендуемой, так и в группе половины рекомендуемой дозы была в целом сопоставимой в первичной конечной точке (69.4% и 67.6% соответственно), хотя имелись доказательства дозовой реакции для критериев эффективности более высокого уровня (например, PGA (0), PASI 90). После 12 недели эффективность в целом была выше и лучше сохранялась в группе рекомендуемой дозы по сравнению с группой половины рекомендуемой дозы, в которой умеренная потеря эффективности чаще наблюдалась к концу каждого 12-недельного интервала приема. Профили безопасности рекомендуемой дозы и половины рекомендуемой дозы были сопоставимы.

Болезнь Крона

Безопасность и эффективность устекинумаба оценивали в трех рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых, многоцентровых исследованиях взрослых пациентов с умеренной или тяжелой формой болезни Крона (Индекс активности болезни Крона [CDAI] ≥ 220 и ≤ 450). Программа клинической разработки состояла из двух исследований с 8-недельным внутривенным введением (UNITI -1 и UNITI -2) с последующим 44-недельным исследованием поддерживающей дозы при рандомизированной отмене путем подкожного введения препарата (IM- UNITI), что в общем дает 52 недели лечения.

Исследования индукционной терапии включали 1409 пациента (UNITI-1, $n = 769$; UNITI-2 $n = 640$). Первичной конечной точкой для обоих исследований индукционной терапии была доля пациентов с клиническим ответом (определяется как уменьшение CDAI ≥ 100 баллов) на 6 неделе. Данные по эффективности были собраны и проанализированы через 8 недель для обоих исследований. Было разрешено параллельное применение пероральных кортикостероидов, иммуномодуляторов, аминосалицилатов и антибиотиков и 75% пациентов продолжали получать по меньшей мере один из этих препаратов. В обоих исследованиях пациенты были рандомизированы для получения либо разовой внутривенной инъекции рекомендуемой дозы приблизительно в 6 мг/кг, фиксированной дозы 130 мг устекинумаба, или плацебо на 0 неделе.

Пациенты исследования UNITI-1 были с первичным отсутствием ответа или непереносимостью анти-ФНО α терапии. Приблизительно 48% пациентам не удалось пройти 1 курс предварительной анти-ФНО α терапии и 52% не смогли пройти 2 или 3 курса анти-ФНО α терапии. В этом исследовании, 29.1% пациентов имели неадекватный первоначальный ответ (первичные пациенты с отсутствием клинического ответа), 69.4% показали ответ, но в последующем потеряли его (вторичные пациенты с отсутствием клинического ответа), а 36.4% проявили непереносимость анти-ФНО α терапии.

Пациенты исследования UNITI-2 не ответили, по крайней мере, на 1 курс предшествующей базисной терапии, в том числе кортикостероидами или иммуномодуляторами, либо не получили анти-ФНО α терапию (68.6%), либо получали ранее анти-ФНО α терапию, но без эффекта (31.4%).

В обоих UNITI-1 и UNITI-2 исследованиях значительно большее количество пациентов имели клинический ответ либо ремиссию в группе, получавшей устекинумаб, по сравнению с плацебо-группой (таблица 6). Клинический ответ и ремиссия уже были значительными на неделе 3 у пациентов, получавших устекинумаб, и продолжали улучшаться до 8-й недели. В этих исследованиях индукционной терапии эффективность была выше и лучше поддерживалась в урвневой дозовой группе по сравнению с

группой с фиксированной дозой 130 мг, потому уровневое дозирование является рекомендованным для внутривенной инъекции.

Таблица 6: Достижение клинического ответа и ремиссии в UNITI-1 и UNITI 2

	UNITI-1*		UNITI-2**	
	Плацебо N = 247	Рекомендованная доза устекинумаба N = 249	Плацебо N = 209	Рекомендованная доза устекинумаба N = 209
Клиническая ремиссия, неделя 8	18 (7.3%)	52 (20.9%) ^a	41 (19.6%)	84 (40.2%) ^a
Клинический ответ (100 баллов), неделя 6	53 (21.5%)	84 (33.7%) ^b	60 (28.7%)	116 (55.5%) ^a
Клинический ответ (100 баллов), неделя 8	50 (20.2%)	94 (37.8%) ^a	67 (32.1%)	121 (57.9%) ^a
70 балльный ответ, неделя 3	67 (27.1%)	101 (40.6%) ^b	66 (31.6%)	106 (50.7%) ^a
70 балльный ответ, неделя 6	75 (30.4%)	109 (43.8%) ^b	81 (38.8%)	135 (64.6%) ^a

Клиническая ремиссия определяется как балл CDAI < 150; Клинический ответ определяется как снижение CDAI балла минимум на 100 баллов или будучи в ремиссии

70 балльный ответ определяется как снижение CDAI балла минимум на 70 баллов

* Неблагоприятный исход анти-ФНО α терапии

** Неблагоприятный исход стандартной терапии

^a p < 0.001

^b p < 0.01

При проведении исследования поддерживающей фазы (IM-UNITI) оценивались 388 пациентов, достигших 100-балльного клинического ответа на 8-й неделе введения устекинумаба в исследованиях UNITI-1 и UNITI-2. Пациенты были отобраны случайным образом с назначением подкожного режима введения поддерживающей терапии 90 мг устекинумаба каждые 8 недель в сравнении с 90 мг устекинумаба каждые 12 недель или плацебо в течение 44 недель.

Значительно большая доля пациентов сохраняли клиническую ремиссию и ответ в группах, получающих устекинумаб по сравнению с плацебо группой на 44 неделе (см. Таблицу 7).

Таблица 7: Поддержание клинического ответа и ремиссии в IM-UNITI (неделя 44; 52 недели с момента введения инициации индукционной дозы)

	Плацебо* N = 131 [†]	90 мг устекинумаба каждые 8 недель N = 128 [†]	90 мг устекинумаба каждые 12 недель N = 129 [†]
Клиническая ремиссия	36%	53% ^a	49% ^b
Клинический ответ	44%	59% ^b	58% ^b
Клиническая ремиссия без кортикостероидов	30%	47% ^a	43% ^c
Клиническая ремиссия у пациентов:			

в период ремиссии в начале поддерживающей терапии	46% (36/79)	67% (52/78) ^a	56% (44/78)
которые были переведены из исследования CRD3002 [‡]	44% (31/70)	63% (45/72) ^c	57% (41/72)
которые не получают анти-ФНО α терапии	49% (25/51)	65% (34/52) ^c	57% (30/53)
которые были переведены из исследования CRD3001 [§]	26% (16/61)	41% (23/56)	39% (22/57)

Клиническая ремиссия определяется как балл CDAI < 150; Клинический ответ определяется как снижение CDAI минимум на 100 баллов или будучи в клинической ремиссии

* Группа плацебо состояла из пациентов, у которых был клинический ответ на устекинумаб и были случайным образом распределены для получения плацебо в начале поддерживаемого лечения.

[†] Пациенты, которые показывали 100-балльный клинический ответ на устекинумаб в момент начала поддерживающей терапии

[‡] Пациенты, которым не помогла базисная терапия, отличная от анти-ФНО α терапии

[§] Пациенты, не поддающиеся лечению анти-ФНО α терапией

^a p < 0.01

^b p < 0.05

^c номинально значимый (p < 0.05)

В IM- UNITI исследовании, 29 из 129 пациентов не имели ответ на устекинумаб при лечении каждые 8 недель и их перевели на интервал введения устекинумаба каждые 8 недель. Утрата ответа была определена как количество CDAI баллов \geq 220 и увеличение CDAI на \geq 100 баллов относительно исходного уровня. У этих пациентов, клиническая ремиссия была достигнута в 41.4% случаев через 16 недель после изменения интервала введения.

Пациенты, которые не имели клинического ответа на терапию устекинумабом на 8-й неделе исследования индукционной фазы UNITI-1 и UNITI-2 (476 пациентов) вошли в нерандомизированную часть исследования поддерживающей фазы (IM-UNITI) и получили в это время 90 мг устекинумаба в виде подкожной инъекции. Через восемь недель, 50.5% пациентов достигли клинического ответа и продолжали получать поддерживающую терапию каждые 8 недель; среди этих пациентов, продолжающих получать поддерживающую терапию, большинство имели клинический ответ (68.1%) и достигло ремиссии (50.2%) на 44 неделе, в пропорциях, которые были похожи на показанные пациентами с первоначальным ответом на индукцию устекинумабом.

Из 131 пациента с ответом на индукцию устекинумабом и рандомизированных в группу плацебо в начале исследования поддерживающей терапии, 51 пациент впоследствии имел утрату клинического ответа и далее получал 90 мг устекинумаба подкожно каждые 8 недель. У большинства пациентов, которые имели утрату ответа и возобновили терапию устекинумабом, это наблюдалось в течение 24 недель после индукции. Из этих 51 пациентов, 70.6% достигли клинического ответа и 39.2% достигли клинической ремиссии через 16 недель после получения первой подкожной дозы устекинумаба.

В исследовании IM-UNITI пациенты, которые завершили исследование до 44 недели, имели право на продолжение лечения в рамках расширения исследования. Среди пациентов, которые приняли участие в расширенном исследовании, клиническая ремиссия и ответ в целом поддерживались в течении 92 недель, как у пациентов, не ответивших на терапию анти-ФНО α , так и у пациентов, не ответивших на базисную терапию. В расширенном исследовании (до 2 лет лечения) новых побочных явлений, касаемо безопасности не было выявлено среди пациентов с болезнью Крона.

Эндоскопия

Эндоскопические проявления болезни Крона со стороны слизистой оболочки было оценено у 252 пациентов с приемлемой исходной активностью эндоскопического

заболевания в дополнительном исследовании. Первичной конечной точкой было изменение от исходной линии в простом эндоскопическом индексе активности болезни Крона (SES-CD), комплексном показателе по 5 тонкотоластикишечным сегментам присутствия/размера язв, доле поверхности слизистой оболочки, покрытой язвами, доле поверхности слизистой оболочки, пораженной любыми другими повреждениями и наличии/типе сужений/стриктур.

На 8-й неделе, после однократной внутривенной дозы, изменение в SES-CD индексе было больше в группе пациентов получающих устекинумаб ($n = 155$, среднее изменение = $-2,8$), чем в группе плацебо ($n = 97$, среднее изменение = $-0,7$, $p = 0.012$).

Клинический ответ при наличии свищевой болезни

В подгруппе пациентов с незажившими свищами в момент начала терапии (8.8%; $n = 26$), 12/15 (80%) пациентов, получавших устекинумаб, клинический ответ в зоне свища достигается в течение 44 недель (определяется как $\geq 50\%$ сокращение от исходной линии исследования индукционной терапии количестве незаживших свищей) по сравнению с 5/11 (45.5%) в группе получающих плацебо.

Качество жизни, связанное с состоянием здоровья

Качество жизни, связанное с состоянием здоровья оценивали с помощью анкет для оценки воспалительных заболеваний кишечника (IBDQ) и SF-36. На 8-й неделе, пациенты, получавшие устекинумаб, статистически показали значительно больше и клинически значимые улучшения по общему баллу IBDQ и SF-36 индексу психического здоровья в обоих исследованиях UNITI-1 и UNITI-2, а также SF-36 индексу физического здоровья в исследовании UNITI-2 по сравнению с плацебо группой. Эти результаты, как правило, лучше поддерживались в группе пациентов, получавших устекинумаб в исследовании IM-UNITI до 44 недели, по сравнению с плацебо группой.

Улучшение качества жизни, обусловленное состоянием здоровья, как правило, поддерживалось до 92 недели.

Язвенный колит

Безопасность и эффективность применения устекинумаба оценивались в двух рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых, многоцентровых исследованиях у взрослых пациентов с язвенным колитом от умеренной до тяжелой степени тяжести (оценка по шкале Мейо от 6 до 12; показатель по эндоскопической части шкалы Мейо ≥ 2). Программа клинических исследований состояла из индукционной фазы с внутривенным введением препарата (UNIFI-I), терапия до 16 недель с последующим 44-недельным исследованием рандомизированной поддерживающей фазы путем подкожного введения препарата (UNIFI-M), по меньшей мере 52 недели терапии.

Результаты эффективности, представленные в исследованиях UNIFI-I и UNIFI-M, были основаны на централизованной оценке результатов эндоскопии.

Исследование UNIFI-I включало 961 пациента. Первичной конечной точкой для исследования внутривенной индукции была доля субъектов с клинической ремиссией на 8-й неделе. Пациенты были рандомизированы для получения однократного внутривенного введения рекомендуемой многоуровневой дозы приблизительно 6 мг/кг, и фиксированной дозы 130 мг устекинумаба или плацебо на 0 неделе.

Одновременное применение оральных кортикостероидов, иммуномодуляторов и аминосалицилатов было разрешено, и 90% пациентов продолжали применять по крайней мере один из этих препаратов.

Зарегистрированные пациенты должны были отказаться от базисной терапии (кортикостероиды или иммуномодуляторы) или от терапии другими биологическими препаратами (антагонист ФНО α и/или ведолизумаб). 49% пациентов не ответили на базисную терапию, но не биологическими препаратами (из которых 94% ранее не получали терапию биологическими препаратами). 51% пациентов не ответили или имели непереносимость к биологическим препаратам.

Приблизительно 50% пациентов не ответили, по крайней мере, на 1 курс предварительной терапии ингибитором ФНО α (48% из которых были с первичным отсутствием ответа) и 17% не ответили, по крайней мере, на 1 курс предварительной терапии ингибитором ФНО α и ведолизумабом.

В исследовании UNIFI-I значительно большая часть пациентов находилась на стадии клинической ремиссии в группе, получавшей устекинумаб, по сравнению с плацебо на 8-й неделе (таблица 8). Уже на 2-й неделе, на самом раннем запланированном визите, и при каждом последующем у большей части пациентов в группе устекинумаба отсутствовало ректальное кровотечение или они достигали нормальной частоты стула по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. Значительные различия значений оценки по частичной шкале Мейо и симптоматической ремиссии наблюдались между группой устекинумаба и плацебо уже на 2-й неделе.

Эффективность терапии была выше в группе с многоуровневой дозой (6 мг/кг) по сравнению с группой с дозировкой 130 мг в отдельных конечных точках, и поэтому рекомендуемая доза внутривенного введения является многоуровневой.

Таблица 8: Ключевые результаты эффективности в исследовании UNIFI-I (неделя 8)

	Группа плацебо N = 319	Рекомендуемая доза устекинумаба [£] N=322
Клиническая ремиссия*	5%	16% ^a
Пациенты, не ответившие на базисную терапию, но не на терапию биологическими препаратами	9% (15/158)	19% (29/156) ^c
Пациенты, не ответившие на терапию биологическими препаратами [¥]	1% (2/161)	13% (21/166) ^b
Пациенты, не ответившие на терапию как с анти-ФНО α , так и с ведолизумабом	0% (0/47)	10% (6/58) ^c
Клинический ответ[§]	31%	62% ^a
Пациенты, не ответившие на базисную терапию, но не на терапию биологическими препаратами	35% (56/158)	67% (104/156) ^b
Пациенты, не ответившие на терапию биологическими препаратами [¥]	27% (44/161)	57% (95/166) ^b
Пациенты, не ответившие на терапию как с анти-ФНО α , так и с ведолизумабом	28% (13/47)	52% (30/58) ^c
Заживление слизистой оболочки[†]	14%	27% ^a
Пациенты, не ответившие на базисную терапию, но не на терапию биологическими препаратами	21% (33/158)	33% (52/156) ^c
Пациенты, не ответившие на терапию биологическими препаратами	7% (11/161)	21% (35/166) ^b
Симптоматическая ремиссия[‡]	23%	45% ^b
Комбинированная симптоматическая ремиссия и заживление слизистой оболочки [□]	8%	21% ^b

£ Инфузионная доза устекинумаба с использованием режима дозирования, основанного на весе, указана в таблице 1.

*Клиническая ремиссия определяется по шкале Мейо ≤ 2 баллов, без индивидуального показателя > 1 .

§ Клинический ответ определяется как снижение показателей по сравнению с исходным показателем по шкале Мейо на $\geq 30\%$ и ≥ 3 , либо снижение показателей по сравнению с исходным уровнем ректального кровотечения ≥ 1 , либо 0 или 1

¥ Ингибитор ФНО α и/или ведолизумаб.

† Заживление слизистой оболочки определяется как показатель по эндоскопической части шкалы Мейо, равный 0 или 1.

‡ Симптоматическая ремиссия определяется как показатель частоты стула по шкале Мейо, равный 0 или 1, и показатель ректального кровотечения, равный 0.

□ Комбинированная симптоматическая ремиссия и заживление слизистой оболочки определяются как показатель частоты стула 0 или 1, показатель ректального кровотечения 0 и показатель по эндоскопической шкале Мейо 0 или 1.

^a $p < 0.001$

^b Номинально значимый ($p < 0.001$)

^c Номинально значимый ($p < 0.05$)

В исследовании UNIFI-M оценивались 523 пациента, которые достигли клинического ответа при однократном внутривенном введении устекинумаба в исследовании UNIFI-I. Пациенты были рандомизированы для получения поддерживающей дозы подкожно: 90 мг устекинумаба каждые 8 недель, 90 мг устекинумаба каждые 12 недель или плацебо в течение 44 недель (для просмотра рекомендованного режима поддерживающей терапии обратитесь к разделу 4.2 общей характеристики лекарственного препарата Стелара раствор для инъекций в предварительно заполненных шприцах ОХЛП).

Значительно большая часть пациентов находилась в стадии клинической ремиссии в обеих группах, принимавших устекинумаб, по сравнению с группой, получавшей плацебо, на 44 неделе (см. Таблицу 9).

Таблица 9: Ключевые показатели эффективности в UNIFI-M (неделя 44; 52 недели от начала введения индукционной дозы)

	Плацебо* N=175	90мг устеки- нумаба каждые 8 недель N=176	90мг устеки- нумаба каждые 12 недель N=172
Клиническая ремиссия**	24%	44% ^a	38% ^b
Пациенты, не ответившие на базисную терапию, но не на терапию биологическими препаратами	31% (27/87)	48% (41/85) ^d	49% (50/102) ^d
Пациенты, не ответившие на терапию биологическими препаратами [¥]	17% (15/88)	40% (36/91) ^c	23% (16/70) ^d
Пациенты, не ответившие на терапию как с анти-ФНО α , так и с ведолизумабом	15% (4/27)	33% (7/21) ^e	23% (5/22) ^e
Поддержание клинического ответа через 44 недели [§]	45%	71% ^a	68% ^a
Пациенты, не ответившие на базисную терапию, но не на терапию биологическими препаратами	51% (44/87)	78% (66/85) ^c	77% (78/102) ^c
Пациенты, не ответившие на терапию биологическими препаратами [¥]	39% (34/88)	65% (59/91) ^c	56% (39/70) ^d

Пациенты, не ответившие на терапию как с анти-ФНОа, так и с ведолизумабом	41% (11/27)	67% (14/21) ^e	50% (11/22) ^e
Заживление слизистой оболочки [†]	29%	51% ^a	44% ^b
Поддержание клинического ответа через 44 недели [£]	38% (17/45)	58% (22/38)	65% (26/40) ^c
Клиническая ремиссия без кортикостероидов [€]	23%	42% ^a	38% ^b
Длительная ремиссия ^¹	35%	57% ^c	48% ^d
Симптоматическая ремиссия [‡]	45%	68% ^c	62% ^d
Комбинированная симптоматическая ремиссия и заживление слизистой	28%	48% ^c	41% ^d

*Последующий ответ на в/в введение устекинумаба.

**Клиническая ремиссия определяется как показатель шкалы Мейо <2, без индивидуального показателя > 1.

§ Клинический ответ определяется как снижение показателей по сравнению с исходным показателем по шкале Мейо на $\geq 30\%$ и ≥ 3 , либо снижение показателей по сравнению с исходным уровнем ректального кровотечения ≥ 1 , либо 0 или 1

¥ Ингибитор ФНОа и/или ведолизумаб.

† Заживление слизистой оболочки определяется как показатель по эндоскопической части шкалы Мейо, равный 0 или 1.

£ Поддержание клинической ремиссии до 44 недели определяется как пациенты с клинической ремиссией до 44 недели среди пациентов с клинической ремиссией в момент начала терапии.

€ Клиническая ремиссия без кортикостероидов определяется как пациенты с клинической ремиссией и не получающие кортикостероиды на 44 неделе.

¹ Длительная ремиссия определяется как частичная ремиссия по шкале Майо при > 80% всех посещений до 44-й недели и частичная ремиссия по шкале Мейо при последнем посещении (44-я неделя).

‡ Симптоматическая ремиссия определяется как показатель частоты стула по шкале Мейо, равный 0 или 1, и показатель ректального кровотечения, равный 0.

□ Комбинированная симптоматическая ремиссия и заживление слизистой оболочки определяются как показатель частоты стула 0 или 1, показатель ректального кровотечения 0 и показатель по эндоскопической шкале Мейо 0 или 1.

^a $p < 0.001$

^b $p < 0.05$

^c Номинально значимый ($p < 0.001$)

^d Номинально значимый ($p < 0.05$)

^e Статистически незначимый

Благоприятное воздействие устекинумаба на клинический ответ, заживление слизистой оболочки и клиническую ремиссию наблюдалось при индукционной и поддерживающей терапии как у пациентов, которые не ответили на базисную терапию, но не на терапию биологическими препаратами, так и у тех, кто не ответил, по крайней мере, на 1 курс предварительной терапии ингибитором ФНОа, включая пациентов с первичным отсутствием ответа на терапию ингибитором ФНОа.

Благоприятное воздействие также наблюдалось при индукционной терапии у пациентов, которые не ответили, по крайней мере, на 1 курс предварительной терапии ингибитором ФНОа и ведолизумабом, однако число пациентов в этой подгруппе было слишком маленьким, чтобы делать окончательные выводы о благоприятном эффекте в этой группе во время поддерживающей терапии.

16 неделя - отвечающие на индукционную терапию устекинумабом

Пациенты, получавшие устекинумаб, которые не показали ответа на 8-й неделе исследования UNIFI-I, получали 90 мг устекинумаба подкожно на 8-й неделе (36% пациентов). Из этих пациентов 9% пациентов, которые были первоначально рандомизированы на рекомендованную индукционную дозу, достигли клинической ремиссии и 58% достигли клинического ответа на 16 неделе.

Пациенты, у которых не было клинического ответа на индукционную терапию устекинумаба на 8-й неделе исследования UNIFI-I, но показали ответ на 16-й неделе (157 пациентов), вошли в нерандомизированную часть исследования UNIFI-M и продолжали получать поддерживающую дозу каждые 8 недель; среди этих пациентов большинство (62%) поддерживали ответ, а 30% достигли ремиссии на 44 неделе.

Эндоскопическое заживление

Эндоскопическое заживление было определено как показатель эндоскопической оценки по шкале Мейо, равный 0, и наблюдалась уже на 8 неделе исследования UNIFI-I. На 44 неделе исследования UNIFI-M эндоскопическое заживление было достигнуто у 24% и 29% пациентов, получавших устекинумаб каждые 12 или 8 недель, соответственно, по сравнению с 18% пациентов в группе плацебо.

Гистологическое и гисто-эндоскопическое заживление слизистой оболочки

Гистологическое заживление (определяемое как инфильтрация нейтрофилов в <5% железистой полости, без разрушения железистой структуры, без эрозий, изъязвлений или грануляционной ткани) оценивали на 8-й неделе исследования UNIFI-I и 44-й неделе исследования UNIFI-M.

На 8-й неделе после однократной внутривенной индукционной дозы значительно большее количество пациентов в группе рекомендуемой дозы достигло гистологического заживления (36%) по сравнению с пациентами в группе плацебо (22%). На 44 неделе поддержание этого эффекта наблюдалось у значительно большего числа пациентов получающих устекинумаб каждые 12 недель (54%) и каждые 8 недель (59%) по сравнению с плацебо (33%).

Комбинированная конечная точка гистоэндоскопического заживления слизистой оболочки, определяемой как пациенты, с заживлением слизистой оболочки и гистологическим заживлением, была оценена на неделе 8 исследования UNIFI-I и 44 неделе исследования UNIFI-M. Пациенты, получавшие устекинумаб в рекомендуемой дозе, показали значительные улучшения конечной точки гистоэндоскопического заживления слизистой оболочки на 8 неделе в группе устекинумаба (18%) по сравнению с группой плацебо (9%). На 44-й неделе поддержание этого эффекта наблюдалось у значительно большего числа пациентов с гистоэндоскопическим заживлением слизистой оболочки, получающих устекинумаб каждые 12 недель (39%) и каждые 8 недель (46%) по сравнению с плацебо (24%).

Качество жизни, связанное с состоянием здоровья

Качество жизни, связанное с состоянием здоровья оценивалось с помощью анкет с вопросами касаясь воспалительных заболеваний кишечника (IBDQ), SF-36 и EuroQoL-5D (EQ-5D).

На 8-й неделе исследования UNIFI-I пациенты, получавшие устекинумаб, продемонстрировали значительно большее и клинически значимое улучшение общего балла IBDQ, VAS EQ-5D и EQ-5D, а также сводного балла психологического компонента SF-36 и итогового балла физического компонента SF-36 при сравнении с плацебо. Эти улучшения сохранялись у пациентов, получавших устекинумаб, в UNIFI-M до 44 недели. Пациенты, получавшие устекинумаб, испытывали значительно большее улучшение производительности труда, что оценивалось как значительное снижение общего ухудшения работоспособности и ухудшения активности, что оценивалось по опроснику WPAI-GH, чем пациенты, получавшие плацебо.

Госпитализации и операции связанные с язвенным колитом (ЯК)

На 8-й неделе исследования UNIFI-I часть пациентов, госпитализированных в связи с ЯК, была значительно ниже в группе рекомендуемой дозы устекинумаба (1.6%, 5/322) по сравнению с группой плацебо (4.4%, 14/319) и ни один из пациентов не перенес операции, связанной с ЯК, среди пациентов, получавших устекинумаб в рекомендуемой индукционной дозе, в сравнении с группой плацебо 0.6% (2/319) .

На 44-й неделе исследования UNIFI-M наблюдалось значительно меньшее количество госпитализаций, связанных с ЯК, у пациентов в комбинированной группе терапии устекинумабом (2.0%, 7/348) по сравнению с пациентами в группе плацебо (5.7%, 10/175). На 44 неделе значительно меньшее число пациентов в группе с устекинумаба (0.6%, 2/348) перенесли операции, связанные с ЯК, по сравнению с пациентами в группе плацебо (1.7%, 3/175).

Иммуногенность

Антитела к устекинумабу могут вырабатываться во время лечения устекинумабом, и большинство из них имеют нейтрализующий характер. Образование антител против устекинумаба связано с повышенным клиренсом устекинумаба у пациентов с болезнью Крона или язвенным колитом. Снижение эффективности вследствие иммуногенности не наблюдалось. Нет очевидной корреляции между наличием антител против устекинумаба и возникновением реакций в месте инъекции.

Дети

Европейское агентство по лекарственным средствам отложило обязательство предоставлять результаты исследований устекинумаба в одной или нескольких подгрупп детей с болезнью Крона и язвенным колитом (см. раздел 4.2 для получения информации о применении у детей).

5.2 Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Медианное время до достижения максимальной сывороточной концентрации устекинумаба (t_{max}) составило 8.5 дней после однократного подкожного введения дозы 90 мг. Медианные значения t_{max} для устекинумаба после однократного подкожного введения в дозе 45 мг или 90 мг пациентам с псориазом были сопоставимы со значениями, полученными у здоровых добровольцев. Абсолютная биодоступность устекинумаба после однократного подкожного введения составила 57.2% у пациентов с псориазом.

Распределение

Медианный объем распределения в терминальной фазе (V_z) после однократного внутривенного введения устекинумаба пациентам с псориазом колебался от 57 до 83 мл/кг.

Биотрансформация

Метаболический путь устекинумаба не известен.

Элиминация

Медианный системный клиренс (CL) после однократного внутривенного введения пациентам с псориазом находился в диапазоне 1.99-2.34 мл/сутки/кг. Медианный период полувыведения ($t_{1/2}$) устекинумаба составлял примерно 3 недели у пациентов с псориазом, псориазическим артритом, болезнью Крона или язвенным колитом и колебался от 15 до 32 дней во всех исследованиях псориаза и псориазического артрита. В популяционном фармакокинетическом анализе кажущийся клиренс (CL/F) и кажущийся объем распределения (V/F) у пациентов с псориазом составили 0.465 л/день и 15.7 л соответственно. CL/F устекинумаба не зависел от пола. В популяционном фармакокинетическом анализе наблюдалась тенденция в сторону повышения клиренса устекинумаба у пациентов с положительным результатом теста на антитела к устекинумабу.

Линейность дозы

У пациентов с псориазом системная экспозиция устекинумаба (C_{max} и AUC) увеличивалась практически дозозависимым образом после однократного внутривенного введения в дозах от 0.09 мг/кг до 4.5 мг/кг или однократного подкожного введения в дозах от 24 до 240 мг.

Однократное применение препарата в сравнении с многократным применением препарата

Сывороточные профили зависимости концентрации устекинумаба от времени были в целом предсказуемыми в случае однократного и многократного подкожного введения препарата. У пациентов с псориазом равновесные сывороточные концентрации устекинумаба достигались к 28-й неделе после исходного введения на 0-й и 4-й неделе, а затем каждые 12 недель. Медианное значение минимальной равновесной концентрации колебалось от 0.21 до 0.26 мкг/мл (для дозы 45 мг) и от 0.47 до 0.49 мкг/мл (для дозы 90 мг). При подкожном введении каждые 12 недель не наблюдалось явной аккумуляции сывороточного устекинумаба во времени.

У пациентов с болезнью Крона и язвенным колитом, получавших устекинумаб внутривенно в дозе ~6 мг/кг, начиная с 8 недели, подкожное поддерживающее введение устекинумаба в дозировке 90 мг осуществлялось каждые 8 или 12 недель. Равновесная концентрация устекинумаба была достигнута к началу введения второй поддерживающей дозы. У пациентов с болезнью Крона медианное значение минимальной равновесной концентрации колебалось от 1.97 мкг/мл до 2.24 мкг/мл и от 0.61 мкг/мл до 0.76 мкг/мл для 90 мг устекинумаба, вводимых каждые 8 и 12 недель соответственно. У пациентов с язвенным колитом медианное значение минимальной равновесной концентрации колебалось от 2.69 мкг/мл до 3.09 мкг/мл и от 0.92 мкг/мл до 1.19 мкг/мл для 90 мг устекинумаба, вводимых каждые 8 и 12 недель соответственно. Минимальные показатели равновесной концентрации устекинумаба (90 мг), вводимого каждые 8 недель, были связаны с более высокой частотой клинической ремиссии в сравнении с данным показателем при введении 90 мг устекинумаба каждые 12 недель.

Влияние массы тела на фармакокинетику (ФК) препарата

В популяционном фармакокинетическом анализе масса тела пациента с псориазом была признана наиболее существенной ковариантой, влияющей на клиренс устекинумаба.

Медианное значение CL/F у пациентов с массой тела > 100 кг оказалось примерно на 55% выше в сравнении со значением у пациентов с массой тела ≤ 100 кг. Медианное значение V/F у пациентов с массой тела > 100 кг было примерно на 37% выше в сравнении с таковым у пациентов с массой тела ≤ 100 кг. Медианное значение минимальной концентрации устекинумаба у пациентов с более высокой массой тела (> 100 кг) в группе 90 мг была сопоставима со значением этого показателя у пациентов с меньшей массой тела (≤ 100 кг) в группе 45 мг. Аналогичные результаты получены при подтверждающем анализе популяционных фармакокинетических данных среди пациентов с псориатическим артритом.

Регулировка частоты дозирования

У пациентов с болезнью Крона и язвенным колитом, на основании данных наблюдений и популяционного фармакокинетического анализа, рандомизированные пациенты, которые потеряли ответ на лечение, имели более низкие концентрации устекинумаба в сыворотке с течением времени по сравнению с пациентами, которые не потеряли ответ. При болезни Крона коррекция режима дозирования от 90 мг каждые 12 недель до 90 мг каждые 8 недель была связана с увеличением концентраций устекинумаба в сыворотке и сопровождающим его увеличением эффективности.

При язвенном колите, моделирование на основе популяционной фармакокинетической модели показало, что коррекция интервалов между введениями от 90 мг каждые 12 недель до каждых 8 недель может привести к 3-кратному увеличению устойчивых концентраций устекинумаба в сыворотке. Кроме того, на основании данных клинических испытаний у пациентов с язвенным колитом была установлена положительная зависимость воздействия от реакции между минимальными концентрациями и клинической ремиссией и заживлением слизистой оболочки.

Особые группы пациентов

Отсутствуют фармакокинетические данные по пациентам с нарушением функции почек или печени. Не проводились специальных исследований с участием пожилых пациентов. Фармакокинетика устекинумаба, в целом, была сопоставима у пациентов с псориазом и язвенным колитом, являющихся представителями азиатской и неазиатской расы.

У пациентов с болезнью Крона и язвенным колитом, вариабельность CL устекинумаба была под влиянием следующих параметров: массы тела, уровня сывороточного альбумина, наличия/отсутствия антител к устекинумабу, при этом масса тела была главным ковариантом, влияющим на объем распределения устекинумаба. Кроме того, при болезни Крона на клиренс влияли С-реактивный белок, факт "неудачи" применения препарата группы анти-ФНО в анамнезе и раса (азиатские и неазиатские). Влияние этих ковариат было в пределах $\pm 20\%$ от типичного или эталонного значения соответствующего фармакокинетического параметра, поэтому корректировка дозы для этих ковариат не требуется. Сопутствующее использование иммуномодуляторов не оказывало значительное влияние на распределение устекинумаба.

В популяционном фармакокинетическом анализе не было выявлено влияние курения или употребления алкоголя на фармакокинетику устекинумаба.

Сывороточная концентрация устекинумаба у пациентов с псориазом в возрасте 12 - 17 лет, получавших рекомендованные (учитывающие массу тела) дозировки препарата, была, в целом, сопоставима с таковой у взрослых пациентов с псориазом, получавших "взрослые" дозировки. При этом сывороточная концентрация устекинумаба у педиатрической популяции больных псориазом, получавшей половину рекомендованной (учитывающей массу тела) дозировки препарата, в целом была ниже, чем таковая у взрослых пациентов.

Регуляция системы ферментов CYP450

Влияние ИЛ-12 или ИЛ-23 на регуляцию системы ферментов CYP450 изучалось в исследовании *in vitro* с использованием человеческих гепатоцитов. Было установлено, что ИЛ-12 и/или ИЛ-23 при уровнях 10 нг/мл не изменяли активности ферментов человеческого CYP450 (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 или 3A4, см. раздел 4.5).

5.3. Данные доклинической безопасности

Доклинические данные не показывают никакой особой опасности (например, органная токсичность) для человека на основе исследований токсичности при повторных введениях, репродуктивной токсичности и неблагоприятного воздействия на внутриутробное развитие, в том числе оценки фармакологической безопасности. В исследованиях воздействия на внутриутробное развитие и репродуктивной токсичности у обезьян *Сynomolgus* неблагоприятных последствий для показателя фертильности особей мужского пола, а также врожденных дефектов или развития токсичности не обнаружено. Не наблюдалось никаких нежелательных реакций на коэффициенты фертильности особей женского пола при использовании аналогичного антитела для ИЛ-12/23 у мышей.

Уровни доз в исследованиях на животных были примерно в 45 раз выше, чем самая высокая эквивалентная доза, предназначенная для пациентов с псориазом, и приводили к пиковым концентрациям сыворотки у обезьян, которые были более чем в 100 раз выше, чем у людей.

Исследования канцерогенности с устекинумабом не проводились из-за отсутствия подходящих моделей для антител без перекрестной реактивности с ИЛ-12/23 p40 грызунов.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

сахароза,

L-гистидин (в том числе L-гистидина моногидрохлорида моногидрат),

полисорбат 80,
вода для инъекций.

6.2. Несовместимость.

В связи с отсутствием исследований по совместимости, данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными средствами.

6.3 Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в оригинальной упаковке, в защищенном от света месте при температуре от 2 °С до 8 °С. Не замораживать! Не встряхивать! Используемая упаковка препарата может храниться в течение 30 дней при комнатной температуре не выше 30 °С. Если препарат не был использован до конца этого периода, его необходимо утилизировать.

Хранить в недоступном для детей месте.

6.5 Форма выпуска и упаковка

По 0.5 мл (для дозировки 45 мг/0.5 мл) или 1 мл (для дозировки 90 мг/1 мл) в шприцы из боросиликатного стекла (тип I) с устройством UltraSafe Passive®. По 1 шприцу с препаратом в пластиковом поддоне вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в картонную пачку.

6.6 Особые меры предосторожности при использовании и уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним.

Раствор препарата Стелара в предварительно заполненном шприце не следует встряхивать. Перед подкожным введением раствор необходимо изучить на наличие частиц или изменение цвета. Раствор должен быть прозрачным/слегка опалесцирующим, бесцветным/слегка желтоватым; он может содержать немного мелких полупрозрачных или белых частиц белка. Такой внешний вид не является нетипичным для белковых растворов. Лекарственное средство не следует использовать, если раствор изменил цвет или стал мутным, а также при наличии посторонних частиц. Перед введением препарат Стелара должен нагреться до комнатной температуры (примерно полчаса). Подробные указания по применению представлены в инструкции по медицинскому применению (Листке-вкладыше).

Препарат Стелара не содержит консервантов, поэтому любое неиспользованное лекарственное средство, оставшееся в шприце, не следует использовать в дальнейшем. Стелара поставляется в стерильном одноразовом шприце и никогда не должен использоваться повторно.

Любое неиспользованное лекарственное средство или отходы нужно утилизировать в соответствии с местными требованиями.

6.7 Условия отпуска из аптек

По рецепту

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ООО «Джонсон & Джонсон»

Российская Федерация, 121614, г. Москва, ул. Крылатская, 17/2

Тел.: 8 (495) 755 83 57

Факс: 8 (495) 755 83 58

Адрес электронной почты: DrugSafetyRU@ITS.JNJ.com

7.1. ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ДЕРЖАТЕЛЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Претензии потребителей направлять по адресу:

Республика Казахстан

Филиал ООО «Джонсон & Джонсон» в Республике Казахстан
050040, г. Алматы,
ул. Тимирязева, 42, павильон № 23 «А»
Тел.: +7 (727) 356 88 11
Факс: +7 (727) 356 88 13
Адрес электронной почты: DrugSafetyKZ@its.jnj.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

РК-БП-5№023288 – 45 мг

РК-БП-5№023289 – 90 мг

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 10.10.2017

Дата последнего подтверждения регистрации (перерегистрации):

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата доступна на официальном сайте www.ndda.kz.