

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Стелара, 5 мг/мл, концентрат для приготовления раствора для инфузий.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

2.1. Общее описание:

Устекинумаб – это полностью человеческий иммуноглобулин IgG1κ, моноклональное антитело к интерлейкинам (ИЛ) ИЛ-12 и ИЛ-23, полученное в клеточной линии мышинной миеломы с помощью технологии рекомбинантной ДНК.

2.2. Качественный и количественный состав:

Действующее вещество: устекинумаб.

1 мл концентрата содержит 5 мг устекинумаба.

Каждый флакон содержит 130 мг устекинумаба в 26 мл концентрата.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Концентрат для приготовления раствора для инфузий.

Прозрачная или почти прозрачная, бесцветная жидкость или жидкость с коричневатым или коричневато-желтоватым или желтоватым оттенком, которая может содержать незначительное количество небольших прозрачных или белых частиц белка.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Болезнь Крона

Препарат Стелара в лекарственной форме концентрат для приготовления раствора для инфузий предназначен для терапии взрослых пациентов с болезнью Крона умеренной и тяжелой степени.

Препарат Стелара в лекарственной форме концентрат для приготовления раствора для инфузий предназначен для:

- индукции клинического ответа
- индукции клинической ремиссии
- достижения бестероидной ремиссии
- индукции эндоскопической ремиссии
- улучшения связанного со здоровьем качества жизни

у взрослых пациентов с активной болезнью Крона умеренной и тяжелой степени, у которых:

- прогрессирование заболевания продолжалось на фоне терапии иммуномодуляторами или кортикостероидами, или была выявлена непереносимость этих препаратов, или
- наблюдалась зависимость от кортикостероидов, или
- прогрессирование заболевания продолжалось на фоне терапии одним или несколькими

ингибиторами ФНО, или была выявлена непереносимость одного или нескольких ингибиторов ФНО.

Язвенный колит

Лечение взрослых пациентов с активным язвенным колитом умеренной и тяжелой степени с неадекватным ответом, утратой ответа или непереносимостью стандартной или биологической терапии, или имеющих медицинские противопоказания к проведению такой терапии.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Внутривенное инфузионное введение препарата Стелара должно проводиться только квалифицированными медицинскими работниками.

Режим дозирования

Болезнь Крона и язвенный колит

Пациентам с болезнью Крона или язвенным колитом рекомендовано однократное, иницирующее терапию внутривенное введение препарата Стелара в дозе, рассчитанной на основании массы тела (Таблица 1).

Масса тела пациента на момент введения препарата	Доза	Количество флаконов препарата Стелара, концентрат для приготовления раствора для инфузий, 130 мг
≤ 55 кг	260 мг	2
> 55 кг – ≤ 85 кг	390 мг	3
> 85 кг	520 мг	4

^a Рекомендованная доза (около 6 мг/кг)

Через 8 недель после введения иницирующей дозы препарат Стелара вводится подкожно в дозе 90 мг (первое подкожное введение). Для подкожного введения используется препарат Стелара в лекарственной форме раствор для подкожного введения.

Информация о последующих подкожных введениях препарата указана в инструкции по медицинскому применению препарата Стелара, раствор для подкожного введения.

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты

В клинических исследованиях не наблюдалось существенных возрастных различий клиренса или объема распределения препарата. Количество пациентов в возрасте от 65 лет и старше было недостаточным для окончательного вывода о влиянии возраста на клиническую эффективность препарата.

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с почечной недостаточностью не проводилось отдельных исследований препарата.

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с печеночной недостаточностью не проводилось отдельных исследований препарата.

Дети

Безопасность и эффективность препарата Стелара у детей в возрасте от 0 до 18 лет не

установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Препарат Стелара предназначен только для внутривенного инфузионного введения. Препарат вводится путем внутривенной инфузии длительностью не менее одного часа.

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

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к устекинумабу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

Клинически значимая активная инфекция (например, активный туберкулез).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Инфекции

Препарат Стелара является селективным иммунодепрессантом, и потенциально может увеличивать риск возникновения инфекций и реактивации латентных инфекций.

В ходе клинических исследований у пациентов, получавших препарат Стелара, наблюдались случаи возникновения серьезных бактериальных, грибковых и вирусных инфекций.

Препарат Стелара не следует применять у пациентов с клинически значимой активной инфекцией. Следует с осторожностью применять препарат Стелара у пациентов с хронической инфекцией или рецидивирующей инфекцией в анамнезе.

Перед началом терапии препаратом Стелара следует обследовать пациентов на наличие туберкулеза. Препарат Стелара не следует применять у пациентов с активным туберкулезом.

Перед применением препарата Стелара следует провести терапию латентного туберкулеза. Кроме того, целесообразность противотуберкулезной терапии перед началом применения препарата Стелара следует рассмотреть у пациентов с латентным или активным туберкулезом в анамнезе, для которых отсутствует подтверждение проведения эффективного курса лечения. У пациентов, получающих препарат Стелара, во время и после терапии следует внимательно контролировать признаки или симптомы активного туберкулеза.

Пациентов следует проинструктировать о необходимости обращения за медицинской помощью в случае появления признаков или симптомов, указывающих на развитие инфекции. В случае, если у пациента развивается серьезная инфекция, необходимо проводить тщательное наблюдение пациента и не применять препарат Стелара до разрешения инфекционного процесса.

Злокачественные новообразования

Препарат Стелара является селективным иммунодепрессантом. Препараты-иммунодепрессанты могут способствовать увеличению риска развития злокачественных новообразований. У некоторых пациентов, получавших препарат Стелара в рамках клинических исследований, наблюдалось развитие кожных и некожных злокачественных новообразований.

Применение препарата Стелара не изучалось у пациентов со злокачественными новообразованиями в анамнезе. Следует проявлять осторожность при назначении препарата Стелара пациентам со злокачественными новообразованиями в анамнезе, а также при рассмотрении возможности продолжения терапии препаратом Стелара у пациентов с диагностированными злокачественными новообразованиями.

У всех пациентов, особенно у пациентов в возрасте старше 60 лет и у пациентов, ранее получавших длительную терапию иммунодепрессантами или ПУВА-терапию, необходимо

проводить обследование на наличие немеланомного рака кожи.

Реакции гиперчувствительности

В ходе пострегистрационного наблюдения были зарегистрированы серьезные реакции гиперчувствительности, включая анафилаксию и ангионевротический отек. В случае развития анафилактических или других серьезных реакций гиперчувствительности следует начать соответствующую терапию и прекратить применение препарата Стелара.

Вакцинация

Не рекомендуется применять живые вирусные или живые бактериальные вакцины одновременно с препаратом Стелара.

Данные о вторичном инфицировании при применении живых вакцин у пациентов, получающих препарат Стелара, отсутствуют.

Следует соблюдать осторожность при применении живых вакцин для иммунизации членов семьи пациента, получающего лечение препаратом Стелара, поскольку имеется риск вирус- или бактериовыделения и передачи инфекции от этих лиц пациентам.

Пациентам, получающим препарат Стелара, можно одновременно вводить инактивированные или неживые вакцины.

Длительное лечение препаратом Стелара не подавляет гуморальный иммунный ответ на вакцины, содержащие пневмококковый полисахарид и противостолбнячную вакцину.

Иммуносупрессия

В исследованиях у пациентов с болезнью Крона и язвенным колитом совместное применение препарата Стелара с иммуномодуляторами (6-меркаптопурином, азатиоприном, метотрексатом) или с кортикостероидами не влияло на безопасность и эффективность препарата Стелара. Следует проявлять осторожность при рассмотрении возможности одновременного применения иммунодепрессантов и устекинумаба, а также при переходе с терапии другими биологическими препаратами на терапию устекинумабом.

Иммунотерапия

Безопасность и эффективность применения препарата Стелара у пациентов, прошедших иммунотерапию аллергических заболеваний, не установлена. Препарат Стелара может оказывать влияние на иммунотерапию аллергических заболеваний. Следует соблюдать осторожность при применении устекинумаба у пациентов, получающих или ранее получавших иммунотерапию аллергических заболеваний, особенно если такая терапия связана с анафилаксией.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Исследования лекарственных взаимодействий с препаратом Стелара у человека не проводились. Эффекты ИЛ-12 или ИЛ-23 на регуляцию изоферментов СYP450 оценивались *in vitro* с использованием гепатоцитов человека. В исследовании было показано, что ИЛ-12 и/или ИЛ-23 в концентрации 10 нг/мл не влияют на активность изоферментов СYP450 человека (СYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 или 3A4). Полученные результаты не предполагают необходимости коррекции дозы у пациентов, принимающих одновременно с препаратом Стелара препараты, метаболизируемые изоферментами СYP450.

Живые вакцины не следует вводить одновременно с применением препарата Стелара.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

В исследованиях на животных не было получено доказательств тератогенности, врожденных дефектов или задержек развития при концентрациях устекинумаба в крови, примерно в 150 раз превышающих C_{max} , достигаемую после 4-х еженедельных подкожных введений в дозе 90 мг или при концентрациях устекинумаба в крови, превышающих в 21 раз концентрацию, достигаемую через 1 час после внутривенного введения в дозе 6 мг/кг. Тем не менее, исследования влияния устекинумаба на репродуктивную функцию и на развитие потомства у животных не всегда прогнозируют реакции, развивающиеся у человека.

Неизвестно, может ли применение препарата Стелара нанести вред плоду при применении у беременных женщин или повлиять на репродуктивную функцию. Препарат Стелара следует применять у беременных женщин только в случае, если ожидаемая польза от применения у матери перевешивает потенциальный риск для плода.

Лактация

Выделение препарата Стелара с грудным молоком наблюдалось у обезьян. Неизвестно, абсорбируется ли препарат Стелара системно после приема внутрь. Поскольку многие препараты и иммуноглобулины выделяются с грудным молоком у человека и в связи с возможностью возникновения нежелательных явлений у детей, получающих грудное молоко, следует принять решение о прекращении грудного вскармливания в период приема препарата или об отмене терапии устекинумабом.

Фертильность

Оценка влияния препарата Стелара на фертильность человека не проводилась. В исследовании фертильности, проведенном у мышей, не было выявлено неблагоприятных эффектов в отношении фертильности самок.

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

Исследований по оценке влияния применения препарата Стелара на способность управлять транспортными средствами и механизмами не проводилось.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее частыми (>5%) побочными действиями, наблюдавшимися в контролируемых периодах клинических исследований препарата Стелара, были назофарингит и головная боль. Большинство случаев были расценены как легкие и не требующие прекращения терапии.

Табличное резюме нежелательных реакций

Данные по безопасности, представленные далее, отражают применение препарата Стелара в 12 исследованиях II фазы и III фазы.

В Таблице 2 представлен обзор побочных действий, зарегистрированных в клинических исследованиях. Расчет частоты этих побочных действий проводился на основании случаев, зарегистрированных во время начальных контролируемых периодов клинических исследований. Побочные действия приведены в соответствии с системно-органной классификацией и в порядке убывания их частоты с использованием следующих обозначений: очень часто ($\geq 1/10$), часто

($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Таблица 2: Обзор побочных действий, зарегистрированных в клинических исследованиях

Инфекции и инвазии	Часто: инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит, синусит Нечасто: воспаление подкожной жировой клетчатки, одонтогенные инфекции, опоясывающий лишай, вирусные инфекции верхних дыхательных путей, вульвовагинальные грибковые инфекции
Психические нарушения	Нечасто: депрессия
Нарушения со стороны нервной системы	Часто: головокружение, головная боль
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Часто: орофарингеальная боль Нечасто: заложенность носа
Желудочно-кишечные нарушения	Часто: диарея, тошнота, рвота
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Часто: зуд Нечасто: акне
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Часто: боль в спине, миалгия, артралгия
Общие нарушения и реакции в месте введения	Часто: усталость, эритема в месте введения, боль в месте введения Нечасто: реакции в месте введения (в том числе, кровотечение, гематома, уплотнение, припухлость и зуд), астения

Опыт пострегистрационного применения

Побочные действия в Таблице 3 расположены в порядке уменьшения частоты*.

Таблица 3: Пострегистрационные сообщения

Инфекции и инвазии	Нечасто: инфекции нижних отделов дыхательных путей
Нарушения со стороны иммунной системы	Нечасто: реакции гиперчувствительности (в том числе сыпь, крапивница) Редко: серьезные реакции гиперчувствительности (в том числе анафилаксия и ангионевротический отек)
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Редко: аллергический альвеолит, эозинофильная пневмония
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Нечасто: пустулезный псориаз Редко: эритродермический псориаз, лейкоцитокластический васкулит

* Расчет частоты побочных действий, зарегистрированных при пострегистрационном периоде наблюдения, проводился на основании 11-ти плацебо-контролируемых клинических исследований, в случае, если такое побочное действие наблюдалось в этих исследованиях. В противном случае, считалось, что частота ниже определенного значения, учитывая объем применения в 11-ти клинических исследованиях, в которых это побочное действие не наблюдалось.

Описание отдельных нежелательных реакций

Инфекции

В плацебо-контролируемых исследованиях частота инфекций или серьезных инфекций была сравнима у пациентов, получавших препарат Стелара, и у пациентов, получавших плацебо. В плацебо-контролируемых периодах клинических исследований частота инфекций составляла 1,36 и 1,34 на пациенто-год наблюдения в группах, получавших препарат Стелара, и плацебо соответственно.

В ходе контролируемых и неконтролируемых периодов клинических исследований, что составляет 11581 пациенто-лет терапии у 6709 пациентов, получавших препарат Стелара, частота инфекций составляла 0,91 на пациенто-год наблюдения. Частота серьезных инфекций у пациентов, получавших препарат Стелара, составляла 0,02 на пациенто-год наблюдения.

В клинических исследованиях у пациентов с латентным туберкулезом, одновременно получавших изониазид, не отмечалось случаев развития туберкулеза.

Злокачественные новообразования

В ходе плацебо-контролируемых периодов клинических исследований частота возникновения злокачественных новообразований, без учета случаев немеланомного рака кожи, у пациентов, получавших препарат Стелара, составляла 0,11 на 100 пациенто-лет наблюдения и 0,23 на 100 пациенто-лет наблюдения у пациентов, получавших плацебо.

Частота возникновения немеланомного рака кожи у пациентов, получавших препарат Стелара, составляла 0,43 на 100 пациенто-лет наблюдения и 0,46 на 100 пациенто-лет наблюдения у пациентов, получавших плацебо, в ходе контролируемых и неконтролируемых периодов клинических исследований, что составляет 11561 пациенто-лет терапии у 6709 пациентов.

Злокачественные новообразования, кроме случаев немеланомного рака кожи, были зарегистрированы с частотой 0,54 на 100 пациенто-лет наблюдения у пациентов, получавших препарат Стелара. Частота случаев возникновения немеланомного рака кожи у пациентов, получавших препарат Стелара, составила 0,49 на 100 пациенто-лет наблюдения (62 пациента на 11561 пациенто-лет наблюдения).

Частота возникновения злокачественных новообразований у пациентов, получавших препарат Стелара, была аналогична частоте, ожидаемой в общей популяции (стандартизованное отношение частоты = 0,93 [95% доверительный интервал: 0,71, 1,20], с учетом поправок на возраст, пол и расовую принадлежность)¹.

Соотношение пациентов с базальноклеточным и плоскоклеточным типами рака (3:1) соответствовало соотношению, ожидаемому в общей популяции.

¹ - База данных программы наблюдения, эпидемиологии и отслеживания исходов (SEER) (www.seer.cancer.gov) SEER*Stat Database: Incidence - SEER 6.6.2 Regs Research Data, подача - ноябрь 2009 (1973-2007) – в связи с характеристиками страны – США в целом, 1969-2007 Округи, Национальный институт онкологии, DCCPS,

исследовательская программа наблюдения, группа наблюдательных систем, выпущено в апреле 2010, на основании подачи в ноябре 2009 года.

Реакции гиперчувствительности и инфузионные реакции

Во время контролируемых периодов клинических исследований препарата Стелара при подкожном введении сыпь и крапивница наблюдались менее чем у 1% пациентов каждая.

Внутривенное введение

В исследованиях индуцирующей терапии при болезни Крона и язвенном колите не было зарегистрировано случаев развития анафилактических или других серьезных инфузионных реакций. В исследованиях по показанию болезнь Крона побочные действия, развивавшиеся во время инфузии или в течение часа после инфузии, были зарегистрированы у 2,4% из 466 пациентов, получавших плацебо, и у 2,6% из 470 пациентов, получавших препарат Стелара в рекомендованной дозе. В исследованиях по показанию язвенный колит у 1,9 % из 319 пациентов, получавших плацебо, и у 0,9 % из 320 пациентов, получавших рекомендуемую дозу препарата Стелара, побочные действия отмечались во время инфузии или в течение часа после инфузии.

Иммуногенность

У пациентов с положительными результатами тестов на антитела к устекинумабу отмечалась тенденция к более низкой эффективности, тем не менее, наличие антител не препятствовало развитию клинического ответа. У большинства пациентов с положительными результатами тестов на антитела присутствовали также и нейтрализующие их антитела. В клинических исследованиях у пациентов с болезнью Крона и язвенным колитом образование антител к устекинумабу было выявлено, соответственно, у 2,9 % и у 4,6 % пациентов, получавших препарат Стелара в течение около одного года. Не наблюдалось очевидной взаимосвязи между образованием антител к устекинумабу и развитием реакций в месте введения препарата.

Сообщения 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 лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

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

Телефон: +7 800 550 99 03

Эл. почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: www.roszdravnadzor.gov.ru

Республика Казахстан

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

Адрес: 010000, г. Астана, ул. А.Иманова, д. 13
Телефон: + 7 7172 78 98 28
Эл.почта: pdlc@dari.kz
Сайт: www.ndda.kz

4.9. Передозировка

При однократных внутривенных введениях доз до 6 мг/кг в рамках клинических исследований не отмечалось токсичности, ограничивающей дозу. В случае передозировки рекомендуется наблюдать пациента на предмет любых признаков и проявлений нежелательных реакций с целью немедленного начала соответствующей симптоматической терапии.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: иммунодепрессанты; ингибиторы интерлейкинов

Код АТХ: L04AC05

Механизм действия

Устекинумаб представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело IgG1к, которое специфично связывается с общей субъединицей p40 интерлейкинов (ИЛ) ИЛ-12 и ИЛ-23 человека. Препарат Стелара ингибирует биоактивность ИЛ-12 и ИЛ-23 человека, предотвращая связывание p40 с рецептором ИЛ-12Rβ1, экспрессируемым на поверхности иммунных клеток. Препарат Стелара не связывается с ИЛ-12 или ИЛ-23, которые уже связаны с рецепторами ИЛ-12Rβ1 на поверхности клеток. Таким образом, маловероятно, что препарат Стелара будет способствовать опосредованной комплементом или антителами цитотоксичности в отношении клеток, экспрессирующих рецепторы к ИЛ-12 и/или ИЛ-23.

ИЛ-12 и ИЛ-23 представляют собой гетеродимерные цитокины, секретируемые активированными антигенпредставляющими клетками, например, макрофагами и дендритными клетками. ИЛ-12 стимулирует клетки-естественные киллеры (NK) и дифференцировку CD4+ Т-клеток до фенотипа Т-хелпера-1 (Th1), а также стимулирует выработку интерферона гамма (ИФНγ). ИЛ-23 индуцирует путь Т-хелперов-17 (Th17) и способствует выработке ИЛ-17А, ИЛ-21 и ИЛ-22.

У пациентов с болезнью Крона отмечено повышение уровней ИЛ-12 и ИЛ-23 в кишечнике и лимфатических узлах. Это сопровождается увеличением уровней интерферона и ИЛ-17А в сыворотке, указывая, что ИЛ-12 и ИЛ-23 способствуют активации Th1 и Th17 при болезни Крона. Кроме того, как ИЛ-12, так и ИЛ-23 могут стимулировать выработку Т-клетками ФНО-α, что приводит к хроническому воспалению кишечника и повреждению эпителиальных клеток. Была обнаружена достоверная взаимосвязь между болезнью Крона и генетическим полиморфизмом генов ИЛ23R и ИЛ12B, что указывает на потенциальную причинную роль сигнальной системы ИЛ-12/23 в развитии заболевания. Это подтверждается доклиническими данными, свидетельствующими, что активация сигнального пути ИЛ-12/23 необходима для развития повреждения кишечника у мышей со смоделированным воспалительным поражением кишечника.

Связывая общую субъединицу p40 ИЛ-12 и ИЛ-23, препарат Стелара может влиять на клиническое течение болезни Крона и язвенного колита посредством прерывания пути выработки цитокинов Th1 и Th17, которые играют центральную роль в патогенезе этих заболеваний.

У пациентов с болезнью Крона в результате терапии препаратом Стелара отмечалось значимое снижение уровней маркеров воспаления, в том числе С-реактивного белка (С-РБ) и фекального кальпротектина. Уровень С-РБ оценивался во время долгосрочного продленного исследования, и его снижение, наблюдаемое во время фазы поддерживающей терапии, обычно сохранялось до 252 недели терапии. У пациентов, получавших препарат Стелара в течение 44 недель, по сравнению с группой плацебо достигалось и сохранялось снижение в сыворотке крови концентраций ИФН γ и ИЛ-17А, являющихся провоспалительными цитокинами, регулируемые ИЛ-12 и ИЛ-23.

У пациентов с язвенным колитом терапия препаратом Стелара приводила к снижению уровней маркеров воспаления, в том числе С-РБ и фекального кальпротектина во время фазы индукции терапии, которые сохранялись на протяжении фазы поддерживающей терапии и во время долгосрочного продленного исследования до 92-ой недели.

Иммунизация

Во время долгосрочного клинического исследования у пациентов, получавших препарат Стелара в течение, по крайней мере, 3,5 лет, формировался иммунный ответ на полисахаридную пневмококковую и противостолбнячную вакцину, схожий с таковым в контрольной группе пациентов, не получавших системную терапию. У примерно одинакового относительного числа (%) пациентов, получающих лечение препаратом Стелара, и пациентов из контрольной группы достигалась защитная концентрация противопневмококковых и противостолбнячных антител.

5.2 Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Медиана времени до достижения максимальной концентрации устекинумаба в сыворотке крови (t_{max}) у здоровых лиц составила 8,5 дней после его однократного подкожного введения в дозе 90 мг. Медианы показателя t_{max} устекинумаба после его однократного подкожного введения в дозе 45 мг или 90 мг у пациентов были сравнимы с таковыми, отмечаемыми у здоровых добровольцев. После внутривенного введения рекомендуемой иницирующей дозы медиана максимальной концентрации устекинумаба в плазме крови (C_{max}) составляла 126,1 мкг/мл у пациентов с болезнью Крона и 127,0 мкг/мл у пациентов с язвенным колитом.

Распределение

Среднее значение объема распределения устекинумаба у пациентов в терминальной фазе выведения (V_z) после однократного внутривенного введения составляла от 57 до 83 мл/кг.

По результатам популяционного фармакокинетического анализа объем распределения устекинумаба в равновесном состоянии составил 4,62 л у пациентов с болезнью Крона и 4,44 л у пациентов с язвенным колитом.

Биотрансформация

Метаболический путь устекинумаба не известен.

Элиминация

Медиана системного клиренса (CL) устекинумаба у пациентов после однократного

внутривенного введения составляла от 1,99 до 2,34 мл/сут/кг.

По результатам популяционного фармакокинетического анализа клиренс устекинумаба составил 0,19 л/сут, а период полувыведения – около 19 дней у пациентов с болезнью Крона и язвенным колитом.

Линейность

Системная экспозиция устекинумаба (C_{max} и AUC) после однократного внутривенного введения в дозе от 0,09 мг/кг до 4,5 мг/кг или после однократного подкожного введения в дозе от приблизительно 24 мг и до 240 мг у пациентов с псориазом возрастала примерно пропорционально введенной дозе.

Фармакокинетика после однократного и многократного введения

После внутривенного введения рекомендованной иницирующей дозы медиана максимальной концентрации устекинумаба в сыворотке составила 126,1 мкг/мл у пациентов с болезнью Крона и 127,0 мкг/мл у пациентов с язвенным колитом. Начиная с 8-ой недели, подкожное введение поддерживающей дозы устекинумаба, составляющей 90 мг, проводилось каждые 8 или 12 недель. Равновесная концентрация устекинумаба достигалась к моменту введения второй поддерживающей дозы. При подкожном введении устекинумаба 1 раз каждые 8 или 12 недель не наблюдалось признаков кумуляции дозы с течением времени.

При подкожном введении поддерживающей дозы 90 мг устекинумаба 1 раз каждые 8 недель медиана наименьших равновесных концентраций находилась в диапазоне от 1,97 мкг/мл до 2,24 мкг/мл у пациентов с болезнью Крона и в диапазоне от 2,69 мкг/мл до 3,09 мкг/мл у пациентов с язвенным колитом. При подкожном введении поддерживающей дозы 90 мг устекинумаба 1 раз каждые 12 недель медиана наименьших равновесных концентраций находилась в диапазоне от 0,61 мкг/мл до 0,76 мкг/мл у пациентов с болезнью Крона и в диапазоне от 0,92 мкг/мл до 1,19 мкг/мл у пациентов с язвенным колитом. На фоне наименьших равновесных концентраций устекинумаба, достигавшихся при его введении в дозе 90 мг с частотой 1 раз каждые 8 недель, отмечались более высокие показатели клинической ремиссии, чем при наименьших равновесных концентрациях, достигавшихся после введения устекинумаба в дозе 90 мг с частотой 1 раз каждые 12 недель.

Влияние массы тела на фармакокинетику

Концентрация устекинумаба в плазме крови при подкожном введении изменялась в зависимости от массы тела. При применении в дозе 45 мг или 90 мг у пациентов с более высокой массой тела (>100 кг) отмечалась более низкая медиана концентрации устекинумаба по сравнению с пациентами с более низкой массой тела (≤ 100 кг). Однако при сравнении разных доз медиана наименьших концентраций устекинумаба в плазме крови у пациентов с более высокой массой тела (>100 кг) при дозе 90 мг была сравнима с таковой у пациентов с более низкой массой тела (≤ 100 кг) при дозе 45 мг.

Популяционный фармакокинетический анализ

В ходе популяционного фармакокинетического анализа при подкожном введении кажущийся клиренс (CL/F) и кажущийся объем распределения (V/F) составили 0,465 л/сут и 15,7 л соответственно, а $T_{1/2}$ составил около 3-х недель. Кажущийся клиренс при подкожном введении

устекинумаба не зависел от пола, возраста или массы. Он зависел от массы тела, при этом отмечалась тенденция к более высоким показателям кажущегося клиренса у пациентов с более высокой массой тела. Медиана кажущегося клиренса у пациентов с массой тела >100 кг была приблизительно на 55% выше, чем у пациентов с массой тела ≤ 100 кг. Медиана кажущегося объема распределения у пациентов с массой тела >100 кг была приблизительно на 37% выше, чем у пациентов с массой тела ≤ 100 кг.

В ходе популяционного фармакокинетического анализа была проведена оценка влияния сопутствующих заболеваний (сахарный диабет, артериальная гипертензия и гиперлипидемия) на фармакокинетику устекинумаба при подкожном введении. На нее оказывало влияние наличие сахарного диабета, при этом у пациентов с сахарным диабетом отмечалась тенденция к более высоким показателям кажущегося клиренса. Средние показатели кажущегося клиренса у пациентов с сахарным диабетом были приблизительно на 29% выше, чем у пациентов без сахарного диабета.

Популяционный фармакокинетический анализ установил наличие тенденции к более высоким показателям клиренса устекинумаба у пациентов с положительным иммунным ответом.

Специальных исследований лекарственных взаимодействий не проводилось.

В ходе популяционного фармакокинетического анализа было изучено влияние некоторых лекарственных препаратов (в том числе парацетамола/ацетаминофена, ибупрофена, ацетилсалициловой кислоты, метформина, аторвастатина, напроксена, левотироксина, гидрохлортиазида и противогриппозной вакцины) на фармакокинетику устекинумаба. Было установлено, что ни один из этих препаратов не оказывает значимого влияния. Фармакокинетика устекинумаба не изменялась при одновременном применении с метотрексатом, пероральными кортикостероидами, 6-меркаптопурином или азатиоприном у пациентов с болезнью Крона, а также в случае предшествующей терапии биологическими препаратами (например, ингибиторами ФНО- α и/или ведолизумабом) у пациентов с язвенным колитом.

Эффекты ИЛ-12 или ИЛ-23 в отношении регуляции активности изоферментов CYP450 были изучены в ходе исследования *in vitro* с применением гепатоцитов человека. В результате было установлено, что ИЛ-12 и/или ИЛ-23 при концентрации 10 нг/мл не влияют на активность изоферментов CYP450 (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 или 3A4).

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты (в возрасте от 65 лет и старше)

Исследования фармакокинетики у пациентов пожилого возраста не проводилось. Популяционный фармакокинетический анализ среди пациентов старше 65 лет не выявил влияния возраста на величины кажущегося клиренса (CL/F) и объема распределения (V/F).

Пациенты с нарушением функции почек

Данные о фармакокинетики препарата у пациентов с нарушением функции почек отсутствуют.

Пациенты с нарушением функции печени

Данные о фармакокинетики препарата у пациентов с нарушением функции печени отсутствуют.

Другие группы пациентов

Фармакокинетика устекинумаба сравнима у пациентов азиатского происхождения и у пациентов

неазиатского происхождения.

Употребление алкоголя или табака не влияло на фармакокинетику устекинумаба.

Дети (в возрасте до 18 лет)

Фармакокинетика устекинумаба в лекарственной форме концентрат для приготовления раствора для инфузий у детей в возрасте до 18 лет не изучалась.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

L-гистидин

L-гистидина гидрохлорида моногидрат

Сахароза

Полисорбат 80

L-метионин

Динатрия эдетата дигидрат

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

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

6.3. Срок годности

Невскрытый флакон

3 года.

Приготовленный раствор

После приготовления раствор можно хранить при комнатной температуре не более 4 ч.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

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

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

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 26 мл концентрата во флаконе из стекла I типа, укупоренном пробкой из бутилового каучука и алюминиевым колпачком с защитным диском из пластмассы. По 1 флакону вместе с листком-вкладышем в пачке картонной. На картонной пачке может быть предусмотрен контроль вскрытия.

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

Инструкции по приготовлению раствора, обращению с ним и его утилизации

Приготовление раствора препарата Стелара, концентрат для приготовления раствора для инфузий, 130 мг, должно производиться квалифицированными специалистами с соблюдением требований асептики, следующим образом:

1. Рассчитайте необходимую дозу и требуемое количество флаконов препарата Стелара на основании массы тела пациента (см. Таблицу 1). Каждый флакон препарата Стелара объемом 26 мл содержит 130 мг устекинумаба.

2. Из инфузионной емкости, содержащей 250 мл 0,9 % раствора хлорида натрия, извлеките объем раствора, равный объему препарата Стелара, который необходимо ввести пациенту (на каждый флакон препарата Стелара необходимо извлечь из инфузионной емкости 26 мл раствора хлорида натрия, т.е., при необходимости введения двух флаконов требуется извлечь 52 мл, при введении трех флаконов – 78 мл, при введении четырех флаконов – 104 мл; извлеченный раствор утилизируется). При необходимости допускается использование инфузионных емкостей объемом 250 мл, содержащих 0,45% раствор хлорида натрия.
3. Из каждого флакона препарата Стелара извлеките 26 мл концентрата и введите его в емкость с инфузионным раствором. Итоговый объем получившегося раствора препарата должен быть равен 250 мл. Осторожно перемешайте.
4. Перед введением внимательно осмотрите полученный раствор. При выявлении в растворе видимых непрозрачных частиц, изменении цвета или наличии инородных частиц использовать такой раствор запрещается.
5. Введите полученный раствор препарата пациенту путем внутривенной инфузии длительностью не менее одного часа. Раствор необходимо использовать в течение 4-х часов после приготовления.
6. Используйте только инфузионные наборы со встроенным стерильным, апиrogenным фильтром с низким связыванием белков (размер пор 0,2 микрометра).
7. Запрещается вводить препарат Стелара одновременно с другими препаратами через одну и ту же инфузионную систему.
8. Каждый флакон препарата Стелара предназначен только для одноразового использования.
9. Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ООО «Джонсон & Джонсон»

Россия, 121614, г. Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 2

Тел.: +7 (495) 755 83 57

Факс: +7 (495) 755 83 58

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Джонсон & Джонсон»

Россия, 121614, г. Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 2

Тел.: +7 (495) 755 83 57

Факс: +7 (495) 755 83 58

Республика Казахстан

ТОО «Johnson & Johnson Kazakhstan»

050040, Казахстан, г. Алматы, ул. Тимирязева, дом 42, блок 23А

Тел.: +7 (727) 356 88 11

Факс: +7 (727) 356 88 13

Эл. почта: DrugSafetyKZ@its.jnj.com

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.04.2024 № 6539
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первичной регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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