

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

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

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Стилейкин, 45 мг/0,5 мл, раствор для подкожного введения

Стилейкин, 90 мг/1 мл, раствор для подкожного введения

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

Устекинумаб – это полностью человеческий иммуноглобулин IgG1k, моноклональное антитело к интерлейкинам (ИЛ) ИЛ-12 и ИЛ-23, полученное в клеточной линии мышиной миеломы с помощью технологии рекомбинантной ДНК.

2.2. Качественный и количественный состав

Действующее вещество: устекинумаб.

1 мл раствора содержит 90 мг устекинумаба.

Стилейкин, 45 мг/0,5 мл, раствор для подкожного введения

Каждый шприц содержит 45 мг устекинумаба.

Стилейкин, 90 мг/1 мл, раствор для подкожного введения

Каждый шприц содержит 90 мг устекинумаба.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для подкожного введения.

Прозрачная или слегка опалесцирующая, от бесцветного до светло-желтого цвета жидкость.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**Бляшечный псориаз

Препарат Стилейкин показан для лечения бляшечного псориаза средней или тяжелой степени у взрослых пациентов при отсутствии ответа или при наличии противопоказаний, или при непереносимости других методов системной терапии, в том числе циклоспорина, метотрексата или комбинированной терапии псораленом и ультрафиолетом А (ПУВА-терапия).

Бляшечный псориаз у детей

Препарат Стилейкин показан для лечения бляшечного псориаза средней или тяжелой степени у детей и подростков в возрасте от 6 лет и старше при отсутствии адекватного ответа или непереносимости других методов системной терапии или фототерапии.

Псориатический артрит

Лечение взрослых пациентов с активным псориатическим артритом (ПсА) в качестве монотерапии или в комбинации с метотрексатом при отсутствии адекватного ответа на предыдущую стандартную терапию.

Псориатический артрит у детей

Лечение детей в возрасте 5 лет и старше с активным ювенильным псориатическим артритом. Препарат Стилейкин может применяться в качестве монотерапии или в комбинации с метотрексатом.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Препарат Стилейкин в лекарственной форме «раствор для подкожного введения» предназначен для подкожных инъекций.

Режим дозирования

Взрослые пациенты

Бляшечный псориаз

Рекомендованная доза составляет 45 мг. Вторую инъекцию делают 4 недели спустя после первого применения, затем каждые 12 недель.

У пациентов с массой тела более 100 кг препарат рекомендуется использовать в дозе 90 мг. При неэффективности терапии в течение 28 недель рекомендуется рассмотреть целесообразность применения препарата.

Коррекция дозы

Пациентам, у которых клиническая эффективность препарата при применении каждые 12 недель выражена недостаточно, следует увеличить дозу препарата до 90 мг каждые 12 недель. В случае если такой режим дозирования не эффективен, дозу препарата 90 мг следует вводить каждые 8 недель.

Возобновление лечения

Было показано, что возобновление терапии по схеме: вторая инъекция через 4 недели спустя после первого применения, а затем каждые 12 недель, является эффективным и безопасным.

Псориатический артрит

Рекомендованная доза составляет 45 мг. Вторую инъекцию делают 4 недели спустя после первого применения, затем каждые 12 недель.

У пациентов с массой тела более 100 кг препарат рекомендуется использовать в дозе 90 мг.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

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

Дети (6 лет и старше) с массой тела более 60 кг

Бляшечный псориаз

Рекомендованная доза зависит от массы тела пациента, как показано в таблице 1. Вторую инъекцию делают 4 недели спустя после первого применения, затем каждые 12 недель.

Таблица 1. Рекомендованная доза препарата Стилейкин у детей с бляшечным псориазом

| Масса тела | Рекомендованная доза | Форма выпуска |
|--------------------|----------------------|---------------|
| От 60 кг до 100 кг | 45 мг | Шприцы |
| Более 100 кг | 90 мг | Шприцы |

Дети (5 лет и старше) с массой тела более 60 кг

Псориатический артрит

Вторую инъекцию делают 4 недели спустя после первого применения, затем каждые 12 недель.

Рекомендованная доза препарата Стилейкин у детей с массой тела 60 кг и более составляет 45 мг.

Рекомендованная доза препарата Стилейкин у детей с сопутствующим бляшечным псориазом средней или тяжелой степени и массой тела более 100 кг составляет 90 мг. Детям препарат вводится в условиях стационара.

При неэффективности терапии в течение 28 недель рекомендуется рассмотреть целесообразность применения препарата.

Способ применения

Препарат Стилейкин в лекарственной форме раствор для подкожного введения предназначен для подкожных инъекций.

Инструкции по выполнению инъекции см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- Повышенная чувствительность к устекинумабу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Серьезные инфекционные заболевания в острой фазе, в том числе туберкулез.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Прослеживаемость

Для улучшения прослеживаемости биологических лекарственных препаратов необходимо точно документировать наименование (Стилейкин) и номер серии введенного препарата.

Инфекции

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

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

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

Перед началом терапии препаратом Стилейкин следует обследовать пациентов на наличие туберкулеза. Препарат Стилейкин не следует применять у пациентов с активным туберкулезом. Перед применением препарата Стилейкин следует провести терапию латентного туберкулеза. Кроме того, противотуберкулезную терапию перед началом применения препарата Стилейкин следует провести пациентам с латентным или активным туберкулезом в анамнезе, для которых отсутствует подтверждение проведения эффективного курса лечения. У пациентов, получающих препарат Стилейкин, 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 Стилейкин до разрешения инфекционного процесса.

Злокачественные новообразования

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

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

Системные реакции гиперчувствительности.

В ходе пострегистрационного наблюдения были зарегистрированы серьезные реакции гиперчувствительности, в некоторых случаях через несколько дней после применения. Отмечалась анафилаксия и ангионевротический отек. В случае развития анафилактических или других серьезных реакций гиперчувствительности следует начать соответствующую терапию и прекратить применение препарата Стилейкин.

Реакции гиперчувствительности со стороны органов дыхания.

Случаи аллергического альвеолита, эозинофильной пневмонии и неинфекционной организуемой пневмонии отмечались в пострегистрационный период применения устекинумаба. Клинические проявления включали кашель, одышку и интерстициальные инфильтраты после применения от одной до трех доз препарата. Серьезные исходы включали дыхательную недостаточность и длительную госпитализацию. Улучшение состояния отмечалось после прекращения терапии устекинумабом, а также, в некоторых случаях, после применения глюкокортикостероидов. Если инфекция исключена и диагноз гиперчувствительности подтвержден, то необходимо прекратить применение устекинумаба и назначить соответствующую терапию.

Вакцинация

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

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

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

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

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

Сопутствующая иммуносупрессивная терапия

Безопасность и эффективность устекинумаба при применении в комбинации с иммунодепрессантами или фототерапией не изучалась в исследованиях у пациентов с псориазом. В исследованиях у пациентов с псориатическим артритом одновременное применение метотрексата не влияло на безопасность и эффективность устекинумаба. В исследованиях у пациентов с болезнью Крона и язвенным колитом совместное применение устекинумаба с иммуномодуляторами (6-меркаптопурином, азатиоприном, метотрексатом) или с глюкокортикостероидами не влияло на безопасность и эффективность устекинумаба. 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 устекинумаба у пациентов, прошедших иммунотерапию аллергических заболеваний, не установлена. Устекинумаб 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.

Серьезные кожные реакции

У пациентов с псориазом отмечались случаи эксфолиативного дерматита после применения устекинумаба. У пациентов с бляшечным псориазом может развиваться эритродермический псориаз, являющийся частью естественного течения заболевания, с симптомами, которые могут быть клинически неотличимы от эксфолиативного дерматита. При наблюдении пациентов с псориазом врачу необходимо проявлять настороженность в отношении симптомов эритродермического псориаза и эксфолиативного дерматита. При появлении таких симптомов необходимо назначить соответствующую терапию. Применение препарата Стилейкин должно быть прекращено при подозрении на проявление данного побочного действия.

Пожилые пациенты (≥ 65 лет)

В целом не наблюдалось различий между эффективностью и безопасностью устекинумаба при его применении у пациентов в возрасте от 65 и старше по сравнению с более молодыми пациентами в клинических исследованиях по одобренным показаниям. Однако, количество пациентов в возрасте от 65 лет и старше было недостаточным для определения различий их ответа на терапию от более молодых пациентов. Так как в целом в популяции пожилых пациентов наблюдается более частое возникновение инфекций, то необходимо соблюдать осторожность при терапии таких пациентов.

4.5. Взаимодействия с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Исследования межлекарственных взаимодействий препарата устекинумаб у человека не проводились.

Влияние ИЛ-12 или ИЛ-23 на регуляцию изоферментов CYP450 оценивалось *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 CYP450 человека (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 или 3A4). Полученные результаты не предполагают необходимости коррекции дозы у пациентов, принимающих одновременно с препаратом Стилейкин препараты, метаболизируемые изоферментами CYP450.

Живые вакцины не следует вводить одновременно с применением препарата Стилейкин.

При совместном применении устекинумаба и таких препаратов, как парацетамол (ацетаминофен), ибупрофен, ацетилсалициловая кислота, метформин, аторвастатин, напроксен, левотироксин и гидрохлоротиазид взаимодействия не было выявлено.

Безопасность и эффективность совместного применения устекинумаба с другими иммунодепрессантами (метотрексат, циклоспорин) или биологическими препаратами для лечения псориаза не была оценена.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом

Женщины, способные к деторождению, должны использовать эффективные методы контрацепции во время терапии и в течение, как минимум, 15 недель после ее окончания.

Беременность

Данные о применении устекинумаба у беременных женщин являются недостаточными. В исследованиях у животных не обнаружено прямого или косвенного негативного влияния в отношении беременности, развития эмбриона/плода, родоразрешения и постнатального развития. В качестве меры предосторожности предпочтительно избегать применения препарата Стилейкин во время беременности.

Лактация

Неизвестно выделяется ли устекинумаб с человеческим грудным молоком. В исследованиях у животных устекинумаб в небольшом количестве определялся в грудном молоке. Неизвестно абсорбируется ли устекинумаб после проглатывания с молоком. В связи с потенциальным риском возникновения нежелательных реакций устекинумаба у младенцев, находящихся на грудном вскармливании, решение о прекращении грудного вскармливания во время применения препарата и в течение 15 недель после завершения терапии или о прекращении применения препарата Стилейкин должно быть принято на основании оценки пользы грудного вскармливания для ребенка и пользы терапии устекинумабом для матери.

Фертильность

Оценка влияния устекинумаба на фертильность человека не проводилась.

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

Исследования по изучению влияния устекинумаба на способность управлять транспортными средствами и механизмами не проводились.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее частыми (>5%) нежелательными реакциями, наблюдавшимися в контролируемых периодах клинических исследований устекинумаба, проведенных у пациентов по всем показаниям к применению, были назофарингит и головная боль. Большинство случаев были расценены как легкие и не требующие прекращения терапии. Общий профиль безопасности устекинумаба был схожим у пациентов по всем показаниям к применению.

Табличное резюме нежелательных реакций

Данные по безопасности, представленные далее, отражают применение устекинумаба в 14 исследованиях II фазы и III фазы, проведенных у 6709 пациентов (4135 пациентов с псориазом и/или псориатическим артритом, 1749 пациентов с болезнью Крона и 825 пациентов с язвенным колитом).

В Таблице 2 представлен обзор нежелательных реакций, зарегистрированных в клинических исследованиях. Расчет частоты этих побочных действий проводился на основании случаев, зарегистрированных во время начальных контролируемых периодов клинических исследований.

Нежелательные реакции классифицированы по системам органов и частоте возникновения (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 ($< 1/10000$)).

В каждой частотной группе нежелательные реакции представлены в порядке убывания серьезности.

Таблица 2. Обзор нежелательных реакций, зарегистрированных в клинических исследованиях

| | |
|---|--|
| <i>Инфекции и инвазии</i> | |
| Часто | Инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит, синусит |
| Нечасто | Воспаление подкожной жировой клетчатки, одонтогенные инфекции, опоясывающий лишай, вирусные инфекции верхних дыхательных путей, вульвовагинальные грибковые инфекции |
| <i>Психические нарушения</i> | |
| Нечасто | Депрессия |
| <i>Нарушения со стороны нервной системы</i> | |
| Часто | Головокружение, головная боль |
| <i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i> | |
| Часто | Орофарингеальная боль |
| Нечасто | Заложенность носа |
| <i>Желудочно-кишечные нарушения</i> | |
| Часто | Диарея, тошнота, рвота |
| <i>Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки</i> | |
| Часто | Зуд |
| Нечасто | Акне |
| <i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i> | |
| Часто | Боль в спине, миалгия, артралгия |
| <i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i> | |
| 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

Расчет частоты нежелательных реакций, 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 эта нежелательная реакция не наблюдалась.

Таблица 3. Пострегистрационные сообщения

| | |
|--|---|
| <i>Инфекции и инвазии</i> | |
| Нечасто | Инфекции нижних отделов дыхательных путей |
| <i>Нарушения со стороны иммунной системы</i> | |
| Нечасто | Реакции гиперчувствительности (в том числе сыпь, крапивница) |
| Редко | Серьезные реакции гиперчувствительности (в том числе анафилаксия и ангионевротический отек) |
| <i>Нарушения со стороны нервной системы</i> | |
| Нечасто | Паралич лицевого нерва |

| | |
|---|---|
| <i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i> | |
| Редко | Аллергический альвеолит, эозинофильная пневмония |
| Очень редко | Организирующаяся пневмония |
| <i>Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки</i> | |
| Нечасто | Пустулёзный псориаз, шелушение кожи |
| Редко | Эритродермический псориаз, эксфолиативный дерматит, кожный лейкоцитокластический васкулит |

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 была сравнима у пациентов, получавших устекинумаб, и у пациентов, получавших плацебо. В плацебоконтролируемых периодах клинических исследований частота инфекций составляла 1,36 и 1,34 на пациенто-год наблюдения в группах, получавших устекинумаб и плацебо соответственно.

В ходе контролируемых и неконтролируемых периодов клинических исследований, проведенных у пациентов с псориазом, псориатическим артритом, болезнью Крона и язвенным колитом, что составляет 11581 пациенто-лет терапии у 6709 пациентов, получавших устекинумаб, частота инфекций составляла 0,91 на пациенто-год наблюдения. Частота серьезных инфекций у пациентов, получавших устекинумаб, 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, проведенных у пациентов с псориазом, псориатическим артритом, болезнью Крона и язвенным колитом, частота возникновения злокачественных новообразований, без учета случаев немеланомного рака кожи, у пациентов, получавших устекинумаб, 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 устекинумаб, составляла 0,43 на 100 пациенто-лет наблюдения по сравнению с 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 устекинумаб. Частота случаев возникновения немеланомного рака кожи у пациентов, получавших устекинумаб, составила 0,49 на 100 пациенто-лет наблюдения.

Частота возникновения злокачественных новообразований у пациентов, получавших устекинумаб, 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 устекинумаба, проведенных у пациентов с псориазом и псориатическим артритом, сыпь и крапивница наблюдались менее чем у 1% пациентов каждая.

Иммуногенность

В клинических исследованиях при псориазе и псориатическом артрите образование антител к устекинумабу было выявлено у 12,4% пациентов, получавших устекинумаб. 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 устекинумаб в течение около одного года. Не наблюдалось очевидной взаимосвязи между образованием антител к устекинумабу и развитием реакций в месте введения препарата.

Дети

Опыт применения в клинических исследованиях у детей с псориазом

Безопасность устекинумаба изучалась в двух исследованиях фазы 3 у детей с бляшечным псориазом от средней до тяжелой степени. Первое исследование включало 110 пациентов в возрасте от 12 до 18 лет, которые получали лечение в течение 60 недель (CADMUS), а второе – 44 пациента в возрасте от 6 до 12 лет, которые получали лечение в течение 56 недель (CADMUS Jr). В целом, зарегистрированные нежелательные реакции были аналогичны наблюдавшимся в предшествующих 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». 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

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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: <http://www.roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Беларусь

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

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Тел.: +375 17 242-00-29

Факс: +375 17 242-00-29

Электронная почта: rcip@rceth.by

Сайт: <http://www.rceth.by>

4.9. Передозировка

Симптомы

При однократных внутривенных введениях доз до 6 мг/кг в рамках клинических исследований не отмечалось токсичности, ограничивающей дозу.

Лечение

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

Стилейкин является биоаналогом (биоподобным лекарственным препаратом).

Механизм действия

Устекинумаб представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело IgG1κ, которое специфично связывается с общей единицей белка p40 интерлейкинов (ИЛ) ИЛ-12 и ИЛ-23 человека. Устекинумаб ингибирует биоактивность ИЛ-12 и ИЛ-23 человека, предотвращая связывание p40 с рецептором ИЛ-12Rβ1, экспрессируемым на поверхности иммунных клеток. Устекинумаб не связывается с ИЛ-12 или ИЛ-23, которые уже связаны с рецепторами ИЛ-12Rβ1 на поверхности клеток. Таким образом, маловероятно, что устекинумаб 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 псориазом определяются повышенные уровни ИЛ-12 и ИЛ-23 в коже и крови. Концентрация ИЛ-12/23p40 в сыворотке крови является фактом дифференциации пациентов с псориатическим артритом, что подтверждает участие ИЛ-12 и ИЛ-23 в патогенезе псориатических воспалительных

заболеваний. Полиморфизм генов, кодирующих ИЛ-23А, ИЛ-23R и ИЛ-12В, определяет предрасположенность к таким заболеваниям. Кроме того, высокий уровень экспрессии ИЛ-12 и ИЛ-23 обнаруживается в поражённой псориазом коже, а опосредованная ИЛ-12 индукция интерферона гамма коррелирует с активностью псориазического процесса. Чувствительные к ИЛ-23 Т-клетки были обнаружены в энтезах у мышей со смоделированным воспалительным артритом, где ИЛ-23 вызывал воспаление энтезов. Кроме того, имеются доклинические данные, свидетельствующие об участии ИЛ-23 и нисходящих путей в процессах эрозии и разрушения костной ткани посредством повышения экспрессии рецепторного активатора лиганда ядерного фактора κВ (RANKL), который активирует остеокласты.

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 ФНОα, что приводит к хроническому воспалению кишечника и повреждению эпителиальных клеток. Была обнаружена достоверная взаимосвязь между болезнью Крона и генетическим полиморфизмом генов ИЛ-23R и ИЛ-12В, 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, устекинумаб может влиять на клиническое течение псориаза, псориазического артрита, болезни Крона и язвенного колита посредством прерывания пути выработки цитокинов Th1 и Th17, которые играют центральную роль в патогенезе этих заболеваний.

У пациентов с псориазом и/или псориазическим артритом при терапии устекинумабом не отмечалось очевидного влияния на относительное количество популяций циркулирующих иммунных клеток, в том числе субпопуляции Т-клеток памяти и неактивированных Т-клеток, или уровни циркулирующих цитокинов.

В исследованиях, проведенных у пациентов с псориазом и псориазическим артритом, клинический ответ (улучшение оценок по PASI и ACR соответственно), по-видимому, был взаимосвязан с концентрацией устекинумаба в сыворотке. У пациентов с псориазом с лучшим клиническим ответом по шкале PASI средняя концентрация устекинумаба в сыворотке крови была выше, чем у пациентов с менее выраженным клиническим ответом. Доля пациентов, у которых на 28-ой неделе терапии был достигнут ответ PASI 75, увеличивалась по мере увеличения концентрации устекинумаба в сыворотке. Доля пациентов, у которых были достигнуты оценки ACR 20 и ACR 50, увеличивалась по мере увеличения концентрации устекинумаба в сыворотке крови.

У пациентов с болезнью Крона в результате терапии устекинумабом 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 устекинумаб 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 устекинумабом 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 недели.

Иммунизация

Во время долгосрочного клинического исследования III фазы (PHOENIX 2), у пациентов с псориазом, получавших устекинумаб в течение, по крайней мере, 3,5 лет, наблюдался иммунный ответ на полисахаридную пневмококковую и противостолбнячную вакцину, схожий с таковым в контрольной группе пациентов, получавших несистемную терапию псориаза. У примерно одинакового относительного числа (%) пациентов, получающих лечение устекинумабом, 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 параметра T_{max} устекинумаба после его однократного подкожного введения в дозе 45 мг или 90 мг у пациентов с псориазом были сравнимы с таковыми, отмечаемыми у здоровых добровольцев.

Абсолютная биодоступность устекинумаба после его однократного подкожного введения пациентам с псориазом составляет 57,2%.

Распределение

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

В ходе клинических исследований период полувыведения ($T_{1/2}$) устекинумаба у пациентов с болезнью Крона, псориазом и/или псориатическим артритом находился в диапазоне от 15 до 32 дней, а его медиана составила около 3-х недель.

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 (нелинейность)

Системная экспозиция устекинумаба (C_{max} и AUC) 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

Профили изменения концентрации устекинумаба в плазме крови с течением времени после однократного или многократного подкожного введения в целом были предсказуемы. Равновесная концентрации устекинумаба в плазме крови у пациентов с псориазом достигалась к 28-ой неделе после первого подкожного введения и на 0-ой и 4-ой неделях при последующих введениях каждые 12 недель. Медиана наименьших равновесных концентраций находилась в диапазоне от 0,21 мкг/мл до 0,26 мкг/мл (при введении в дозе 45 мг) и от 0,47 мкг/мл до 0,49 мкг/мл (при введении в дозе 90 мг).

Начиная с 8-ой недели после внутривенного введения рекомендованной иницирующей дозы у пациентов с болезнью Крона и с язвенным колитом 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.

Определение частоты подкожного введения

Полученные данные и результаты популяционного фармакокинетического анализа показали, что у пациентов с болезнью Крона и язвенным колитом с потерей ответа на терапию наблюдается снижение концентрации устекинумаба в крови с течением времени по сравнению с пациентами с сохраненным ответом на терапию. При лечении болезни Крона изменение кратности подкожного введения дозы 90 мг с 1-го раза в 12 недель до 1-го раза в 8 недель вызывало рост наименьших равновесных концентраций устекинумаба и сопровождалось повышением эффективности. При лечении язвенного колита симуляции на основании популяционной фармакокинетической модели показали, что при изменении кратности подкожного введения дозы 90 мг с 1-го раза в 12 недель до 1-го раза в 8 недель ожидается трехкратное увеличение наименьших равновесных концентраций устекинумаба. Кроме того, на основании данных клинических исследований у пациентов с язвенным колитом отмечается прямая зависимость между наименьшими равновесными концентрациями устекинумаба в плазме крови и клиническим ответом на терапию, клинической ремиссией и заживлением слизистой оболочки кишечника.

Влияние массы тела на фармакокинетику

У пациентов с псориазом или псориазическим артритом концентрация устекинумаба в плазме крови изменялась в зависимости от массы тела. При применении в любой из доз (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 с использованием данных, полученных у пациентов с псориазом, кажущийся клиренс (CL/F) и кажущийся объем распределения (V/F) составили 0,465 л/сут и 15,7 л соответственно, а $T_{1/2}$ у пациентов с псориазом составил около 3-х недель. Кажущийся клиренс устекинумаба не зависел от пола, возраста или расы. 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. Аналогичные результаты были получены и в результате подтверждающего популяционного фармакокинетического анализа, проводившегося по данным, полученным для пациентов с псориатическим артритом.

В ходе популяционного фармакокинетического анализа у пациентов с псориазом была проведена оценка влияния сопутствующих заболеваний (сахарный диабет, артериальная гипертензия и гиперлипидемия) на фармакокинетику устекинумаба. 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 у здоровых лиц или у пациентов с псориазом, псориатическим артритом, болезнью Крона или язвенным колитом не проводилось. В ходе популяционного фармакокинетического анализа было изучено влияние лекарственных препаратов, наиболее часто применяемых у пациентов с псориазом (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 нестероидными противовоспалительными лекарственными средствами и в случае предшествующей терапии ингибиторами ФНО α у пациентов с псориатическим артритом.

Фармакокинетика устекинумаба не изменялась при одновременном применении с метотрексатом, пероральными глюкокортикостероидами, 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).

Результаты сравнительного изучения фармакокинетики препарата Стилейкин и препарата Стелара.

Эквивалентность фармакокинетических параметров препарата Стилейкин и референтного препарата Стелара была показана в клиническом исследовании с участием 120 здоровых добровольцев. Были продемонстрированы сопоставимые значения параметров C_{max} и $AUC_{0-\infty}$: среднее значение C_{max} составило $4653,69 \pm 1419,22$ нг/мл для препарата Стилейкин и $4956,46 \pm 1686,88$ нг/мл для препарата Стелара ($p=0,290$), среднее значение $AUC_{0-\infty}$ - $4289,31 \pm 1202,85$ мкг*ч/мл и $4419,39 \pm 1588,49$ мкг*ч/мл, соответственно ($p=0,614$). Границы 90% ДИ для разности геометрических средних указанных параметров полностью находились внутри границ признания 80%–125%.

При межгрупповом сравнении дополнительных ФК-параметров двух препаратов (AUC_{0-t} , T_{max} , $T_{1/2}$, Vd , CL и Kel) также не было выявлено статистически значимых отличий между группами.

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста (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 пациентов неазиатского происхождения с псориазом, болезнью Крона или язвенным колитом. Употребление алкоголя или табака не влияло на фармакокинетику устекинумаба.

Дети

Фармакокинетика устекинумаба у детей в возрасте от 6 до 17 лет, с псориазом, получавших рекомендованную дозу, в целом была сравнима с фармакокинетику у взрослых пациентов с псориазом.

Наблюдаемые остаточные равновесные концентрации устекинумаба у детей с ювенильным псориатическим артритом находились в пределах значений, наблюдаемых у взрослых пациентов с псориатическим артритом после применения препарата устекинумаб.

Фармакокинетика устекинумаба у детей в возрасте до 18 лет с болезнью Крона или язвенным колитом не изучалась.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

гистидин (в том числе гистидина гидрохлорида моногидрат)

сахароза

полисорбат 80

хлороводородная кислота (для коррекции pH)

вода для инъекций

6.2. Несовместимость

В связи с отсутствием исследований совместимости, данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими жидкостями для инъекции.

6.3. Срок годности (срок хранения)

Шприц

3 года.

Временное хранение

В случае необходимости шприцы можно однократно хранить при комнатной температуре не выше 30 °С, в оригинальной упаковке, в защищенном от света месте не более 30 суток. После хранения шприцев при комнатной температуре не выше 30 °С запрещается их хранение в холодильнике (при температуре от 2 до 8 °С).

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в защищенном от света месте, в оригинальной упаковке, при температуре от 2 до 8 °С. Не замораживать. Не встряхивать.

Условия временного хранения лекарственного препарата в шприце см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 0,5 мл (45 мг/0,5 мл) или 1,0 мл (90 мг/1,0 мл) в шприцы из боросиликатного стекла (1-го типа) с резиновым уплотнителем и устройством защиты иглы.

1 предварительно наполненный шприц с препаратом помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки полимерной.

1 контурная ячейковая упаковка вместе с листком-вкладышем – в пачке из картона. Для контроля первого вскрытия клапаны пачки фиксируют самоклеящимися этикетками.

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

Нет особых требований к утилизации.

Инструкция по применению и обращению с препаратом

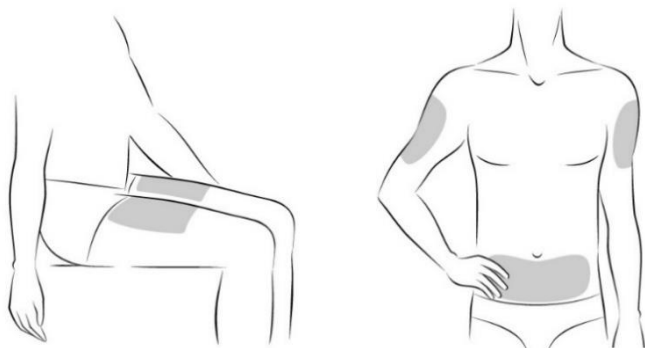
Препарат предназначен для подкожного введения.

Препарат не следует смешивать с другими жидкостями для инъекции. Если для введения дозы 90 мг используют 2 шприца по 45 мг препарата, следует сделать 2 последовательные инъекции. При этом вторая инъекция должна быть сделана сразу же после первой. Инъекции следует делать в разные области. Не встряхивайте препарат, длительное энергичное встряхивание может его повредить. Не используйте препарат, если его встряхивали.

Рекомендации по выполнению подкожных инъекций

Рекомендованными местами для инъекции являются верхняя часть бедра или область живота примерно 5 см ниже пупка. Также можно использовать область плеча (см. Рисунок 1). Следует избегать инъекций в область, пораженную псориазом.

Рисунок 1. Рекомендованные места для инъекции



Перед введением препарата внимательно осмотрите содержимое шприца. Раствор должен быть прозрачным или слегка опалесцирующим от бесцветного до светло-желтого цвета. При изменении цвета, помутнении или наличии твердых частиц раствор использовать нельзя.

Убедитесь, что шприц не поврежден. Тщательно вымойте руки и обработайте место инъекции спиртовой салфеткой для инъекций. Снимите защитный колпачок с иглы. Вы можете увидеть пузырек воздуха в шприце. Это допустимо, не пытайтесь удалить его. Вы также можете увидеть капельку жидкости на конце иглы. Это также допустимо.

Никогда не снимайте защитный колпачок, пока не определились с местом инъекции. Не допускайте контакта иглы с посторонними предметами.

Аккуратно зажмите кожу в области инъекции между большим и указательным пальцами, воткните иглу в кожу и медленно опустите поршень шприца до предела (Рисунок 2).

Рисунок 2. Проведение инъекции



После этого отпустите кожу и осторожно выньте иглу.

Приложите спиртовую салфетку для инъекций к месту инъекции и подержите несколько секунд. Не трите место инъекции. При необходимости заклейте пластырем.

Использованный шприц необходимо утилизировать в соответствии с местными требованиями по уничтожению такого рода отходов. Повторное использование шприца и иглы запрещено.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

АО «ГЕНЕРИУМ»

601125, Владимирская обл., район Петушинский, п. Вольгинский, ул. Заводская, стр. 273,
тел. +7 (49243) 72-5-20, 72-5-14

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

В Российской Федерации

Российская Федерация

АО «ГЕНЕРИУМ»

601125, Владимирская обл., район Петушинский, п. Вольгинский, ул. Заводская, стр. 273,
тел. +7 (49243) 72-5-20, 72-5-14

Адрес электронной почты: generium@generium.ru

В Республике Беларусь

Российская Федерация

АО «ГЕНЕРИУМ»

601125, Владимирская обл., район Петушинский, п. Вольгинский, ул. Заводская, стр. 273,
тел. 8-820-007-33338

Адрес электронной почты: generium@generium.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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