

## Состав и форма выпуска

Раствор для п/к введения от бесцветного до светло-желтого цвета, опалесцирующий; может содержать единичные прозрачные частицы белка.

*Активный компонент:* устекинумаб 90 мг.

*Вспомогательные вещества:* сахароза, L-гистидин (в т.ч. L-гистидина гидрохлорида моногидрат), полисорбат 80, вода д/и.

## Фармакологическое действие

Ингибитор интерлейкина, полностью человеческие моноклональные антитела класса IgG1k с молекулярным весом около 148 600 дальтон, продуцируемые рекомбинантной клеточной линией и проходящие многоступенчатую очистку, включая инактивацию и удаление вирусных частиц. Устекинумаб обладает высоким сродством и специфичностью к субъединице p40 интерлейкинов (ИЛ) человека ИЛ-12 и ИЛ-23. Блокирует биологическую активность ИЛ-12 и ИЛ-23, предотвращая их связывание с рецептором ИЛ-12R-β1, экспрессируемым на поверхности иммунных клеток. Устекинумаб не может связываться с ИЛ-12 и ИЛ-23, уже связанными с рецептором ИЛ-12R-β1. Поэтому не ожидается влияния на комплемент- или антитело-зависимую цитотоксичность клеток, несущих эти рецепторы.

ИЛ-12 и ИЛ-23 являются гетеродимерными цитокинами, которые секретируются активированными антиген-презентирующими клетками, в частности, макрофагами и дендритными клетками. ИЛ-12 и ИЛ-23 участвуют в иммунных реакциях, способствуя активации NK-клеток (естественные киллеры) и дифференциации и активации CD4<sup>+</sup>-T-клеток. Однако при заболеваниях, связанных с нарушением функций иммунной системы (таких как псориаз), может наблюдаться нарушение регуляции ИЛ-12 и ИЛ-23. Устекинумаб блокирует воздействие ИЛ-12 и ИЛ-23 на активацию иммунных клеток, в частности, вызываемую этими цитокинами внутриклеточную передачу сигнала и секрецию цитокинов. Таким образом, считается, что устекинумаб прерывает каскад реакций передачи сигнала и секреции цитокинов, которые играют ключевую роль в развитии псориаза.

Устекинумаб приводит к значительному ослаблению гистологических проявлений псориаза, включая гиперплазию и пролиферацию клеток эпидермиса. Эти данные согласуются с клинической эффективностью. Не оказывает существенного влияния на соотношение циркулирующих в крови иммунных клеток, включая клетки памяти и неактивированные T-клетки, а также на концентрацию цитокинов в крови.

Анализ мРНК, выделенной из биопсийных образцов кожных очагов псориаза исходно и через 2 недели лечения, показал, что применение устекинумаба приводило к снижению

экспрессии генов, кодирующих его молекулярные мишени - ИЛ-12 и ИЛ-23, а также генов, кодирующих воспалительные цитокины и хемокины - моноцитарный хемотаксический фактор (MCP)-1, ФНО $\alpha$ , интерферон гамма - индуцибельный белок (IP)-10 и ИЛ-8. Эти данные согласуются со значительным клиническим эффектом лечения.

Клинический эффект (улучшение по шкале оценки площади и тяжести псориаза PASI (индекс площади и тяжести псориаза), по-видимому, зависит от концентрации устекинумаба в плазме крови. У пациентов с лучшим результатом по шкале PASI среднее значение концентрации устекинумаба в плазме крови было выше, чем у больных с меньшим клиническим эффектом. В целом, доля пациентов, у которых улучшение по шкале PASI достигало 75%, увеличивалась по мере повышения концентрации устекинумаба в плазме крови. У пациентов с псориатическим артритом, достигших оценки ACR 20, наблюдается более высокая средняя концентрация устекинумаба в плазме крови по сравнению с пациентами, не ответившими на лечение. Число пациентов с псориатическим артритом, достигших улучшения по шкале ACR 20 и ACR 50, увеличивалось по мере повышения концентрации устекинумаба в плазме крови.

## Фармакокинетика

После однократного п/к введения в дозе 90 мг здоровым добровольцам среднее  $T_{max}$  в плазме крови составляло 8.5 сут. У больных псориазом эта величина при дозах препарата 45 мг или 90 мг была сопоставима с таковой у здоровых добровольцев. Абсолютная биодоступность устекинумаба после однократного п/к введения больным псориазом составила 57.2%.

Среднее значение  $V_d$  устекинумаба в терминальной фазе выведения после однократного в/в введения больным псориазом составляло 57-83 мл/кг.

Системная экспозиция устекинумаба ( $C_{max}$  и AUC) у пациентов с псориазом увеличивалась пропорционально введенным дозам после однократного в/в введения доз в диапазоне от 0.09 мг/кг до 4.5 мг/кг, а также после однократного п/к введения доз в диапазоне от 24 мг до 240 мг.

Изменение концентрации устекинумаба в плазме крови с течением времени после однократных или многократных повторных введений препарата было в основном предсказуемо.  $C_{ss}$  устекинумаба в плазме крови достигается к 28 неделе при предложенном режиме терапии (вторая инъекция 4 недели спустя после первого применения, затем каждые 12 недель). В среднем  $C_{ss}$  составляет 0.21-0.26 мкг/мл для дозы 45 мг и 0.47-0.49 мкг/мл для дозы 90 мг.

Кумуляции в сыворотке крови не наблюдалось при лечении в течение длительностью 12 недель.

Метаболический путь устекинумаба не известен.

Средняя величина системного клиренса устекинумаба после однократного в/в введения больным псориазом составляла 1.99 до 2.34 мл/сут/кг.

Средний  $T_{1/2}$  устекинумаба у больных псориазом составлял примерно 3 недели и в разных

исследованиях варьировал от 15 до 32 сут.

Концентрация в плазме крови зависит от массы тела пациента. При введении в одинаковых дозах (45 мг или 90 мг) у пациентов с массой тела более 100 кг средняя концентрация устекинумаба в плазме была меньше, чем у пациентов с массой тела менее 100 кг. Однако средняя минимальная концентрация устекинумаба в плазме крови пациентов с массой тела более 100 кг при дозе 90 мг, была сравнима с таковой в группе пациентов с массой тела менее 100 кг при дозе 45 мг.

Кажущийся клиренс и  $V_d$  составляли 0.465 л/сут и 15.7 л соответственно.  $T_{1/2}$  устекинумаба составлял примерно 3 недели. На кажущийся клиренс влияла масса тела пациентов, при этом у пациентов с большей массой тела его величина была больше. Средний кажущийся клиренс у пациентов с массой тела более 100 кг был примерно на 55% выше такового у пациентов с меньшей массой тела.  $V_d$  у пациентов с массой тела более 100 кг был примерно на 37% выше такового у пациентов с меньшей массой тела.

У пациентов с сахарным диабетом величина кажущегося клиренса была в среднем на 29% выше, чем у здоровых пациентов.

## Показания препарата Стелара

Лечение бляшечного псориаза средней или тяжелой степени при неэффективности или наличии противопоказаний, или непереносимости к другой системной терапии, включая циклоспорин, метотрексат или псорален с ультрафиолетовым облучением (PUVA).

Активный псориатический артрит - в качестве монотерапии или в комбинации с метотрексатом при недостаточном ответе на предыдущую терапию небиологическими болезнью-модифицирующими противоревматическими препаратами.

## Режим дозирования

Вводят п/к.

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

Для пациентов с массой тела более 100 кг рекомендуемая доза составляет 90 мг.

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

При недостаточно выраженном клиническом эффекте следует проводить коррекцию дозы по специальной схеме.

## Побочное действие

*Инфекции:* очень часто - инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит; часто - вирусные инфекции верхних дыхательных путей, воспаление подкожной жировой клетчатки. Случаи возникновения серьезной инфекции включали воспаление подкожной

жировой клетчатки, дивертикулит, остеомиелит, вирусные инфекции, гастроэнтерит, пневмонию и инфекции мочевыводящих путей.

*Со стороны нервной системы:* часто - головокружение, головная боль, депрессия.

*Со стороны дыхательной системы:* часто - боль в горле и гортани, заложенность носа.

*Со стороны пищеварительной системы:* часто - диарея.

*Со стороны кожи и подкожных тканей:* часто - зуд.

*Со стороны костно-мышечной системы:* часто - миалгия, боль в спине.

*Аллергические реакции:* <2% - сыпь и крапивница.

*Иммуногенность:* 5% - формирование антител к устекинумабу, которые обычно имели низкий титр.

*Общие реакции:* часто - усталость.

*Злокачественные новообразования:* в клинических плацебо-контролируемых исследованиях у больных с псориазом и псориатическим артритом частота развития злокачественных опухолей (не включая немеланомную форму рака кожи) в группах, получавших устекинумаб и плацебо, составляла соответственно 0.16 (1/615) и 0.35 (1/287) случая на 100 человек/год. Частота развития иных, чем меланома, форм рака кожи при применении устекинумаба и плацебо составляла соответственно 0.65 (4/615) и 0.70 (2/287) случая на 100 человек/год. Частота развития злокачественных опухолей у пациентов, получавших устекинумаб, была сравнима с частотой возникновения опухолей среди населения в целом. Наиболее часто, помимо немеланомного рака кожи, наблюдались злокачественные опухоли простаты, кишечника, молочной железы и меланома. Частота развития немеланомного рака кожи у пациентов, получавших устекинумаб, составляла 0.61 случаев на 100 человек/год (41/6770).

*Местные реакции:* часто - усталость; иногда - реакции в месте введения (боль, припухлость, зуд, уплотнение, кровотечение, кровоизлияния, раздражение).

## **Противопоказания к применению**

Тяжелые инфекционные заболевания в острой фазе, в т.ч. туберкулез; злокачественные новообразования; беременность, период лактации (грудного вскармливания); детский и подростковый возраст до 18 лет; повышенная чувствительность к устекинумабу.

## **Применение при беременности и кормлении грудью**

Противопоказано применение при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

## **Особые указания**

С осторожностью следует применять у пациентов с хроническими или рецидивирующими

паразитарными и инфекционными заболеваниями вирусной, грибковой или бактериальной природы; злокачественными опухолями в анамнезе; у пациентов пожилого возраста.

Не следует применять у пациентов с клинически значимыми, активными инфекциями. С осторожностью следует применять препарат у пациентов с хроническими инфекциями или наличием рецидивирующих инфекций в анамнезе. Устекинумаб является селективным иммунодепрессантом и может повышать риск развития инфекций и реактивации инфекций, находящихся в латентной фазе.

Перед началом применения следует провести тестирование пациента на наличие туберкулеза. При наличии латентного или активного туберкулеза (в т.ч. в анамнезе) следует начать его лечение до начала применения устекинумаба. Также следует начать лечение туберкулеза у пациентов, у которых достаточный эффект от предыдущего лечения не подтвержден. В период лечения устекинумабом и после этого следует тщательно наблюдать за пациентами для выявления признаков и симптомов активного туберкулеза.

При развитии анафилактических и других серьезных аллергических реакций применение устекинумаба следует немедленно прекратить и назначить соответствующее лечение.

Устекинумаб является селективным иммунодепрессантом. Иммунодепрессанты могут повышать риск развития злокачественных опухолей. У некоторых больных, получавших устекинумаб в клинических исследованиях, наблюдалось возникновение злокачественных новообразований (кожных и нежных форм). Применение устекинумаба не было изучено у пациентов со злокачественными опухолями в анамнезе. Следует проявлять осторожность при применении устекинумаба у пациентов со злокачественными опухолями в анамнезе, а также при решении вопроса о продолжении лечения устекинумабом пациентов с диагностированными злокачественными новообразованиями.

У всех пациентов в возрасте старше 60 лет, а также у пациентов, ранее получавших длительную терапию иммунодепрессантами или УФ-излучением, необходимо проводить обследование на наличие немеланомного рака кожи.

В период лечения не рекомендуется применять вакцины, содержащие ослабленные возбудители инфекционных (вирусных или бактериальных) заболеваний, а также в период 15 недель до вакцинации (после приема последней дозы устекинумаба) и 2 недели после вакцинации. Вместе с устекинумабом можно применять вакцины, содержащие инактивированные микроорганизмы.

Безопасность и эффективность применения устекинумаба в комбинации с иммунодепрессивными препаратами и фототерапией не изучалась. Следует проявлять осторожность при рассмотрении возможности одновременного применения других иммунодепрессантов и устекинумаба, а также при переходе с терапии другим противопсориазным биологическим препаратом на терапию устекинумабом.

## **Условия хранения препарата Стелара**

В защищенном от света месте, при температуре 2–8 °С, в оригинальной упаковке. (не замораживать)

Хранить в недоступном для детей месте.

## **Срок годности**

3 года.

## **Категория отпуска**

По рецепту.