УТВЕРЖДЕНА
Приказом председателя
Комитета фармации
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от «10» октября 2017 г.
№ N010989; N010990

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

Стелара®

Торговое название
Стелара®

Международное непатентованное название
Устекинумаб

Лекарственная форма
Раствор для инъекций 45 мг/0.5 мл и 90 мг/1 мл в предварительно заполненных шприцах

Состав
Один шприц содержит

активное вещество - устекинумаб 45 мг или 90 мг,
вспомогательные вещества: сахароза, L-гистидин (в том числе L-гистидина монохлорида моногидрат), полисорбат 80, вода для инъекций.

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

Фармакотерапевтическая группа
Иммунодепрессанты. Ингибиторы интерлейкина. Устекинумаб.
Код АТХ L04AC05

Фармакологические свойства
Фармакокинетика
Всасывание. Медианное время до достижения максимальной сывороточной концентрации устекинумаба (t_{max}) составило 8,5 дней после однократного подкожного введения дозы 90 мг здоровым добровольцам. Медианные значения

t_{max} для устекинумаба после однократного подкожного введения в дозе 45 мг или 90 мг пациентам с псориазом были сопоставимы со значениями, полученными для здоровых добровольцев. Абсолютная биодоступность устекинумаба после однократного подкожного введения составила 57.2% у пациентов с псориазом.

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

Метаболизм

Метаболический путь устекинумаба не известен.

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

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

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

У пациентов с болезнью Крона, получавших устекинумаб внутривенно в дозе ~6 мг/кг, начиная с 8 недели, подкожное поддерживающее введение устекинумаба в дозировке 90 мг осуществлялось каждые 8 или 12 недель. Равновесная концентрация устекинумаба была достигнута к началу второй поддерживающей дозы. Медианное значение минимальной равновесной концентрации колебалось от 1.97 мкг/мл до 2.24 мкг/мл и от 0.61 мкг/мл к 0.76 мкг/мл для 90 мг устекинумаба, вводимых каждые 8 и 12 недель соответственно. Минимальные показатели равновесной концентрации устекинумаба (90мг), вводимого каждые 8

недель, были связаны с более высокой частотой клинической ремиссии в сравнении с данным показателем при введении 90мг устекинумаба каждые 12 недель.

Влияние массы тела на фармакокинетику (ФК) препарата. В популяционном фармакокинетическом анализе масса тела пациента с псориазом была признана наиболее существенной ковариантой, влияющей на клиренс устекинумаба.

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

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

У пациентов с болезнью Крона, вариабельность CL устекинумаба была под влиянием следующих параметров: массы тела, уровень сывороточного белка, С-реактивный белок (СРБ), факт "неудачи" препарата группы анти- ФНО, пол, раса (азиат или неазиат), наличие/отсутствие антител к устекинумабу, при этом масса тела была главным ковариантом, влияющим на объем распределения устекинумаба.

Сопутствующее использование иммуномодуляторов не оказывало значительное влияние на распределение устекинумаба.

При оценке всего диапазона значений ковариант или категорий данных в рамках вариабельности, наблюдавшейся со стороны ФК устекинумаба, воздействие этих статистически значимых ковариант на соответствующие параметры ФК было в пределах ± 20%.

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

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

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

Фармакодинамика

Устекинумаб представляет собой полностью человеческие моноклональные антитела IgG1κ, которые с высокой аффинностью и специфичностью связываются с белковыми субъединицами p40 человеческих цитокинов ИЛ-12 (интерлейкина-12) и ИЛ-23. Устекинумаб ингибирует биологическую активность человеческих ИЛ-12 и ИЛ-23, препятствуя связыванию этих цитокинов с их ИЛ-12Rβ1-рецепторным белком, экспрессируемым на поверхности иммунных клеток. Устекинумаб не может связываться с ИЛ-12 или ИЛ-23, которые уже связаны с рецепторами ИЛ-12Rβ1 на поверхности клеток. Таким образом, устекинумаб не склонен усиливать комплементарную или антителозависимую цитотоксичность в клетках, несущих рецепторы. ИЛ-12 и ИЛ-23 являются гетеродимерными цитокинами, которые секретируются клетками, содержащими активированный антиген, например, макрофагами и дендритными─клетками. ИЛ-12 и ИЛ-23 включаются в иммунную функцию, участвуя в активации натуральных киллеров (NK-клетки) и дифференциации/активации CD4+ Т-клеток по фенотипу Т-хелперов 1 (Th1), а ИЛ-23 индуцирует активность Т-хелпера типа 17 (Th17). Тем не менее, аномальная регуляция ИЛ-12 и ИЛ-13 была связана с иммуно-обусловленными заболеваниями, такими как псориаз, псориатический артрит и болезнь Крона. Устекинумаб оказывает клиническое воздействие на псориаз, псориатический артрит и болезнь Крона, посредством связывания субъединицы p40 интерлейкинов ИЛ-12 и ИЛ-13 и нарушения выработки цитокинов Th1 и Th17, которые являются ключевыми звеньями патологии данных заболеваний.

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

Показания к применению

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

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

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

- с неадекватным ответом, отсутствием эффективности или непереносимостью стандартной терапии и/или ингибиторов фактора некроза опухоли (ФНО-α);
- с наличием противопоказаний к препаратам стандартной терапии или препаратам из группы ингибиторов фактора некроза опухоли (ФНО-α)

Способ применения и дозы

Препарат Стелара® необходимо использовать под наблюдением врача, имеющего опыт в диагностике и лечении состояний, при которых показан препарат Стелара®. Препарат Стелара® 45 мг и 90 мг предназначен для подкожного введения.

Бляшечный псориаз

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

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

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

У пациентов с массой тела более 100 кг дозировка 45 мг также эффективна, однако наилучший результат достигается при введении 90 мг.

Псориатический артрит

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

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

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

Пожилые пациенты (> 65 лет)

Для пожилых пациентов не требуется корректировка дозы.

Нарушения функции почек и печени

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

Пациенты педиатрического возраста

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

Болезнь Крона

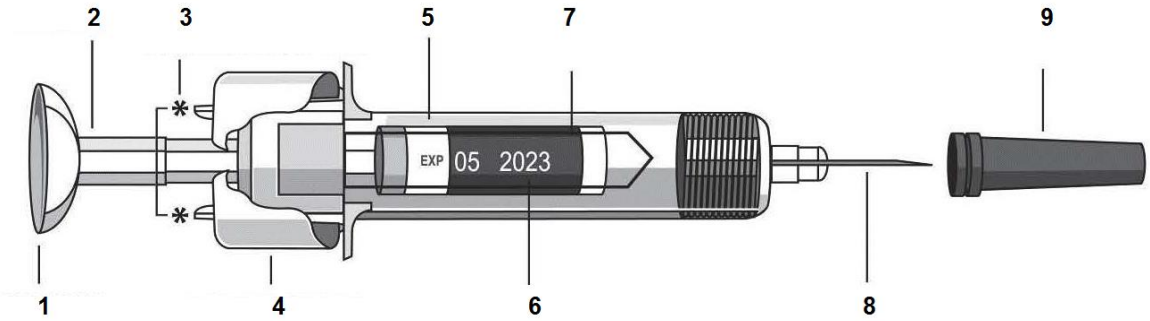
Согласно схеме лечения, инициирующая доза препарата Стелара® 130 мг вводится внутривенно. Способ применения и режим дозирования раствора для внутривенного введения препарата Стелара® 130 мг смотрите в инструкции по медицинскому применению Стелара® 130 мг.

Инициирующую дозу подкожного введения 90 мг препарата Стелара® вводят на 8-ой неделе после внутривенного введения препарата Стелара® 130 мг, затем через каждые 12 недель.
Пациенты, которые не показали адекватный ответ на 8 неделе после первой подкожной дозы, могут получить вторую подкожную дозу.
Пациенты, которые теряют ответ на лечение при дозировании каждые 12 недель, могут воспользоваться увеличением частоты дозирования - каждые 8 недель.
На основе клинической оценке пациенты могут впоследствии выбрать режим дозирования каждые 8 недель или каждые 12 недель.
Следует рассмотреть возможность отмены лечения у пациентов, с неудовлетворительным ответом на терапию после 16 недели или после 16 недель после переключения на 8-еженедельную дозу.
Иммуномодуляторы и/или кортикостероиды могут быть продолжены в течение лечения препаратом Стелара®. У пациентов, которые ответили на терапию препаратом Стелара®, кортикостероиды, могут быть уменьшены или прекращены в соответствии со стандартом лечения.
Если терапия прервана, возобновление терапии с подкожным дозированием каждые 8 недель безопасно и эффективно.
Пожилые пациенты (> 65 лет)
Для пожилых пациентов не требуется корректировка дозы.
Нарушения функции почек и печени
Действие препарата Стелара® не изучалось среди данной группы пациентов. Отсутствуют рекомендации по дозе.
Пациенты педиатрического возраста
Безопасность и эффективность препарата Стелара® у детей с болезнью Крона младше 18 лет не установлена. Данные не доступны
Способ применения
Препарат Стелара® 45 мг и 90 мг предназначен для применения в виде подкожных инъекций. Если возможно, при выборе места для инъекции необходимо избегать участков кожи, пораженных псориазом.
После освоения метода подкожных инъекций, пациенты или опекуны могут самостоятельно делать инъекции препарата, если врач сочтёт это возможным. Однако врач должен вести за пациентами соответствующее наблюдение. Пациенты или люди, обеспечивающие за ним уход, должны быть проинструктированы относительно введения всего объема препарата в соответствии с указаниями, представленными в инструкции по медицинскому применению, где содержится исчерпывающая информация по применению препарата. Следует обратиться к разделу «Особые указания» относительно дополнительных сведений по препарату и особых предостережений по его применению.
Указания по введению препарата

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

- Препарат Стелара® не следует смешивать с другими растворами для инъекции
- Не встряхивайте препарат. Длительное энергичное встряхивание может повредить препарат. Не используйте препарат, если его встряхивали.

Рис. 1 Шприц с препаратом Стелара®



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

Подготовка к использованию предварительно заполненного шприца.

- Достаньте препарат из холодильника. Выньте шприц с препаратом из картонной пачки и оставьте на 30 минут при комнатной температуре. Не снимайте защитный колпачок иглы, до тех пор, пока температура препарата не будет достигнута комнатной.
- Держите предварительно заполненный шприц за корпус шприца закрытой иглой вверх.
- Не держите шприц за наконечник поршня, поршень, защитные «крылья» иглы или защитный колпачок иглы.
- Не оттягивайте назад поршень в течение всей процедуры.
- Не снимайте защитный колпачок иглы с предварительно заполненного шприца до момента введения препарата.
- Не прикасайтесь к клипсам активации предохранителя иглы (отмеченные * на рис. 1) для предотвращения преждевременного закрытия иглы предохранителем.

Проверьте шприц, чтобы убедиться, что:

- дозировка препарата правильна

- Если ваша доза составляет 45 мг, то используют дозу 45 мг препарата Стелара®.

- Если ваша доза составляет 90 мг, то используют 2 шприца по 45 мг препарата и следует сделать 2 последовательные инъекции. При этом вторая инъекция должна быть сделана сразу же после первой. Инъекции следует делать в разные области.

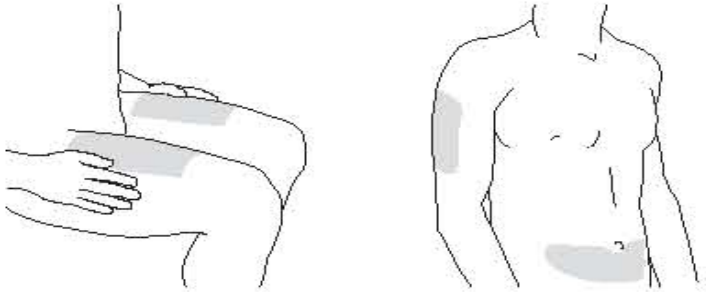
- Вы используете препарат Стелара®
- не истек срок годности
- предварительно заполненный шприц не поврежден
- раствор прозрачный или слегка опалесцирующий
- раствор не приобрел цвет или стал мутным и не содержит посторонние частицы
- раствор не заморожен

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

Выбор и подготовка места для инъекции

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

Рис. 2 Рекомендованные места для инъекции



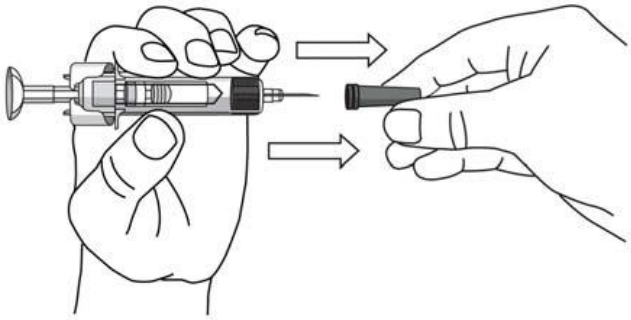
Тщательно вымойте Ваши руки теплой водой с мылом. Протрите место для инъекции спиртовой салфеткой. До выполнения инъекции не дотрагивайтесь до этой области.

Снятие защитного колпачка иглы

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

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

Рис. 3 Снятие защитного колпачка иглы



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

Введение препарата

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

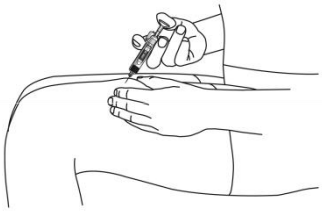


Рис. 4

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

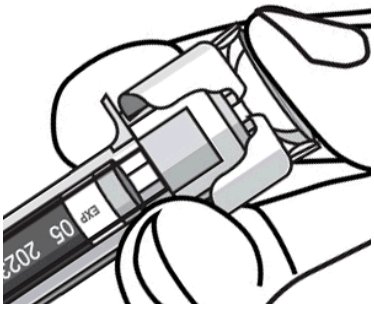


Рис. 5

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

(см. рис. 6)

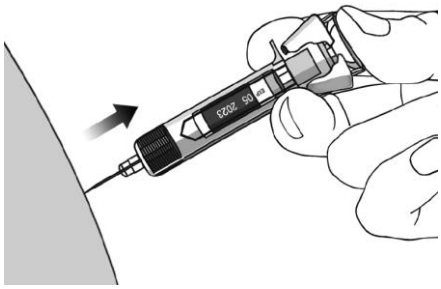


Рис. 6

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

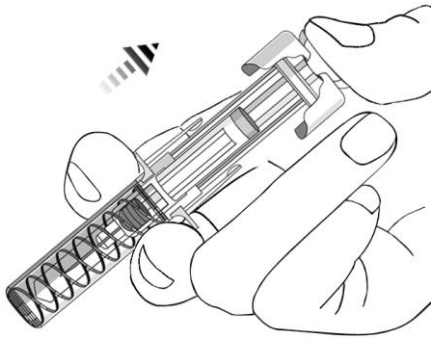


Рис. 7

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

Использованный шприц поместите в контейнер для острых предметов. Для Вашей безопасности и здоровья и для безопасности окружающих, иглы и пустые шприцы не должны использоваться повторно. Утилизируйте контейнер для острых предметов в соответствии с местными требованиями по уничтожению такого рода отходов.

Побочные действия

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

Наиболее серьезным побочным действием препарата были реакции гиперчувствительности, включая анафилаксию. Общий профиль безопасности был одинаков для пациентов с псориазом, псориатическим артритом и болезнью Крона.

Табличный перечень побочных реакций

Данные по безопасности, описанные ниже, отражают применение препарата Стелара® в 12 исследованиях (фаза 2 и 3) у 5884 пациентов (в т.ч. у 4135 пациентов с псориазом и/или псориатическим артритом и у 1749 пациентов с болезнью Крона). Данные включают применение Стелара ® в контролируемом и неконтролируемом периодах клинических исследований по меньшей мере в течение 6 мес. или 1 года (4105 и 2846 пациентов с псориазом, псориатическим артритом или болезнью Крона, соответственно) и применение Стелара® в течение, по меньше мере, 4 и 5 лет (1482 и 838 пациентов с псориазом, соответственно).

Ниже приведен список побочных реакций, выявленных во время клинических исследований взрослых с псориазом, псориатическим артритом и болезнью Крона, а также побочных реакций, полученные в постмаркетинговый период

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

Часто(≥1/100, <1/10)

- инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит, головокружение, головная боль, боль в горле/глотке, боль в спине, миалгия, артралгия, усталость, тошнота, диарея, рвота, эритема в месте инъекции, боль в месте инъекции, зуд.

Нечасто (≥1/1000, <1/100)

- инфекционное воспаление соединительных тканей, одонтогенная инфекция, Herpes zoster, вирусные инфекции верхних дыхательных путей, вульвовагинальные грибковые инфекции, реакции гиперчувствительности (включая сыпь, крапивницу), депрессия, паралич лицевого нерва, заложенность носа, пустулезный псориаз, шелушение кожи, акне, реакции в месте инъекции (включая отек, зуд, уплотнение, кровотечение, гематому), астения

Редко (≥1/10,000 и <1/1000)

- серьезные реакции гиперчувствительности (включая анафилаксию и ангионевротический отек), эксфолиативный дерматит

Инфекции

В плацебо-контролируемых исследованиях у пациентов с псориазом, псориатическим артритом и болезнью Крона частота инфекции и серьезной инфекции при применении препарата Стелара® и плацебо была одинакова (частота инфекции - соответственно 1.38 и 1.35 случая на пациенто/лет лечения, частота серьезных инфекций - соответственно 0.03 (27/829) и 0.03 (11/385) случая на пациенто/лет лечения).

В контролируемых и неконтролируемых периодах клинических исследований препарата при псориазе, псориатическом артрите и болезни Крона, в которых участвовали 5884 пациентов (10953 пациенто-лет), медиана

наблюдения составила 0.99 год; 3.2 года при исследовании псориаза, 1 год при исследовании псориатического артрита и 0.6 года при исследований болезни Крона. Частота инфекций составила 0.91 случай на пациенто-год лечения, а частота серьезных инфекций составила 0.02 случай на пациенто-год лечения (178 случаев серьезных инфекции на 10953 пациенто-лет) у пациентов, лечившихся препаратом Стелара®. К зарегистрированным серьезным инфекциям относятся: анальный абсцесс, целлюлит, пневмония, дивертикулит, гастроэнтерит и вирусные инфекции.

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

Злокачественные опухоли

В клинических плацебо-контролируемых исследованиях у пациентов с псориазом, псориатическим артритом и болезнью Крона частота развития злокачественных опухолей (не включая немеланомную форму рака кожи) у пациентов, получавших устекинумаб и плацебо, составляла соответственно 0.12 (1/829) и 0.26 (1/385) случая на 100 пациенто/лет. Частота развития иных, чем меланома, форм рака, при применении препарата Стелара® и плацебо составляла соответственно 0.48 (4/829) и 0.52 (2/385) случая на 100 пациенто/лет.

В контролируемых и неконтролируемых периодах клинических исследований препарата при псориазе, псориатическом артрите и болезни Крона, в которых участвовали 5884 пациентов (10935 пациенто-лет), медиана наблюдения составила 1.0 год; 3.2 года при исследовании псориаза, 1 год при исследовании псориатического артрита и 0.6 года при исследований болезни Крона. Злокачественные опухоли (не включая немеланомную форму рака кожи) были зарегистрированы у 58 пациентов на 10935 пациенто-год лечения (0.53 случай на 100 пациенто-лет) у пациентов, лечившихся препаратом Стелара®.

Частота развития злокачественных опухолей у пациентов, получавших Стелара®, была такой же, как среди населения в целом (стандартизированное отношение частоты = 0.87; 95% ДИ: 0.66, 1.14 с учетом возраста, пола и расы).

Наиболее часто, помимо немеланомного рака кожи, наблюдались злокачественные опухоли простаты, молочных желез, колоректальный рак и меланома. Частота развития немеланомного рака кожи у пациентов, получавших препарат Стелара®, составляла 0.49 случаев на 100 пациенто/лет (53/10919). Отношение пациентов с базальными раковыми клетками кожи к сквамозным клеткам (4:1) сопоставимо с отношением, ожидаемым в основной популяции в целом.

Реакции гиперчувствительности

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

Иммуногенность

В клинических исследованиях у пациентов с псориазом и псориатическим артритом у менее 8% пациентов, получавших препарат Стелара®, формировались антитела к устекинумабу. В клинических исследованиях у пациентов с болезнью Крона у менее 3% пациентов, получавших препарат Стелара®, формировались антитела к устекинумабу. Явной корреляции между формированием антител и наличием реакций в месте инъекции не обнаружено.
Большинство пациентов, имевших антитела к устекинумабу, обладали также и нейтрализующими их антителами. При наличии антител к устекинумабу пациенты чаще имели более низкую эффективность препарата, хотя наличие антител не исключает достижения клинического эффекта.
Побочные действия у детей
Безопасность препарата Стелара® изучена у 110 пациентов в возрасте от 12 до 17 лет при длительности терапии до 60 недель. Нежелательные реакции, наблюдаемые у детей, сходны с таковыми у взрослых.

Противопоказания
- гиперчувствительность к активному веществу или любому из вспомогательных веществ
- клинически значимые, активные инфекции, например, активный туберкулез

Лекарственные взаимодействия
Живые вакцины не следует использовать параллельно с препаратом Стелара®.
Исследования лекарственного взаимодействия на людях не проводились.
В популяционном фармакокинетическом анализе III фазы исследовано влияние одновременного применения лекарственных средств у пациентов с псориазом (в том числе парацетамола, ибупрофена, ацетилсалициловой кислоты, метформина, аторвастатина, левотироксина) на фармакокинетику устекинумаба. Не получено данных относительно взаимодействия с этими лекарственными средствами при одновременном применении с препаратом Стелара®. Эти исследования проводили не менее чем у 100 пациентов (5% исследованной популяции), одновременно получавших сочетанную терапию этими лекарственными средствами в течение почти всего периода исследования (90%). На фармакокинетику препарата не повлияло сопутствующее применение метотрексата, НПВП, 6-меркаптопурина, азатиоприна и оральных кортикостероидов, а также предварительное воздействие анти-ФНО-альфа агентов у пациентов с псориатическим артритом или болезнью Крона.
Результаты исследования *in vitro* не свидетельствуют о необходимости в корректировке дозы для пациентов, получающих сопутствующие субстраты системы CYP450.
Безопасность и эффективность препарата Стелара® в сочетании с другими иммуносупрессантами, включая биологические препараты и фототерапию для лечения псориаза, не оценивались.

При проведении исследований псориатического артрита было установлено, что совместное применение метотрексата не влияет на эффективность и безопасность препарата Стелара®. При проведении исследований болезни Крона
Было установлено, что совместное применение иммунодепрессантов или кортикостероидов не влияет на эффективность и безопасность препарата Стелара®.

Особые указания

Инфекции

Устекинумаб может повышать риск инфицирования и реактивирования латентных инфекций. В клинических исследованиях у пациентов, получавших препарат Стелара®, встречались серьезные бактериальные, грибковые и вирусные инфекции.
Следует проявлять осторожность при назначении препарата Стелара® пациентам с хроническими или рецидивирующими инфекциями в анамнезе.
Перед началом лечения пациенты должны пройти обследование на наличие туберкулеза. Препарат Стелара® не должен назначаться пациентам с активной стадией туберкулеза. Лечение латентной туберкулезной инфекции должно проводиться до применения препарата Стелара®. Также должно рассматриваться назначение противотуберкулезной терапии перед началом лечения препаратом Стелара® для пациентов с латентным или активным туберкулезом в анамнезе, у которых отсутствует подтверждение о проведении соответствующего курса лечения. Пациенты, получающие препарат Стелара®, должны находиться под пристальным контролем для выявления признаков и симптомов активного туберкулеза в ходе лечения и после лечения.
Пациенты должны быть предупреждены о необходимости обращаться за медицинской помощью при появлении признаков или симптомов, наводящих на мысль о развитии инфекции. Если у пациента развилась серьезная инфекция, его следует взять под пристальный контроль, а применение препарата Стелара® приостановить до устранения инфекции.

Злокачественные новообразования

Препарат Стелара® является селективным иммунодепрессантом. Иммунодепрессанты могут повышать риск развития злокачественных опухолей. У некоторых пациентов, получавших устекинумаб в клинических исследованиях, наблюдалось возникновение злокачественных новообразований кожных и не кожных форм. Применение устекинумаба не было изучено у пациентов со злокачественными опухолями в анамнезе.
Следует проявлять осторожность при применении препарата у пациентов, имеющих злокачественные опухоли в анамнезе, или при рассмотрении вопроса о продолжении лечения после развития такой опухоли.

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

Реакции гиперчувствительности

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

При возникновении анафилактических реакции, ангионевротического отека и других серьезных реакций гиперчувствительности применение препарата Стелара® следует немедленно прекратить и провести соответствующую терапию.

Чувствительность к латексу

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

Вакцинация

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

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

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

Сопутствующая иммуносупрессивная терапия

Безопасность и эффективность препарата Стелара® в сочетании с другими иммуносупрессантами, включая биологические препараты или фототерапию, не изучалась в исследованиях у пациентов с псориазом. В ходе исследований у пациентов с псориатическим артритом, совместное применение с метотрексатом не влияло на безопасность и эффективность препарата Стелара®.

В ходе исследований у пациентов с болезнью Крона, совместное применение с иммунодепрессантами или кортикостероидами не влияло на безопасность и эффективность препарата Стелара®.

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

Иммунотерапия

Безопасность и эффективность применения препарата Стелара® у пациентов, прошедших иммунотерапию аллергических заболеваний, не установлена. Следует соблюдать осторожность у пациентов, получающих в настоящее время или прошедших иммунотерапию аллергических заболеваний.

Серьезные кожные заболевания

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

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

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты (≥ 65 лет)

Отличий в эффективности или безопасности среди пациентов в возрасте 65 лет и старше, в сравнении с пациентами более молодого возраста, не наблюдалось. Однако количество пациентов в возрасте от 65 лет недостаточно для установления наличия существенной разницы реакции на лечение пациентов пожилого возраста и более молодых пациентов. Из-за более частого возникновения инфекции среди пожилых людей в целом, лечение этой группы пациентов требует особого внимания.

Особые меры предосторожности при применении и ином обращении

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

Препарат Стелара® не содержит консервантов, поэтому любое неиспользованное лекарственное средство, оставшееся в шприце, не следует использовать в

дальнейшем. Стелара® поставляется в стерильном одноразовом шприце и никогда не должен использоваться повторно.

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

Беременность и период лактации

Женщины репродуктивного возраста

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

Беременность

Адекватных данных о применении устекинумаба у беременных женщин нет.

Исследования на животных не свидетельствуют о существовании прямого или косвенного вредного воздействия на беременность, плод, эмбриональное развитие, роды или постнатальное развитие. В качестве предупредительной меры рекомендуется избегать применения Стелары® в период беременности.

Период лактации

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

Фертильность

Влияние устекинумаба на фертильность человека не изучалось.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

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

Передозировка

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

Форма выпуска и упаковка

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

Условия хранения
Хранить в оригинальной упаковке, в защищенном от света месте при температуре от 2 °С до 8 °С. Не замораживать! Не встряхивать!
Хранить в недоступном для детей месте.

Срок хранения
2 года
Не использовать по истечении срока годности препарата.

Условия отпуска из аптек
По рецепту

Производитель/Упаковщик
Силаг АГ, Швейцария, Хохштрассе 201, Шаффхаузен.

Владелец регистрационного удостоверения
ООО “Джонсон & Джонсон”, Россия.

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии (предложения) от потребителей по качеству лекарственных средств и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства:

филиал ООО “Джонсон & Джонсон” в Республике Казахстан
050040, г. Алматы, ул. Тимирязева, 42, павильон № 23 «А»
Тел.: +7 (727) 356 88 11
e-mail: DrugSafetyKZ@its.jnj.com