

**ИНСТРУКЦИЯ**  
**ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**  
**Стелара®**

**Регистрационный номер** – ЛП-001104

**Торговое название** – Стелара®

**Международное непатентованное название** – устекинумаб

**Лекарственная форма** – раствор для подкожного введения

**Состав**

*Активный компонент:* один заполненный шприц содержит 45 мг (45 мг/0,5 мл) или 90 мг (90 мг/1,0 мл) устекинумаба.

*Вспомогательные вещества:*

Для дозировки 45 мг/0,5 мл: сахараза - 38 мг, L-гистидин (в том числе L-гистидина гидрохлорида моногидрат) - 0,5 мг, полисорбат 80 - 0,02 мг, вода для инъекций - до 0,5 мл.

Для дозировки 90 мг/1,0 мл: сахараза - 76 мг, L-гистидин (в том числе L-гистидина гидрохлорида моногидрат) - 1,0 мг, полисорбат 80 - 0,04 мг, вода для инъекций - до 1,0 мл.

**Описание**

Прозрачный или слегка опалесцирующий раствор от бесцветного до светло-желтого цвета. Раствор может содержать единичные прозрачные частицы белка.

**Фармакотерапевтическая группа** – псориаза средство лечения.

**Код АТХ:** L04AC05

**Фармакологические свойства**

**Фармакодинамика**

*Механизм действия*

Устекинумаб представляет собой полностью человеческие моноклональные антитела класса IgG1k с молекулярным весом около 148600 дальтон, продуцируемые рекомбинантной клеточной линией и проходящие многоступенчатую очистку, включая инактивацию и удаление вирусных частиц. Устекинумаб обладает высокой

специфичностью к субъединице p40 интерлейкинов (ИЛ) человека ИЛ-12 и ИЛ-23. Препарат блокирует биологическую активность ИЛ-12 и ИЛ-23, предотвращая связывание p40 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 препарат вряд ли будет воздействовать на комплемент- или антитело-зависимую цитотоксичность клеток, экспрессирующих рецепторы к ИЛ-12 и/или ИЛ-23.

ИЛ-12 и ИЛ-23 являются гетеродимерными цитокинами, которые секретируются активированными антиген-презентирующими клетками, в частности, макрофагами и дендритными клетками. ИЛ-12 активирует НК-клетки, стимулирует дифференциацию CD<sup>4+</sup> Т-клеток до Т-хелперов 1 (Th1), а также усиливает выработку интерферона гамма (ИФНγ). ИЛ-23 стимулирует образование Т-хелперов 17 (Th17) и увеличивает секрецию ИЛ-17А, ИЛ-21 и ИЛ-22. Уровни ИЛ-12 и ИЛ-23 повышены в крови и коже у пациентов с псориазом. Концентрация ИЛ12/23p40 в сыворотке крови является фактом дифференциации пациентов с псориатическим артритом, что подтверждает участие ИЛ-12 и ИЛ-23 в патогенезе псориатических заболеваний. Полиморфизм генов, кодирующих ИЛ-23А, ИЛ-23R и ИЛ-12В, определяет предрасположенность к таким заболеваниям. Кроме того, гены ИЛ-12 и ИЛ-23 имеют повышенную экспрессию в пораженной псориазом коже, и обусловленная ИЛ-12 выработка ИФНγ прямо пропорциональна выраженности псориатического заболевания. Чувствительные к ИЛ-23 Т-клетки обнаруживались в энтезисах на мышечных моделях воспалительного артрита, в которых ИЛ-23 вызывал энтезиальное воспаление.

Препарат Стелара® проявляет клиническую эффективность при псориазе и псориатическом артрите, посредством связывания субъединицы p40 ИЛ-12 и ИЛ-23 и нарушения выработки цитокинов Th1 и Th17, которые являются ключевыми звеньями патогенеза данных заболеваний.

#### *Фармакодинамика*

Применение препарата Стелара® приводит к значительному ослаблению гистологических проявлений псориаза, включая гиперплазию и пролиферацию клеток эпидермиса. Эти данные согласуются с клинической эффективностью.

У пациентов с псориазом и/или псориатическим артритом устекинумаб не оказывает существенного влияния на соотношение циркулирующих в крови иммунных клеток, включая клетки памяти и неактивированные Т-клетки, а также на концентрацию цитокинов в крови. Концентрация системных маркеров воспаления у пациентов,

принимающих устекинумаб, находится в пределах нормы, а показатели 4 маркеров (MDC, VEGF, MCSF-1 и YKL-40) незначительно отличаются у пациентов, принимающих препарат Стелара<sup>®</sup>, по сравнению с группой плацебо.

Анализ мРНК, выделенной из биопсийных образцов кожных очагов псориаза исходно и через 2 недели лечения, показал, что применение препарата Стелара<sup>®</sup> 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, фактор некроза опухоли (TNF)-альфа, интерферон-гамма – индуцибельный белок (IP)-10 и ИЛ-8. Эти данные согласуются со значительным клиническим эффектом лечения у пациентов с псориазом.

Клинический эффект лечения псориаза и псориатического артрита, по-видимому, зависит от концентрации устекинумаба в плазме крови. У пациентов с псориазом с лучшим результатом по шкале оценки площади и тяжести псориаза PASI среднее значение концентрации устекинумаба в плазме крови было выше, чем у больных с меньшим клиническим эффектом. В целом, доля больных, 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.

### Иммунизация

В долгосрочном клиническом исследовании 3 фазы у пациентов, получавших препарат Стелара<sup>®</sup> по крайней мере 3,5 года развивался иммунный ответ, схожий с таковым у контрольной группы пациентов, больных псориазом, но не проходящих систематического лечения, при введении вакцины, содержащей пневмококковый полисахарид или противостолбнячной вакцины.

У примерно одинакового количества (%) пациентов, получающих лечение препаратом Стелара<sup>®</sup>, и пациентов из контрольной группы достигалась защитная концентрация противопневмококковых и противостолбнячных антител. Титры антител также были примерно одинаковы.

### **Фармакокинетика**

#### *Всасывание*

Среднее время достижения максимальной концентрации в плазме крови ( $T_{max}$ ) после однократного подкожного введения 90 мг устекинумаба здоровым добровольцам составляло 8,5 дня. У больных псориазом эта величина при дозах препарата 45 или 90 мг была сопоставима с таковой у здоровых добровольцев.

Абсолютная биодоступность устекинумаба после однократного подкожного введения больным псориазом составила 57,2%.

#### *Распределение*

Среднее значение объема распределения устекинумаба в терминальной фазе выведения после однократного внутривенного введения больным псориазом колебалось от 57 до 83 мл/кг.

#### *Метаболизм*

Метаболический путь устекинумаба не известен.

#### *Выведение*

Средняя величина системного клиренса устекинумаба после однократного внутривенного введения больным псориазом колебалась от 1,99 до 2,34 мл/сут/кг.

Средний период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) устекинумаба у пациентов с псориазом и/или псориазическим артритом составлял примерно 3 недели, и в разных исследованиях варьировал от 15 до 32 дней.

#### *Линейность*

Системная экспозиция устекинумаба ( $C_{max}$  и площадь под кривой «концентрация-время», AUC) у пациентов с псориазом увеличивалась пропорционально введенным дозам после однократного внутривенного введения доз в диапазоне от 0,09 мг/кг до 4,5 мг/кг, а также после однократного подкожного введения доз в диапазоне от 24 мг до 240 мг.

#### *Однократное и многократное введение препарата*

Изменение концентраций устекинумаба в плазме крови с течением времени после однократных или многократных повторных подкожных введений препарата было в основном предсказуемо. У пациентов с псориазом равновесная концентрация устекинумаба в плазме крови достигается к 28-й неделе при предложенном режиме терапии (вторая инъекция 4 недели спустя после первого применения, затем каждые 12 недель). В среднем, равновесная концентрация препарата составляет 0,21-0,26 мкг/мл для дозы 45 мг и 0,47-0,49 мкг/мл для дозы 90 мг. Кумуляции препарата в сыворотке крови не наблюдалось на протяжении лечения при режиме дозирования 1 инъекция каждые 12 недель.

### *Влияние массы тела пациента на фармакокинетику препарата*

Концентрация препарата в плазме крови зависит от массы тела пациента с псориазом и/или псориатическим артритом. При введении одинаковых доз (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, которым вводили 90 мг препарата, была сравнима с таковой в группе пациентов с массой тела менее 100 кг, которым вводили 45 мг препарата.

### *Популяционный фармакокинетический анализ*

Кажущийся клиренс (CL/F) и объем распределения (V/F) составляли 0,465 л/сут и 15,7 л, соответственно, по данным, полученным у пациентов с псориазом. Период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) препарата составлял примерно 3 недели. Пол, возраст и принадлежность к той или иной расе не влияли на кажущийся клиренс устекинумаба. На кажущийся клиренс (CL/F) препарата влияла масса тела пациентов, при этом у пациентов с большей массой тела величина CL/F 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. Объем распределения (V/F) у пациентов с массой тела более 100 кг был примерно на 37% выше такового у пациентов с меньшей массой тела. Аналогичные результаты получены при подтверждающем анализе популяционных данных среди пациентов с псориатическим артритом.

Было проанализировано влияние коморбидных состояний (сахарный диабет, артериальная гипертензия, гиперлипидемия) на фармакокинетику препарата у пациентов с псориазом. У пациентов с сахарным диабетом величина CL/F была в среднем на 29% выше, чем у здоровых пациентов.

Популяционный фармакокинетический анализ показал, что существует тенденция увеличения клиренса устекинумаба у пациентов с положительным иммунным ответом.

### ***Особые группы пациентов***

#### *Дети (от 12 до 18 лет)*

Фармакокинетика устекинумаба у детей в возрасте от 12 до 18 лет, с псориазом, принимающих рекомендованную дозу, сравнима с фармакокинетикой у взрослых пациентов с псориазом.

#### *Пожилые пациенты (от 65 лет и старше)*

Исследований фармакокинетики у пожилых пациентов 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 фармакокинетике препарата у пациентов с нарушением функции почек отсутствуют.

#### *Пациенты с нарушением функции печени*

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

#### *Другие группы пациентов*

Фармакокинетика устекинумаба сравнима у пациентов азиатского происхождения с псориазом и у пациентов неазиатского происхождения с псориазом.

Употребление алкоголя или табака не влияло на фармакокинетику устекинумаба.

## **Показания**

### **Бляшечный псориаз**

#### *Взрослые пациенты*

Лечение пациентов старше 18 лет со средней или тяжелой степенью бляшечного псориаза при отсутствии эффекта от лечения или при наличии противопоказаний, или при непереносимости других методов системной терапии или фототерапии.

#### *Дети*

Лечение детей в возрасте от 12 до 18 лет со средней или тяжелой степенью бляшечного псориаза при отсутствии эффекта от лечения или при наличии противопоказаний, или при непереносимости других методов системной терапии или фототерапии.

### **Псориатический артрит**

Лечение пациентов старше 18 лет с активным псориатическим артритом (ПсА) в качестве монотерапии или в комбинации с метотрексатом.

## **Противопоказания**

- Клинически значимая повышенная чувствительность к устекинумабу или любому вспомогательному веществу препарата;
- Детский возраст до 12 лет (по показанию «бляшечный псориаз»), до 18 лет (по показанию «псориатический артрит»);
- Беременность и лактация;
- Серьезные инфекционные заболевания в острой фазе, в том числе туберкулез;

- Злокачественные новообразования.

### **С осторожностью**

- Хронические или рецидивирующие паразитарные и инфекционные заболевания вирусной, грибковой или бактериальной природы.

- Злокачественные опухоли в анамнезе.

- Пожилой возраст.

### **Применение во время беременности и лактации**

#### *Беременность*

В ходе изучения препарата животным вводили дозу в 45 раз превышающую рекомендованную клиническую дозу для человека, при этом не было выявлено явлений тератогенности, врожденных аномалий или отставания в развитии. Однако результаты исследований на животных не всегда применимы к человеку.

Неизвестно, может ли устекинумаб при применении у беременных женщин привести к неблагоприятному влиянию на плод или повлиять на репродуктивную функцию. Адекватных и строго контролируемых исследований у беременных женщин не проводилось.

Не рекомендуется применять препарат во время беременности, должны быть использованы эффективные методы контрацепции во время и 15 недель после лечения препаратом.

#### *Лактация*

Исследования на обезьянах показали, что устекинумаб выделяется с грудным молоком. Неизвестно, абсорбируется ли препарат системно после всасывания. Поскольку многие препараты и иммуноглобулины выделяются с грудным молоком, и поскольку препарат Стелара® может вызывать неблагоприятные реакции у грудных детей, следует принять решение о прекращении грудного вскармливания в период приема препарата или об отмене терапии устекинумабом.

### **Способ применения и дозы**

Препарат Стелара® предназначен для подкожных инъекций.

#### **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.

#### *Псориазический 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.

### **Дети**

#### *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 Стелара® у детей с бляшечным псориазом**

| <b>Масса тела</b>  | <b>Рекомендованная доза</b> | <b>Форма выпуска</b> |
|--------------------|-----------------------------|----------------------|
| Менее 60 кг        | 0,75 мг/кг*                 | Флаконы              |
| От 60 кг до 100 кг | 45 мг                       | Шприцы, флаконы      |
| Более 100 кг       | 90 мг                       | Шприцы, флаконы      |

\* - для расчета необходимого объема препарата (мл) для пациентов с массой тела менее 60 кг используется следующая формула:  $масса\ тела\ (кг) \times 0,0083\ (мл/кг)$ . Рассчитанный объем препарата округляется до сотой доли мл (0,01 мл). Инъекция осуществляется градуированным шприцем вместимостью 1 мл. Для пациентов, которым необходима доза менее 45 мг, препарат Стелара® выпускается во флаконах с дозировкой 45 мг.



Детям препарат применяется в условиях стационара.

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

### **Особые группы пациентов**

#### *Применение у пожилых больных (старше 65 лет)*

Из 4135 пациентов, принимавших препарат Стелара<sup>®</sup>, 252 являлись пациентами в возрасте старше 65 лет (183 пациента с псориазом и 69 – с псориатическим артритом). В ходе клинических исследований не было выявлено влияния возраста на клиренс или объем распределения препарата. Несмотря на то что в ходе исследований препарата не было выявлено различий в безопасности и эффективности препарата для пожилых пациентов старше 65 лет по сравнению с более молодыми пациентами, число пожилых пациентов недостаточно для окончательного вывода о влиянии возраста (или об отсутствии влияния) на клиническую эффективность.

#### *Применение у детей*

Безопасность и эффективность устекинумаба у детей младше 12 лет не изучалась.

#### *Применение при почечной и печеночной недостаточности*

Изучения препарата у пациентов с почечной или печеночной недостаточностью не проводилось.

### **Указания по введению препарата**

Препарат предназначен для подкожного введения.

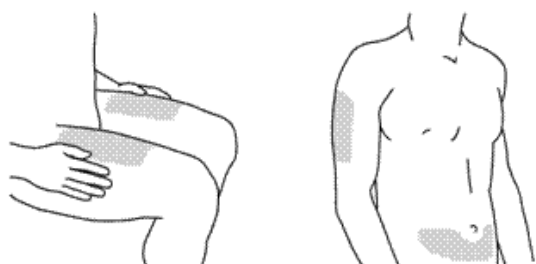
Перед введением препарата внимательно осмотрите содержимое шприца. Раствор может быть прозрачным или слегка опалесцирующим от бесцветного до светло-желтого цвета, может содержать единичные прозрачные частицы белка. Такой внешний вид является нормальным для белковых растворов. При изменении цвета, помутнении или наличии твердых частиц раствор использовать нельзя. Устекинумаб не содержит консервантов, поэтому любой неиспользованный остаток препарата в шприце использовать нельзя.

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 повредить препарат. Не используйте препарат, если его встряхивали. В начале лечения инъекции препарата

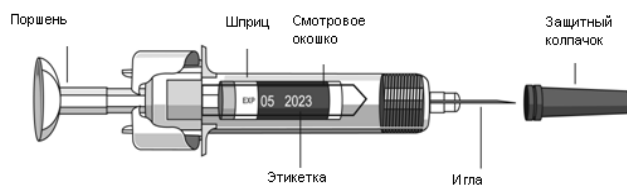
Стелара® должен делать только медицинский персонал, однако, в последующем, если врач сочтет это возможным, пациент может делать себе инъекции препарата Стелара® самостоятельно, соблюдая все необходимые предосторожности и пройдя предварительно обязательное обучение технике подкожных инъекций, с последующим контролем врача. У детей в возрасте от 12 до 18 лет все инъекции должны проводиться медицинским персоналом.

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

### **Рис. 1 Рекомендованные места для инъекции**



### **Рис. 2 Шприц с препаратом Стелара®**

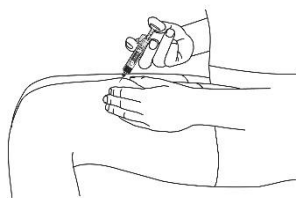


Достаньте шприц с препаратом из картонной пачки, держа его в направлении иглой от себя. Убедитесь, что шприц не поврежден. Тщательно вымойте руки и обработайте место инъекции ватным тампоном, смоченным антисептиком. Снимите защитный колпачок с иглы. Вы можете увидеть пузырек воздуха в шприце. Это допустимо, 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.

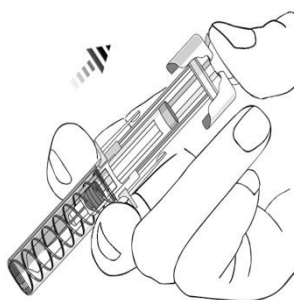
Аккуратно зажмите кожу в области инъекции между большим и указательным пальцами, воткните иглу в кожу и медленно опустите поршень шприца до предела (Рис. 3).

### **Рис. 3.**



После этого отпустите кожу и осторожно выньте иглу. Как только вы уберете палец с поршня, игла автоматически скроется в корпусе шприца (Рис.4).

### **Рис. 4.**



Приложите ватный тампон, смоченный антисептиком, 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.

## **Побочные эффекты**

### **Побочные эффекты у взрослых пациентов**

Наиболее частыми нежелательными реакциями ( $> 5\%$ ) в контролируемых клинических исследованиях применения препарата при псориазе и псориатическом артрите были назофарингит и головная боль. Большинство этих явлений были умеренно выраженными и не требовали прекращения лечения.

Побочные действия препарата систематизированы относительно каждой из систем органов в зависимости от частоты встречаемости, с использованием следующей классификации: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), редко ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10000$ ), включая единичные случаи.

### **Инфекционные и паразитарные заболевания:**

*Часто:* инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит.

*Нечасто:* воспаление подкожной жировой клетчатки, одонтогенные инфекции, опоясывающий лишай, вирусные инфекции верхних дыхательных путей, вульвовагинальные грибковые инфекции.

В плацебо-контролируемых исследованиях у больных с псориазом и/или псориатическим артритом частота возникновения инфекции или серьезной инфекции при применении препарата Стелара® и плацебо была сопоставимой (частота инфекции – соответственно 1,38 и 1,35 случая на пациенто-год лечения, частота серьезных инфекций – соответственно 0,03 (27/829) и 0,03 (11/385) случая на человеко-год лечения).

В ходе контролируемых и неконтролируемых клинических исследований у пациентов с псориазом и псориатическим артритом частота инфекций при применении препарата Стелара® составляла 0,91 случая на пациенто-год лечения. Частота возникновения серьезной инфекции составляла 0,02 случая на пациенто-год лечения (178/10953). Серьезные инфекции включали анальный абсцесс, воспаление подкожной жировой клетчатки, пневмонию, дивертикулит, гастроэнтерит и вирусные инфекции.

*Психические нарушения:*

*Нечасто:* депрессия.

*Нарушения со стороны нервной системы:*

*Часто:* головокружение, головная боль.

*Нечасто:* поражение лицевого нерва.

*Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:*

*Часто:* орофарингеальная боль.

*Нечасто:* заложенность носа.

*Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:*

*Часто:* диарея, тошнота, рвота.

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:*

*Часто:* зуд.

*Нечасто:* шелушение кожи, акне.

*Редко:* эксфолиативный дерматит.

*Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани:*

*Часто:* боль в спине, миалгия, артралгия.

*Общие нарушения и реакции в месте введения препарата:*

*Часто:* усталость, эритема в месте введения, боль в месте введения.

*Нечасто:* реакции в месте введения (включая кровоизлияние, гематому, уплотнение, припухлость и зуд), астения.

### **Описание некоторых побочных реакций**

#### *Злокачественные опухоли*

В плацебо-контролируемых клинических исследованиях у больных с псориазом и псориатическим артритом 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 кожи 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 исследованиях у пациентов с псориазом и псориатическим артритом частота развития злокачественных опухолей (не включая немеланомную форму рака кожи) у пациентов, получавших устекинумаб, составляла 0,53 (58/10935) на 100 пациенто-лет.

Частота развития злокачественных опухолей (не включая немеланомную форму рака кожи) у больных, получавших препарат Стелара®, была сравнима с частотой возникновения опухолей среди населения в целом.

Наиболее часто, помимо немеланомного рака кожи, наблюдались злокачественные опухоли простаты, кишечника, молочных желез и меланома.

Частота развития немеланомного рака кожи у пациентов, получавших препарат Стелара®, составляла 0,49 случаев на 100 пациенто-лет (53/10919).

#### *Реакции гиперчувствительности*

В клинических исследованиях сыпь и крапивница наблюдались менее чем у 1 % больных.

#### *Иммуногенность*

В клинических исследованиях менее чем у 8 % пациентов с псориазом и псориатическим артритом, получавших препарат Стелара®, формировались антитела к устекинумабу. Явной корреляции между формированием антител и наличием реакций в месте инъекции не обнаружено. При наличии антител к устекинумабу пациенты чаще имели более низкую эффективность препарата, хотя наличие антител не исключает достижения клинического эффекта. Большинство пациентов с псориазом, имевших антитела к устекинумабу, обладали также и нейтрализующими такие антитела антителами.

### **Побочные эффекты у детей**

Безопасность препарата Стелара® изучена у 110 пациентов в возрасте от 12 до 18 лет при длительности терапии до 60 недель. Нежелательные реакции, наблюдаемые у детей, сходны с таковыми у взрослых.

### **Нежелательные явления, выявленные в пострегистрационном применении препарата Стелара®**

*Со стороны иммунной системы:*

*Нечасто:* реакции гиперчувствительности (включая сыпь и крапивницу);

*Редко:* серьезные реакции гиперчувствительности (включая анафилаксию и ангионевротический отек).

*Со стороны кожи и подкожной клетчатки:*

*Нечасто:* пустулезный псориаз.

*Редко:* псориазическая эритродермия.

### **Передозировка**

Во время проведения клинических исследований пациентам однократно внутривенно вводили дозы до 6 мг/кг без развития дозолимитирующей токсичности. В случае передозировки рекомендуется контролировать состояние больного для выявления признаков и симптомов побочных эффектов и при их развитии следует немедленно начинать соответствующую симптоматическую терапию.

### **Взаимодействия**

Исследования лекарственного взаимодействия на людях не проводились.

Эффекты ИЛ-12 и ИЛ-23 на ферменты CYP450 были изучены *in vitro* на гепатоцитах человека. Исследование показало, что ИЛ-12 и/или ИЛ-23 в концентрации 10 нг/мл не влияли на ферменты CYP450 (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 или 3A4). Полученные результаты не предполагают необходимости коррекции дозы у пациентов, принимающих одновременно с препаратом Стелара® препараты, метаболизируемые ферментам CYP450.

Не следует применять вакцины, содержащие ослабленные возбудители инфекционных заболеваний, одновременно с устекинумабом.

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

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

## **Особые указания**

### *Инфекции*

Устекинумаб является селективным иммунодепрессантом и может повышать риск развития инфекций и реактивации инфекций, находящихся в латентной фазе.

В клинических исследованиях при применении препарата Стелара® у больных наблюдались серьезные бактериальные, грибковые и вирусные инфекции. Устекинумаб не следует применять у больных с клинически значимыми, активными инфекциями. Следует проявлять осторожность при применении препарата у больных с хроническими инфекциями или наличием рецидивирующих инфекций в анамнезе.

Перед началом применения препарата следует провести тестирование больного на наличие туберкулеза. Не следует применять устекинумаб у больных с активным туберкулезом. При наличии латентного или активного туберкулеза (в том числе в анамнезе) следует начать его лечение до начала применения препарата Стелара®. Также следует начать лечение туберкулеза у больных, у которых достаточный эффект от его предыдущего лечения не подтвержден. В период лечения устекинумабом и после этого следует тщательно наблюдать за больными для выявления признаков и симптомов активного туберкулеза.

Больных следует предупредить о необходимости обращения к врачу при появлении признаков и симптомов, позволяющих предположить инфекцию. При развитии серьезной инфекции применение препарата Стелара® необходимо отменить, пациент должен находиться под контролем медицинского персонала. Не следует применять устекинумаб до окончания лечения инфекции.

### *Злокачественные новообразования*

Препарат Стелара® является селективным иммунодепрессантом. Иммунодепрессанты могут повышать риск развития злокачественных опухолей. У некоторых больных, получавших устекинумаб в клинических исследованиях, наблюдалось возникновение злокачественных новообразований (кожных и некожных форм).

Применение препарата Стелара® не было изучено у пациентов со злокачественными опухолями в анамнезе. Следует проявлять осторожность при назначении препарата пациентам со злокачественными опухолями в анамнезе, а также при рассмотрении

продолжения лечения препаратом Стелара® 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.

#### *Реакции гиперчувствительности*

В пострегистрационном применении препарата Стелара® известны случаи возникновения серьезных реакций гиперчувствительности, включая ангионевротический отек и анафилаксию. При развитии анафилактических и других серьезных реакций гиперчувствительности применение устекинумаба следует немедленно прекратить, и следует назначить соответствующее лечение.

#### *Вакцинация*

Не следует проводить вакцинацию пациента живыми вакцинами в период лечения препаратом Стелара®, а также в период 15 недель до вакцинации (после приема последней дозы препарата Стелара®) и 2 недели после вакцинации.

Данные по вторичному инфицированию при применении живых вакцин у пациентов, получающих препарат Стелара®, отсутствуют. Следует соблюдать осторожность при применении живых вакцин для иммунизации членов семьи пациента, получающего лечение препаратом Стелара®, поскольку имеется риск вирусо- или бактериовыделения и передачи инфекции от этих лиц больным.

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

Вместе с устекинумабом можно применять вакцины, содержащие инактивированные микроорганизмы, однако индуцированный иммунный ответ может быть недостаточным, чтобы предотвратить заболевание.

#### *Сопутствующая иммуносупрессивная терапия*

Безопасность и эффективность применения препарата Стелара® в комбинации с иммунодепрессантами или фототерапией 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®. Следует проявлять осторожность при рассмотрении возможности одновременного применения других иммунодепрессантов и устекинумаба, а также при переходе с терапии другим биологическим препаратом на терапию устекинумабом.



### *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, особенно анафилактических состояний.

### *Общее*

Защитный колпачок для иглы содержит в своем составе натуральную резину (производное латекса) и при наличии гиперчувствительности к латексу может вызвать аллергические реакции.

### **Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами**

Исследований не проводилось.

### **Форма выпуска**

Раствор для подкожного введения 90 мг/мл.

По 0,5 мл или 1,0 мл в шприцы из боросиликатного стекла (тип I) с резиновым уплотнителем и с устройством UltraSafe Passive®.

Шприц может быть помещен в пластиковый лоток.

Каждый шприц содержит 45 мг (45 мг/0,5 мл) или 90 мг (90 мг/1,0 мл) устекинумаба.

По 1 шприцу в лотке или без лотка вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку картонную.

### **Условия хранения**

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

Не встряхивать. Хранить в недоступном для детей месте.

### **Срок годности**

2 года.

Не использовать после истечения срока годности.

### **Условия отпуска**

Отпускается по рецепту.

**Держатель регистрационного удостоверения и организация, принимающая претензии:**

ООО «Джонсон & Джонсон», Россия, 121614, г. Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 2;

Контактные телефоны:

Тел.: (495) 755-83-57

Факс: (495) 755-83-58

**Производитель, первичная и вторичная упаковка, выпускающий контроль качества**

Силаг АГ, Хохштрассе 201, 8200 Шаффхаузен, Швейцария.