

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ
ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Стелара®

раствор для подкожного введения,

45 мг/0,5 мл, 90 мг/1,0 мл

Силаг АГ, Швейцария

Изменение № 1

Дата внесения Изменения «__» **02 03 22** 20__ г.

Старая редакция	Новая редакция
Состав Один флакон содержит 45 мг (45 мг/0,5 мл) или 90 мг (90 мг/1,0 мл) устекинумаба. Вспомогательные вещества: сахароза, L-гистидин (в том числе L-гистидина гидрохлорида моногидрат), полисорбат 80, вода для инъекций.	Состав Один флакон содержит 45 мг (45 мг/0,5 мл) устекинумаба. Вспомогательные вещества: сахароза, L-гистидин (в том числе L-гистидина гидрохлорида моногидрат), полисорбат 80, вода для инъекций.
Описание Прозрачный или слегка опалесцирующий раствор от бесцветного до светло-желтого цвета. Раствор может содержать единичные прозрачные частицы белка.	Описание Прозрачный или почти прозрачный раствор от бесцветного до светло-желтого цвета. Раствор может содержать единичные прозрачные или белые частицы белка.
Фармакологические свойства Фармакодинамика <i>Механизм действия</i> Устекинумаб представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело IgG1κ, которое специфично связывается с общей единицей белка p40 интерлейкинов (ИЛ) ИЛ-12 и ИЛ-23 человека. Препарат Стелара® ингибирует биоактивность ИЛ-12 и ИЛ-23 человека, предотвращая связывание p40 с рецептором ИЛ-12Rβ1, экспрессируемым на поверхности иммунных	Фармакологические свойства Фармакодинамика <i>Механизм действия</i> Устекинумаб представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело IgG1κ, которое специфично связывается с общей единицей белка p40 интерлейкинов (ИЛ) ИЛ-12 и ИЛ-23 человека. Препарат Стелара® ингибирует биоактивность ИЛ-12 и ИЛ-23 человека, предотвращая связывание p40 с рецептором ИЛ-12Rβ1, экспрессируемым на поверхности иммунных

Старая редакция	Новая редакция
клеток. Препарат Стелара® не связывается с ИЛ-12 или ИЛ-23, которые уже связаны с рецепторами ИЛ-12Rβ1 на поверхности клеток. Таким образом, маловероятно, что препарат Стелара® будет способствовать опосредованной комплементом или антителами цитотоксичности в отношении клеток, экспрессирующих рецепторы к ИЛ-12 и/или ИЛ-23. ИЛ-12 и ИЛ-23 представляют собой гетеродимерные цитокины, секретируемые активированными антигенпредставляющими клетками, например, макрофагами и дендритными клетками. ИЛ-12 стимулирует клетки-естественные киллеры (NK) и дифференцировку CD4+ Т-клеток до фенотипа Т-хелпера-1 (Th1), а также стимулирует выработку интерферона гамма (ИФНγ). ИЛ-23 индуцирует путь Т-хелперов-17 (Th17) и способствует выработке ИЛ-17А, ИЛ-21, и ИЛ-22. У пациентов с псориазом определяются повышенные уровни ИЛ-12 и ИЛ-23 в коже и крови. Концентрация ИЛ12/23p40 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 псориатического процесса. Чувствительные к ИЛ-23 Т-клетки были обнаружены в энтезах у мышей со смоделированным воспалительным	клеток. Препарат Стелара® не связывается с ИЛ-12 или ИЛ-23, которые уже связаны с рецепторами ИЛ-12Rβ1 на поверхности клеток. Таким образом, маловероятно, что препарат Стелара® будет способствовать опосредованной комплементом или антителами цитотоксичности в отношении клеток, экспрессирующих рецепторы к ИЛ-12 и/или ИЛ-23. ИЛ-12 и ИЛ-23 представляют собой гетеродимерные цитокины, секретируемые активированными антигенпредставляющими клетками, например, макрофагами и дендритными клетками. ИЛ-12 стимулирует клетки-естественные киллеры (NK) и дифференцировку CD4+ Т-клеток до фенотипа Т-хелпера-1 (Th1), а также стимулирует выработку интерферона гамма (ИФНγ). ИЛ-23 индуцирует путь Т-хелперов-17 (Th17) и способствует выработке ИЛ-17А, ИЛ-21, и ИЛ-22. У пациентов с псориазом определяются повышенные уровни ИЛ-12 и ИЛ-23 в коже и крови. Концентрация ИЛ12/23p40 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 псориатического процесса. Чувствительные к ИЛ-23 Т-клетки были обнаружены в энтезах у мышей со смоделированным воспалительным

Старая редакция	Новая редакция
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 κB (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 ФНО-α, что приводит к хроническому воспалению кишечника и повреждению эпителиальных клеток. Была обнаружена достоверная взаимосвязь между болезнью Крона и генетическим полиморфизмом генов ИЛ23R и ИЛ12B, что указывает на потенциальную причинную роль сигнальной системы ИЛ-12/23 в развитии заболевания. Это подтверждается доклиническими данными, свидетельствующими, что активация сигнального пути ИЛ-12/23 необходима для развития повреждения кишечника у мышей со смоделированным воспалительным поражением кишечника. Связывая общую субъединицу p40 ИЛ-12 и ИЛ-23, препарат Стелара® может влиять на клиническое течение псориаза, псориатического 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	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 κB (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 ФНО-α, что приводит к хроническому воспалению кишечника и повреждению эпителиальных клеток. Была обнаружена достоверная взаимосвязь между болезнью Крона и генетическим полиморфизмом генов ИЛ23R и ИЛ12B, что указывает на потенциальную причинную роль сигнальной системы ИЛ-12/23 в развитии заболевания. Это подтверждается доклиническими данными, свидетельствующими, что активация сигнального пути ИЛ-12/23 необходима для развития повреждения кишечника у мышей со смоделированным воспалительным поражением кишечника. Связывая общую субъединицу p40 ИЛ-12 и ИЛ-23, препарат Стелара® может влиять на клиническое течение псориаза, псориатического 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

Старая редакция	Новая редакция
псориазическим артритом при терапии препаратом Стелара® 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 и язвенным колитом в результате терапии препаратом Стелара® отмечалось значимое снижение уровней маркеров воспаления, в том числе С-реактивного белка (CRP) и фекального кальпротектина. У пациентов, получавших препарат Стелара® в течение 44 недель, по сравнению с группой плацебо достигалось и сохранялось снижение в сыворотке крови концентраций ИФНγ и ИЛ-17А, являющихся провоспалительными цитокинами, регулируемые ИЛ-12 и ИЛ-23. <i>Иммунизация</i>	псориазическим артритом при терапии препаратом Стелара® 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 препаратом Стелара® отмечалось значимое снижение уровней маркеров воспаления, в том числе С-реактивного белка (С-РБ) и фекального кальпротектина. Уровень С-РБ оценивался во время долгосрочного продленного исследования, и его снижение, наблюдаемое во время фазы поддерживающей терапии, обычно сохранялось до 252 недели терапии. У пациентов, получавших препарат Стелара® в течение 44 недель, по сравнению с группой плацебо достигалось и сохранялось снижение

Старая редакция	Новая редакция
Во время долгосрочного клинического исследования III фазы (PHOENIX 2), у пациентов с псориазом, получавших препарат Стелара® 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 препаратом Стелара®, и пациентов из контрольной группы достигалась защитная концентрация противопневмококковых и противостолбнячных антител.	в сыворотке крови концентраций ИФНγ и ИЛ-17А, являющихся провоспалительными цитокинами, регулируемые ИЛ-12 и ИЛ-23. У пациентов с язвенным колитом терапия препаратом Стелара® приводила к снижению уровней маркеров воспаления, в том числе С-РБ и фекального кальпротектина во время фазы индукции терапии, которые сохранялись на протяжении фазы поддерживающей терапии и во время долгосрочного продленного исследования до 92-ой недели.
Фармакокинетика	<i>Иммунизация</i>
<i>Всасывание</i>	Во время долгосрочного клинического исследования III фазы (PHOENIX 2), у
Медиана времени до достижения максимальной концентрации устекинумаба в сыворотке крови (t_{max}) у здоровых лиц составила 8,5 дней после его однократного подкожного введения в дозе 90 мг. Медианы показателя t_{max} устекинумаба после его однократного подкожного введения в дозе 45 мг или 90 мг у пациентов с псориазом были сравнимы с таковыми, отмечаемыми у здоровых добровольцев.	пациентов с псориазом, получавших препарат Стелара® 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 препаратом Стелара®, и пациентов из контрольной группы достигалась защитная концентрация противопневмококковых и противостолбнячных антител.
Абсолютная биодоступность устекинумаба после его однократного подкожного введения пациентам с псориазом составляет оценивается равной 57,2%.	Фармакокинетика
<i>Распределение</i>	<i>Всасывание</i>
Среднее значение объема распределения устекинумаба у пациентов с псориазом в терминальной фазе выведения (V_z) после однократного внутривенного введения составляла от 57 до 83 мл/кг.	Медиана времени до достижения максимальной концентрации устекинумаба в сыворотке крови (t_{max}) у здоровых лиц составила 8,5 дней после его однократного подкожного введения в дозе 90 мг. Медианы показателя t_{max} устекинумаба после его однократного подкожного введения в дозе 45 мг или 90 мг у пациентов с псориазом были сравнимы с таковыми, отмечаемыми у здоровых добровольцев.
По результатам популяционного фармакокинетического анализа объем распределения устекинумаба в равновесном	

Старая редакция	Новая редакция
состоянии составил 4,62 л у пациентов с болезнью Крона и 4,44 л у пациентов с язвенным колитом. <i>Метаболизм</i> Метаболический путь устекинумаба не известен. <i>Выведение</i> Медиана системного клиренса (CL) устекинумаба у пациентов с псориазом после однократного внутривенного введения составляла от 1,99 до 2,34 мл/сут/кг. 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. <i>Линейность дозы</i> Системная экспозиция устекинумаба ($C_{\max}$ и AUC) после однократного внутривенного введения в дозе от 0,09 мг/кг до 4,5 мг/кг или после однократного подкожного введения в дозе от приблизительно 24 мг и до 240 мг у пациентов с псориазом возрастала примерно пропорционально введенной дозе. <i>Фармакокинетика после однократного и многократного введения</i> 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	Абсолютная биодоступность устекинумаба после его однократного подкожного введения пациентам с псориазом составляет оценивается равной 57,2%. <i>Распределение</i> Среднее значение объема распределения устекинумаба у пациентов с псориазом в терминальной фазе выведения (V_z) после однократного внутривенного введения составляла от 57 до 83 мл/кг. По результатам популяционного фармакокинетического анализа объем распределения устекинумаба в равновесном состоянии составил 4,62 л у пациентов с болезнью Крона и 4,44 л у пациентов с язвенным колитом. <i>Метаболизм</i> Метаболический путь устекинумаба не известен. <i>Выведение</i> Медиана системного клиренса (CL) устекинумаба у пациентов с псориазом после однократного внутривенного введения составляла от 1,99 до 2,34 мл/сут/кг. 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. <i>Линейность дозы</i> Системная экспозиция устекинумаба ($C_{\max}$ и AUC) после однократного внутривенного введения в дозе от 0,09 мг/кг до 4,5 мг/кг или после однократного подкожного введения в

Старая редакция	Новая редакция
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). После внутривенного введения рекомендованной иницирующей дозы медиана максимальной концентрации устекинумаба составила 126,1 мкг/мл у пациентов с болезнью Крона и 127,0 мкг/мл у пациентов с язвенным колитом. Начиная с 8-ой недели, подкожное введение поддерживающей дозы устекинумаба, составляющей 90 мг, проводилось каждые 8 или 12 недель. Равновесная концентрация устекинумаба достигалась к моменту введения второй поддерживающей дозы. При подкожном введении устекинумаба 1 раз каждые 8 или 12 недель не наблюдалось признаков кумуляции дозы с течением времени. При подкожном введении поддерживающей дозы 90 мг устекинумаба 1 раз каждые 8 недель медиана наименьших равновесных концентраций находилась в диапазоне от 1,97 мкг/мл до 2,24 мкг/мл у пациентов с болезнью Крона и в диапазоне от 2,69 мкг/мл до 3,09 мкг/мл у пациентов с язвенным колитом. При подкожном введении поддерживающей дозы 90 мг устекинумаба 1 раз каждые 12 недель медиана наименьших равновесных концентраций находилась в диапазоне от 0,61 мкг/мл до 0,76 мкг/мл у пациентов с болезнью Крона и в диапазоне от 0,92 мкг/мл до 1,19 мкг/мл у пациентов с язвенным колитом. На фоне наименьших равновесных концентраций устекинумаба, достигавшихся при его введении в дозе 90 мг с частотой 1 раз	дозе от приблизительно 24 мг и до 240 мг у пациентов с псориазом возрастала примерно пропорционально введенной дозе. <i>Фармакокинетика после однократного и многократного введения</i> 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). После внутривенного введения рекомендованной иницирующей дозы медиана максимальной концентрации устекинумаба составила 126,1 мкг/мл у пациентов с болезнью Крона и 127,0 мкг/мл у пациентов с язвенным колитом. Начиная с 8-ой недели, подкожное введение поддерживающей дозы устекинумаба, составляющей 90 мг, проводилось каждые 8 или 12 недель. Равновесная концентрация устекинумаба достигалась к моменту введения второй поддерживающей дозы. При подкожном введении устекинумаба 1 раз каждые 8 или 12 недель не наблюдалось признаков кумуляции дозы с течением времени. При подкожном введении поддерживающей дозы 90 мг устекинумаба 1 раз каждые 8 недель медиана наименьших равновесных концентраций находилась в диапазоне от 1,97

Старая редакция	Новая редакция
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. <i>Определение частоты подкожного введения</i> На основании полученных данных и популяционного фармакокинетического анализа отмечено, что у пациентов с болезнью Крона и язвенным колитом с потерей ответа на терапию наблюдается понижение концентрации устекинумаба в крови с течением времени по сравнению с пациентами с сохраненным ответом на терапию. При терапии болезни Крона изменение кратности подкожного введения дозы 90 мг с 1-го раза в 12 недель до 1-го раза в 8 недель вызывало повышение наименьших равновесных концентраций устекинумаба и сопровождалось повышением эффективности. При терапии 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. <i>Влияние массы тела на фармакокинетику</i> У пациентов с псориазом или	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. <i>Определение частоты подкожного введения</i> На основании полученных данных и популяционного фармакокинетического анализа отмечено, что у пациентов с болезнью Крона и язвенным колитом с потерей ответа на терапию наблюдается понижение концентрации устекинумаба в крови с течением времени по сравнению с пациентами с сохраненным ответом на терапию. При терапии болезни Крона изменение кратности подкожного введения дозы 90 мг с 1-го раза в 12 недель до 1-го раза в 8 недель вызывало повышение наименьших равновесных концентраций устекинумаба и сопровождалось повышением эффективности. При терапии 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

Старая редакция	Новая редакция
псориатическим 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.	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.
<i>Популяционный фармакокинетический анализ</i>	<i>Влияние массы тела на фармакокинетику</i>
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	У пациентов с псориазом или псориатическим 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.
	<i>Популяционный фармакокинетический анализ</i>
	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

Старая редакция	Новая редакция
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	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

Старая редакция	Новая редакция
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 <i>in vitro</i> 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). <u>Особые группы пациентов</u> <i>Дети (в возрасте от 6 до 18 лет)</i> Фармакокинетика устекинумаба у детей в возрасте от 6 до 18 лет, с псориазом, получавших рекомендованную дозу, в целом была сравнима с фармакокинетикой у взрослых пациентов с псориазом. Фармакокинетика устекинумаба у детей в возрасте до 18 лет с болезнью Крона или язвенным колитом не изучалась. <i>Пожилые пациенты (в возрасте от 65 лет и старше)</i> Исследования фармакокинетики у пациентов пожилого возраста не проводилось.	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 <i>in vitro</i> 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). <u>Особые группы пациентов</u>

Старая редакция	Новая редакция
Популяционный фармакокинетический анализ среди пациентов старше 65 лет не выявил влияния возраста на величины кажущегося клиренса (CL/F) и объема распределения (V/F). <i>Пациенты с нарушением функции почек</i> Данные о фармакокинетике препарата у пациентов с нарушением функции почек отсутствуют. <i>Пациенты с нарушением функции печени</i> Данные о фармакокинетике препарата у пациентов с нарушением функции печени отсутствуют. <i>Другие группы пациентов</i> 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.	<i>Дети (в возрасте от 6 до 18 лет)</i> Фармакокинетика устекинумаба у детей в возрасте от 6 до 18 лет, с псориазом, получавших рекомендованную дозу, в целом была сравнима с фармакокинетикой у взрослых пациентов с псориазом. Фармакокинетика устекинумаба у детей в возрасте до 18 лет с болезнью Крона или язвенным колитом не изучалась. <i>Пожилые пациенты (в возрасте от 65 лет и старше)</i> 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). <i>Пациенты с нарушением функции почек</i> Данные о фармакокинетике препарата у пациентов с нарушением функции почек отсутствуют. <i>Пациенты с нарушением функции печени</i> Данные о фармакокинетике препарата у пациентов с нарушением функции печени отсутствуют. <i>Другие группы пациентов</i> 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.
Способ применения и дозы Препарат Стелара® в лекарственной форме «раствор для подкожного введения» предназначен для подкожных инъекций. <u>Взрослые пациенты</u> <i>Бляшечный псориаз</i>	Способ применения и дозы Препарат Стелара® в лекарственной форме «раствор для подкожного введения» предназначен для подкожных инъекций. <u>Взрослые пациенты</u> <i>Бляшечный псориаз</i>

Старая редакция	Новая редакция
Рекомендованная доза составляет 45 мг. Вторую инъекцию делают 4 недели спустя после первого применения, затем каждые 12 недель.	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.	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.	При неэффективности терапии в течение 28 недель рекомендуется рассмотреть целесообразность применения препарата.
<i>Коррекция дозы</i>	<i>Коррекция дозы</i>
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.	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.
<i>Возобновление лечения</i>	<i>Возобновление лечения</i>
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.	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.
<i>Псориатический артрит</i>	<i>Псориатический артрит</i>
Рекомендованная доза составляет 45 мг. Вторую инъекцию делают 4 недели спустя после первого применения, затем каждые 12 недель.	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.	У пациентов с массой тела более 100 кг препарат рекомендуется использовать в дозе 90 мг.
<i>Болезнь Крона и язвенный колит</i>	<i>Болезнь Крона и язвенный колит</i>
Пациентам с болезнью Крона или язвенным колитом рекомендовано однократное, иницирующее терапию внутривенное введение препарата Стелара® в лекарственной форме «концентрат для приготовления раствора для инфузий» в дозе, рассчитанной на основании массы тела, с последующим	Пациентам с болезнью Крона или язвенным колитом рекомендовано однократное, иницирующее терапию внутривенное введение препарата Стелара® в лекарственной форме «концентрат для приготовления раствора для инфузий» в дозе, рассчитанной на основании массы тела, с последующим

Старая редакция	Новая редакция
подкожным введением дозы 90 мг через 8 недель (первое подкожное введение) и 1 раз каждые 12 недель в дальнейшем. Подробная информация о внутривенном введении препарата Стелара® указана в инструкции по медицинскому применению препарата Стелара®, концентрат для приготовления раствора для инфузий. Пациенты, у которых через 8 недель после первого подкожного введения не удалось получить достаточный ответ, в это время могут получить вторую подкожную инъекцию. У пациентов с потерей ответа при введении 1 раз в 12 недель положительный результат может получен при увеличении частоты введений до 1-го раза в 8 недель. В дальнейшем препарат пациентам можно вводить 1 раз в 8 недель или 1 раз в 12 недель, в зависимости от клинической ситуации. Во время терапии препаратом Стелара® можно продолжать терапию иммуномодуляторами и/или глюкокортикостероидами. Пациентам, у которых удалось добиться ответа на терапию препаратом Стелара®, терапию глюкокортикостероидами можно сократить или отменить, в соответствии со стандартами терапии. При прерывании терапии болезни Крона возобновление ее посредством подкожных инъекций каждые 8 недель является безопасным и эффективным.	подкожным введением дозы 90 мг через 8 недель (первое подкожное введение) и 1 раз каждые 12 недель в дальнейшем. Подробная информация о внутривенном введении препарата Стелара® указана в инструкции по медицинскому применению препарата Стелара®, концентрат для приготовления раствора для инфузий. Пациенты, у которых через 8 недель после первого подкожного введения не удалось получить достаточный ответ, в это время могут получить вторую подкожную инъекцию. У пациентов с потерей ответа при введении 1 раз в 12 недель положительный результат может получен при увеличении частоты введений до 1-го раза в 8 недель. В дальнейшем препарат пациентам можно вводить 1 раз в 8 недель или 1 раз в 12 недель, в зависимости от клинической ситуации. Во время терапии препаратом Стелара® можно продолжать терапию иммуномодуляторами и/или глюкокортикостероидами. Пациентам, у которых удалось добиться ответа на терапию препаратом Стелара®, терапию глюкокортикостероидами можно сократить или отменить, в соответствии со стандартами терапии. При прерывании терапии болезни Крона или язвенного колита возобновление ее посредством подкожных инъекций каждые 8 недель является безопасным и эффективным.
<u>Дети (6 лет и старше)</u> <i>Бляшечный псориаз</i> 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.	<u>Дети (6 лет и старше)</u> <i>Бляшечный псориаз</i> 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.

Старая редакция			Новая редакция		
Таблица 1. Рекомендованная доза препарата Стелара® у детей с бляшечным псориазом			Таблица 1. Рекомендованная доза препарата Стелара® у детей с бляшечным псориазом		
Масса тела	Рекомендованная доза	Форма выпуска	Масса тела	Рекомендованная доза	Форма выпуска
Менее 60 кг	0,75 мг/кг*	Флаконы	Менее 60 кг	0,75 мг/кг*	Флаконы
От 60 кг до 100 кг	45 мг	Шприцы, флаконы	От 60 кг до 100 кг	45 мг	Шприцы, флаконы
Более 100 кг	90 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: $\text{масса тела (кг)} \times 0,0083 \text{ (мл/кг)}$. 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.			* - для расчета необходимого объема препарата (мл) для пациентов с массой тела менее 60 кг используется следующая формула: $\text{масса тела (кг)} \times 0,0083 \text{ (мл/кг)}$. 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.		
Таблица 2. Объем введения препарата Стелара® у детей с бляшечным псориазом с массой тела менее 60 кг			Таблица 2. Объем введения препарата Стелара® у детей с бляшечным псориазом с массой тела менее 60 кг		
Масса тела во время дозирования (кг)	Дозировка (мг)	Объем введения (мл)	Масса тела во время дозирования (кг)	Дозировка (мг)	Объем введения (мл)
15	11,3	0,12	15	11,3	0,12
16	12,0	0,13	16	12,0	0,13
17	12,8	0,14	17	12,8	0,14
18	13,5	0,15	18	13,5	0,15
19	14,3	0,16	19	14,3	0,16
20	15,0	0,17	20	15,0	0,17
21	15,8	0,17	21	15,8	0,17
22	16,5	0,18	22	16,5	0,18
23	17,3	0,19	23	17,3	0,19
24	18,0	0,20	24	18,0	0,20
25	18,8	0,21	25	18,8	0,21
26	19,5	0,22	26	19,5	0,22
27	20,3	0,22	27	20,3	0,22
28	21,0	0,23	28	21,0	0,23
29	21,8	0,24	29	21,8	0,24

Старая редакция			Новая редакция		
30	22,5	0,25	30	22,5	0,25
31	23,3	0,26	31	23,3	0,26
32	24,0	0,27	32	24,0	0,27
33	24,8	0,27	33	24,8	0,27
34	25,5	0,28	34	25,5	0,28
35	26,3	0,29	35	26,3	0,29
36	27,0	0,30	36	27,0	0,30
37	27,8	0,31	37	27,8	0,31
38	28,5	0,32	38	28,5	0,32
39	29,3	0,32	39	29,3	0,32
40	30,0	0,33	40	30,0	0,33
41	30,8	0,34	41	30,8	0,34
42	31,5	0,35	42	31,5	0,35
43	32,3	0,36	43	32,3	0,36
44	33,0	0,37	44	33,0	0,37
45	33,8	0,37	45	33,8	0,37
46	34,5	0,38	46	34,5	0,38
47	35,3	0,39	47	35,3	0,39
48	36,0	0,40	48	36,0	0,40
49	36,8	0,41	49	36,8	0,41
50	37,5	0,42	50	37,5	0,42
51	38,3	0,42	51	38,3	0,42
52	39,0	0,43	52	39,0	0,43
53	39,8	0,44	53	39,8	0,44
54	40,5	0,45	54	40,5	0,45
55	41,3	0,46	55	41,3	0,46
56	42,0	0,46	56	42,0	0,46
57	42,8	0,47	57	42,8	0,47
58	43,5	0,48	58	43,5	0,48
59	44,3	0,49	59	44,3	0,49

Детям препарат применяется в условиях стационара.

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

Особые группы пациентов

Дети

Исследования препарата Стелара® у детей

Детям препарат применяется в условиях стационара.

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

Особые группы пациентов

Дети

Исследования препарата Стелара® у детей

Старая редакция	Новая редакция
младше 6 лет не проводились. <i>Пожилые пациенты</i> 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. <i>Пациенты с нарушением функции почек</i> У пациентов с почечной недостаточностью не проводилось отдельных исследований препарата. <i>Пациенты с нарушением функции печени</i> У пациентов с печеночной недостаточностью не проводилось отдельных исследований препарата.	младше 6 лет не проводились. <i>Пожилые пациенты</i> 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. <i>Пациенты с нарушением функции почек</i> У пациентов с почечной недостаточностью не проводилось отдельных исследований препарата. <i>Пациенты с нарушением функции печени</i> У пациентов с печеночной недостаточностью не проводилось отдельных исследований препарата.
Форма выпуска Раствор для подкожного введения, 90 мг/мл. Каждый флакон содержит 45 мг (45 мг/0,5 мл) или 90 мг (90 мг/1,0 мл) устекинумаба. По 0,5 мл или 1,0 мл во флаконы из боросиликатного стекла (тип I), вместимостью 2 мл, укупоренные резиновой пробкой, обжатой алюминиевым колпачком, и снабженные крышкой типа flip-off. По 1 флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку картонную.	Форма выпуска Раствор для подкожного введения, 90 мг/мл. Каждый флакон содержит 45 мг (45 мг/0,5 мл) устекинумаба. По 0,5 мл во флаконы из боросиликатного стекла (тип I), вместимостью 2 мл, укупоренные резиновой пробкой, обжатой алюминиевым колпачком, и снабженные крышкой типа flip-off. По 1 флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку картонную.

Руководитель группы по регистрации
лекарственных средств
ООО «Джонсон & Джонсон»



Полякова М.В.