

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

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

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Скайризи, 150 мг/мл, раствор для подкожного введения

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

2.1. Общее описание

Рисанкизумаб — это гуманизированное моноклональное антитело подкласса иммуноглобулина G1 (IgG1) к интерлейкину (ИЛ)-23. Получено с использованием клеток яичника китайского хомячка (СНО) по технологии рекомбинантной ДНК.

2.2. Качественный и количественный состав

Действующее вещество: рисанкизумаб

Каждый мл раствора содержит 150 мг рисанкизумаба.

Каждый шприц объемом 1 мл содержит 150 мг рисанкизумаба.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для подкожного введения.

Прозрачный или слегка опалесцирующий, бесцветный или желтого цвета раствор. Допускается наличие небольших полупрозрачных аморфных белковых включений.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению.

Препарат Скайризи показан для лечения бляшечного псориаза среднетяжелой и тяжелой степени у взрослых пациентов.

Препарат Скайризи показан в качестве монотерапии или в комбинации с базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) для лечения активного псориатического артрита у взрослых пациентов.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Бляшечный псориаз

Рекомендуемая доза препарата Скайризи – 150 мг на неделе 0, неделе 4 и далее каждые 12 недель.

Следует рассмотреть возможность прекращения терапии у пациентов, не достигающих ответа на терапию в период свыше 16 недель. У некоторых пациентов с первоначальным частичным ответом впоследствии могут улучшиться результаты при продолжении терапии более 16 недель.

Псориатический артрит

Рекомендуемая доза препарата Скайризи – 150 мг на неделе 0, неделе 4 и далее каждые 12 недель.

Препарат Скайризи может применяться в качестве монотерапии или в комбинации с БПВП.

Пропуск дозы

В случае пропуска дозы препарата Скайризи необходимо ввести дозу как можно скорее. Затем следует возобновить введение доз согласно установленному графику.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Коррекция дозы не требуется (см. раздел 5.2.).

Пациенты с нарушением функции почек или печени

Не было проведено специальных исследований для определения влияния почечной или печеночной недостаточности на фармакокинетику препарата Скайризи. Данные состояния, как правило, не должны оказывать существенного влияния на фармакокинетику моноклональных антител. Коррекция дозы не требуется (см. раздел 5.2.).

Дети

Безопасность и эффективность применения препарата Скайризи у детей в возрасте до 18 лет на данный момент не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Для подкожного введения.

Пациенты могут самостоятельно вводить препарат Скайризи после соответствующего обучения технике подкожных инъекций. Перед введением препарата пациенты должны ознакомиться с инструкцией по применению в листке-вкладыше.

Каждый предварительно заполненный шприц предназначен только для однократного использования.

Следует избегать введения препарата в чувствительных, поврежденных, эритематозных и уплотненных участках кожи, а также участках, пораженных псориазом. Введение препарата Скайризи в верхнюю часть наружной поверхности плеча должно выполняться только лицом, осуществляющим уход за пациентом, или медицинским работником.

Меры предосторожности, принимаемые перед применением препарата или при работе с ним

Перед проведением инъекции необходимо достать упаковку препарата Скайризи из холодильника и довести ее до комнатной температуры в течение 15–30 минут, избегая прямых солнечных лучей, не вынимая шприц из коробки.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к рисанкизумабу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.;
- активная форма туберкулеза.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Реакции гиперчувствительности

При применении препарата Скайризи сообщалось о возникновении серьезных реакций гиперчувствительности, включая анафилаксию. В случае развития реакций гиперчувствительности необходимо прекратить введение препарата Скайризи и незамедлительно начать соответствующую терапию.

Инфекции

Применение препарата Скайризи может повышать риск развития инфекций.

Следует соблюдать осторожность при применении препарата Скайризи у пациентов с хроническими инфекциями или с наличием в анамнезе рецидивирующей инфекции. Пациенты должны быть проинформированы о необходимости обращения к врачу в случае появления признаков и симптомов, предполагающих развитие инфекции. Необходимо тщательно контролировать состояние пациента, у которого развивается инфекция или который не отвечает на стандартную терапию. Терапию препаратом Скайризи не следует проводить до тех пор, пока не исчезнут клинические симптомы инфекционного заболевания.

Туберкулез

На протяжении клинических исследований III фазы 72 пациентам с псориазом и латентной формой туберкулеза одновременно проводилась терапия препаратом Скайризи и была назначена соответствующая профилактическая терапия туберкулеза, при этом, в течение среднего периода наблюдения (61 неделя) ни у одного пациента не

развился активный туберкулез. Пациентам с латентным туберкулезом следует провести противотуберкулезную терапию до начала терапии препаратом Скайризи.

Не следует назначать терапию препаратом Скайризи пациентам с активной формой туберкулеза.

Вакцинация

Перед началом терапии препаратом Скайризи необходимо провести соответствующую возрасту вакцинацию согласно действующим рекомендациям по иммунопрофилактике. Не следует проводить иммунизацию живыми вакцинами в ходе лечения препаратом Скайризи. Отсутствуют данные об иммунном ответе на живые или инактивированные вакцины.

Вспомогательные вещества

Данный препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на дозу (150 мг), то есть, по сути, не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Препарат Скайризи не подвергается почечной элиминации или метаболизму печеночными ферментами. Взаимодействия между препаратом Скайризи и лекарственными препаратами, являющимися ингибиторами, индукторами и/или субстратами изоферментов, не ожидается.

Согласно результатам исследования лекарственных взаимодействий у пациентов с бляшечным псориазом и результатам популяционного фармакокинетического анализа у пациентов с бляшечным псориазом и псориатическим артритом рисанкизумаб не вызывал лекарственных взаимодействий или не подвергался им (см. раздел 5.2.).

При одновременном введении рисанкизумаба и субстратов цитохрома P450 коррекция дозы не требуется.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Полученных данных недостаточно для информирования о рисках, связанных с применением лекарственного препарата Скайризи у беременных женщин. В исследованиях на животных подкожное введение рисанкизумаба не вызывало прямых или косвенных неблагоприятных эффектов в отношении пре- и постнатального развития потомства при системной экспозиции, значительно превышающей клиническую (см. раздел 5.3.).

Женщины с детородным потенциалом

Женщины с детородным потенциалом должны использовать эффективный метод контрацепции во время, и в течение, как минимум 20 недель после терапии.

Лактация

Нет данных о проникновении рисанкизумаба в грудное молоко, о воздействии препарата на ребенка в период грудного вскармливания или на выработку молока. Несмотря на то, что человеческий IgG выделяется в грудное молоко, опубликованные данные свидетельствуют о том, что антитела в грудном молоке не попадают в кровоток новорожденного/ребенка в значимых количествах.

Фертильность

Данные о влиянии рисанкизумаба на фертильность у человека отсутствуют. В исследованиях на животных показано отсутствие влияния рисанкизумаба на фертильность у самок и самцов (см. раздел 5.3.).

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

Препарат Скайризи не оказывает или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

В клинических исследованиях принимало участие 2 234 пациента с бляшечным псориазом, которым вводили препарат Скайризи (2 167 пациенто-лет применения). Из всех участников 1 208 пациентов с псориазом получали терапию препаратом Скайризи в течение не менее одного года.

Данные плацебо-контролируемых исследований и исследований с активным контролем были объединены для оценки безопасности применения препарата Скайризи в течение 16 недель. Всего были оценены результаты терапии 1 306 пациентов в группе применения препарата Скайризи в дозе 150 мг. Серьезные нежелательные явления были отмечены у 2,4 % пациентов в группе применения препарата Скайризи (9,9 явления на 100 пациенто-лет) по сравнению с 4,0 % в группе плацебо (17,4 явления на 100 пациенто-лет), 5,0 % в группе применения устекинумаба (18,4 явления на 100 пациенто-лет) и 3,0 % для группы адалимумаба (14,7 явления на 100 пациенто-лет).

Табличное резюме нежелательных реакций

Частота развития нежелательных реакций после применения препарата классифицирована по системно-органным классам в соответствии со словарем для регуляторной деятельности MedDRA с указанием частоты их возникновения, согласно рекомендациям ВОЗ: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1\,000$), очень редко ($< 1/10\,000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Таблица 1. Список нежелательных реакций, отмеченных в клинических исследованиях и пострегистрационном применении

Системно-органный класс	Частота развития	Нежелательные реакции
Инфекции и инвазии	Очень часто	Инфекции верхних дыхательных путей ^a
	Часто	Дерматомикоз ^b
	Нечасто	Фолликулит
Нарушения со стороны иммунной системы	Редко	Анафилактические реакции
Нарушения со стороны нервной системы	Часто	Головная боль ^c
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Часто	Зуд, сыпь, экзема
	Нечасто	Крапивница
Общие нарушения и реакции в месте введения	Часто	Утомляемость ^d
		Реакция в месте введения ^e

^aВключает: инфекцию дыхательных путей (вирусная, бактериальная или неуточненная), синусит (в том числе острый), ринит, назофарингит, фарингит (в том числе вирусный), тонзиллит.

^bВключает: трихофитию кистей, стоп, промежности, дерматофитию туловища, отрубевидный лишай, онихомикоз.

^cВключает: головную боль, головную боль напряжения, синусовую головную боль

^dВключает: утомляемость, общую слабость.

^eВключает: синяк в месте инъекции, эритему, гематому, геморрагию, раздражение кожи, боль, зуд, кожную реакцию, отек.

Описание отдельных нежелательных реакций

Инфекции

В течение первых 16 недель терапии инфекции наблюдались у 22,1 % пациентов, получавших препарат Скайризи (90,8 случаев на 100 пациенто-лет), по сравнению с 14,7 % в группе плацебо (56,5 случая на 100 пациенто-лет), 20,9 % в группе устекинумаба (87,0 случаев на 100 пациенто-лет) и 24,3 % в группе адалимумаба (104,2 случая на 100 пациенто-лет). Большинство нежелательных реакций были несерьезными, легкой или средней степени тяжести и не приводили к прекращению введения препарата Скайризи.

На протяжении всей программы исследований применения препарата при псориазе, учитывая длительное воздействие препарата Скайризи, частота инфекций (75,5 случаев на 100 пациенто-лет) была аналогична наблюдаемой в течение первых 16 недель терапии.

Профиль безопасности препарата Скайризи при длительном применении

На неделе 52 терапии частота развития нежелательных реакций была аналогична профилю безопасности, наблюдаемому в течение первых 16 недель терапии. В течение 52 недель скорректированная по объему применения частота развития серьезных нежелательных явлений на 100 пациенто-лет составляла 9,4 для пациентов, получавших препарат Скайризи, и 10,9 для пациентов, получавших устекинумаб.

Пациенты, завершившие некоторые клинические исследования фазы III при бляшечном псориазе, могли быть включены в открытое продленное исследование LIMMITLESS. В общей сложности 2170 пациентов, участвовавших в исследовании LIMMITLESS, получали терапию препаратом Скайризи, что составляет 11 586 пациенто-лет экспозиции. С момента получения первой дозы препарата Скайризи 2139 пациентов с псориазом получали препарат Скайризи в течение как минимум одного года, а 1419 - более 5 лет.

У пациентов, получавших препарат Скайризи более 5 лет, не было выявлено новых нежелательных реакций по сравнению с первыми 16 неделями терапии.

Псориатический артрит

В целом профиль безопасности, наблюдаемый у пациентов с псориатическим артритом, получавших препарат Скайризи, соответствовал профилю безопасности, наблюдаемому у пациентов с бляшечным псориазом.

Иммуногенность

Как и для всех терапевтических белков, введение рисанкизумаба может вызвать развитие иммуногенности. Обнаружение антител в значительной степени зависит от чувствительности и специфичности метода анализа. Кроме того, частота положительного результата на обнаружение антител (включая нейтрализующие антитела) может быть обусловлена влиянием нескольких факторов, таких как метод анализа, пробообработка, время сбора проб, сопутствующая лекарственная терапия и сопутствующие заболевания. По этим причинам сравнение частоты выявления антител к рисанкизумабу с таковой в исследованиях других лекарственных препаратов может вводить в заблуждение.

Бляшечный псориаз

В рамках клинических исследований применения препарата при псориазе было выявлено, что доля пациентов, получавших терапию в рекомендуемой клинической дозе в течение 52 недель и выработавших к препарату антитела и нейтрализующие антитела составила 24 % (263/1079) и 14 % (150/1079) соответственно. Профиль иммуногенности, продемонстрированный у пациентов, длительно применявших препарат Скайризи (вплоть до 204 недель в продленном исследовании), соответствовал таковому во время первых 52-х недель терапии.

Присутствие антител к рисанкизумабу, а также нейтрализующих антител не было связано с изменениями клинического ответа или безопасности применения препарата.

Псориатический артрит

В клинических исследованиях у пациентов с псориатическим артритом, получавших препарат Скайризи в рекомендованной дозе вплоть до 28 недель, были обнаружены появившиеся за время лечения антитела к лекарственному препарату и нейтрализующие антитела у 12,1 % (79/652) и 0 % (0/652) пациентов соответственно. Антитела к

рисанкизумабу, включая нейтрализующие антитела, не были связаны с изменениями клинического ответа или безопасности.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация.

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения.

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

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

В случае передозировки рекомендуется наблюдение за пациентами на предмет выявления признаков и симптомов нежелательных реакций. При необходимости следует незамедлительно провести симптоматическую терапию.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: иммунодепрессанты; ингибиторы интерлейкинов.

Код АТХ: L04AC18

Механизм действия

Рисанкизумаб – это гуманизированное моноклональное антитело иммуноглобулина G1 (IgG1), которое селективно и с высокой аффинностью связывается с субъединицей p19 цитокина интерлейкина-23 (ИЛ-23) человека и ингибирует его взаимодействие с рецептором ИЛ-23. ИЛ-23 – это естественный цитокин, участвующий в воспалительном и иммунном ответе. ИЛ-23 способствует образованию, поддержанию числа и активации Th17-лимфоцитов, которые вырабатывают ИЛ-17А, ИЛ-17F и ИЛ-22, а также другие провоспалительные цитокины, и играет важную роль в патогенезе аутоиммунных заболеваний, в частности, псориаза. У пациентов с бляшечным псориазом уровень ИЛ-23 повышен в пораженной заболеванием коже. Предотвращая связывание ИЛ-23 с его рецептором, рисанкизумаб ингибирует сигнальный путь и высвобождение провоспалительных цитокинов.

Рисанкизумаб не связывается с человеческим ИЛ-12, который имеет общую с ИЛ-23 субъединицу p40.

Фармакодинамические эффекты

Согласно данным исследования, однократное введение рисанкизумаба пациентам с псориазом приводит к снижению в коже экспрессии генов, связанных с иммунной осью ИЛ-23/ИЛ-17. В псориазных поражениях также наблюдалось уменьшение толщины эпидермиса, воспалительной инфильтрации и экспрессии маркеров псориаза.

В исследовании с участием пациентов с псориазическим артритом на фоне терапии рисанкизумабом в дозе 150 мг подкожно (на неделе 0, неделе 4 и затем каждые 12 недель) на 24 неделе наблюдалось статистически и клинически значимое снижение уровня биомаркеров, связанных с ИЛ-23 и ИЛ-17, включая сывороточные ИЛ-17А, ИЛ-17F и ИЛ-22, по сравнению с исходным уровнем.

Клиническая эффективность и безопасность

Бляшечный псориаз

Эффективность и безопасность препарата Скайризи изучалась у 2 109 пациентов со среднетяжелым и тяжелым бляшечным псориазом (статичная общая оценка врачом [sPGA] ≥ 3 и индекс тяжести и площади поражения [PASI] ≥ 12) в 4-х многоцентровых рандомизированных двойных слепых исследованиях (ULTIMMA-1, ULTIMMA-2, IMMANCE и IMMVENT). Пациенты, завершившие эти исследования, могли принять участие в открытом продленном исследовании LIMMITLESS.

У 9,8 % пациентов отмечался сопутствующий псориазический артрит в анамнезе, 42,1 % до включения в исследование получали лечение другим биологическим препаратом. В исследованиях ULTIMMA-1 и ULTIMMA-2 по всем первичным и вторичным конечным точкам (статичная общая оценка врачом «чисто» или «почти чисто» [sPGA 0/1], статичная общая оценка врачом «чисто» [sPGA 0], PASI 75, PASI 90 и PASI 100) отмечалось статистически значимое преимущество препарата Скайризи по сравнению с плацебо и устекинумабом на неделях 16 и 52. Улучшение на фоне лечения препаратом Скайризи также наблюдалось со стороны псориаза волосистой части головы, ногтей, ладоней и стоп.

Среди пациентов, достигших sPGA 0/1 на неделе 28 в исследовании IMMANCE, 87,4 % поддерживали ответ к неделе 52 при непрерывной терапии препаратом Скайризи по сравнению с 61,3 % пациентов, которые получили последнюю дозу препарата на неделе 16 (повторная рандомизация на неделе 28). Среди пациентов, достигших полного или почти полного очищения кожи по оценке (sPGA) на неделе 28, у которых отмечалась потеря ответа (sPGA ≥ 3) после прекращения приема препарата Скайризи, 83,7 % (128/153) восстановили ответ sPGA «чисто» или «почти чисто» после 16 недель повторной терапии препаратом Скайризи.

В исследовании IMMVENT по конечным точкам sPGA 0/1, PASI 75, PASI 90 и PASI 100 отмечалось статистически достоверное преимущество препарата Скайризи по

сравнению с адалимумабом на неделе 16. У пациентов с недостаточным ответом на адалимумаб на неделе 16 (PASI 50 – < PASI 90) переход на лечение препаратом Скайризи позволил достигнуть достоверно лучших результатов по параметрам sPGA 0, sPGA 0/1, PASI 90 и PASI 100 на неделе 44 по сравнению с продолжением терапии адалимумабом.

В исследовании LIMMITLESS частота достижения ответа среди пациентов, завершивших участие в исследованиях ULTIMMA-1 и ULTIMMA-2 и продолжавших лечение препаратом Скайризи, показатели PASI 90 и sPGA, соответствующие «чистой» или «почти чистой» коже, сохранялись до недели 304. У пациентов, перешедших с терапии устекинумабом на лечение препаратом Скайризи на неделе 52, частота достижения показателей PASI 90 и sPGA, соответствующих «чистой» или «почти чистой» коже, возросла в период с недели 52 по неделю 76 и сохранялась до недели 304.

Значительно большее число пациентов, получавших лечение препаратом Скайризи, достигли показателя 0 или 1 (отсутствие влияния на связанное со здоровьем качество жизни) Индекса оценки качества жизни при дерматологических заболеваниях (DLQI) на неделе 16, по сравнению с применением плацебо, адалимумаба или устекинумаба. Улучшение показателей качества жизни, связанного со здоровьем, продолжалось до недели 52 (исследования ULTIMMA-1 и ULTIMMA-2). У пациентов, получавших непрерывную терапию рисанкизумабом, такое улучшение сохранялось до недели 304 открытого продленного исследования LIMMITLESS.

Псориатический артрит

Эффективность и безопасность препарата Скайризи изучалась у 1 407 пациентов в двух рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях с участием пациентов в возрасте 18 лет и старше с активным псориатическим артритом (исследования KEEPSAKE1 и KEEPSAKE2). Пациенты, участвующие в данных исследованиях, имели диагноз псориатический артрит в течение периода не менее 6 месяцев на основании критериев классификации псориатического артрита (CASPAR). У пациентов исходно отмечалось: средняя продолжительность заболевания псориатическим артритом 4,9 года, ≥ 5 болезненных и ≥ 5 припухших суставов, а также активный бляшечный псориаз или псориаз ногтей. У 55,9 % пациентов отмечалось ≥ 3 % площади поражения кожи бляшечным псориазом. У 63,4 % и 27,9 % пациентов наблюдался энтезит и дактилит соответственно. В исследовании KEEPSAKE1, где дополнительно оценивался псориаз ногтей, у 67,3 % пациентов наблюдался псориаз ногтей. Псориатический спондилит был зарегистрирован у 19,6 % и 19,6 % пациентов в исследованиях KEEPSAKE1 и KEEPSAKE2 соответственно. В исследовании KEEPSAKE1 все пациенты ранее имели неадекватный ответ или непереносимость базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) и не получали до включения в исследование биологическую терапию. В исследовании KEEPSAKE2 46,5 % пациентов ранее имели неадекватный ответ или непереносимость биологической терапии. 59,6 % пациентов из обоих исследований получали сопутствующую терапию метотрексатом, 11,6 % получали сопутствующую терапию другими БПВП, отличными от метотрексата, и 28,9 % получали монотерапию препаратом Скайризи.

В обоих исследованиях терапия препаратом Скайризи привела к значительному улучшению показателей активности заболевания (достижение клинических ответов по критериям Американской коллегии ревматологов [ACR] 20/50/70 и минимальной активности заболевания) по сравнению с плацебо на неделе 24. Эффективность препарата достигалась быстро по всем критериям с более высокими ответами на терапию, наблюдаемыми уже на неделе 4 для ACR20, по сравнению с плацебо. Терапия препаратом Скайризи привела к статистически значимому улучшению показателей в лечении дактилита и энтезита у пациентов с ранее диагностированным дактилитом или энтезитом. Достижение ACR 20/50/70, минимальной активности заболевания, улучшение дактилита и энтезита сохранялось вплоть до недели 52. В обоих исследованиях наблюдались аналогичные ответы независимо от сопутствующей терапии БПВП, количества ранее применявшихся БПВП, возраста, пола, расы и индекса массы тела. В исследовании KEEPSAKE2 ответы на лечение наблюдались независимо от предшествующей биологической терапии.

В обоих исследованиях доля пациентов, достигших модифицированного ответа по критериям ответа на терапию псориатического артрита PsARC (Psoriatic Arthritis Response Criteria,) на неделе 24, была выше среди пациентов, получавших терапию препаратом Скайризи, по сравнению с плацебо. Кроме того, в обоих исследованиях пациенты, получавшие препарат Скайризи, достигли большего улучшения показателя активности заболевания (28 суставов) при использовании индекса DAS28-CRP по сравнению с плацебо на неделе 24. Улучшения сохранялись до недели 52 для PsARC и DAS28-CRP в обоих исследованиях. В обоих исследованиях были показаны улучшения по всем компонентам оценок ACR, включая оценку боли пациентом.

По данным модифицированного индекса тяжести псориаза ногтей (mNAPSI) и 5-балльной глобальной оценки тяжести поражения ногтей на пальцах рук (PGA-F) терапия препаратом Скайризи привела к статистически значимому улучшению псориаза ногтей у пациентов, имеющих соответствующие проявления исходно (67,3 %) в исследовании KEEPSAKE1. Данное улучшение сохранялось вплоть до недели 52.

В исследовании KEEPSAKE1 ингибирование прогрессирования структурных повреждений оценивалось рентгенологически и выражалось как изменение модифицированной общей шкалы Шарпа (mTSS) на неделе 24 по сравнению с исходным уровнем. При применении препарата Скайризи отмечалось численно более низкое среднее прогрессирование структурных повреждений на неделе 24 по сравнению с плацебо (средний балл mTSS составлял 0,23 в группе Скайризи по сравнению с 0,32 в группе плацебо [статистически недостоверно]). Доля пациентов без рентгенологического прогрессирования (определяемого как изменение по сравнению с исходным уровнем $mTSS \leq 0$) была выше в группе Скайризи (92,4 %) по сравнению с плацебо (87,7 %) на неделе 24 (номинальное значение $p = 0,016$).

У пациентов, получавших терапию препаратом Скайризи, наблюдалось статистически значимое улучшение физической функции по сравнению с исходным уровнем по оценке HAQ-DI на неделе 24 по сравнению с плацебо. Улучшения сохранялись до 52 недели.

На неделе 24 у пациентов, получавших терапию препаратом Скайризи также наблюдались значительные улучшения в сводных оценках физического компонента шкалы качества жизни SF-36 V2 и в оценке утомляемости по шкале FACIT по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. Улучшения сохранялись до 52 недели.

У пациентов с псориатическим спондилитом, которые получали терапию препаратом Скайризи, наблюдались улучшения по сравнению с исходным уровнем в показателях Батского индекса активности анкилозирующего спондилита (BASDAI) и активности заболевания анкилозирующим спондилитом (ASDAS) по сравнению с плацебо на неделе 24. Улучшения сохранялись до недели 52.

5.2. Фармакокинетические свойства

Фармакокинетика рисанкизумаба схожа у пациентов с бляшечным псориазом и пациентов с псориатическим артритом.

Абсорбция

После подкожного введения рисанкизумаба максимальная концентрация в плазме крови была достигнута через 3–14 дней, предполагаемая абсолютная биодоступность составила 89 %. Подсчитано, что средняя максимальная концентрация в равновесном состоянии и остаточная концентрация препарата в плазме крови составляют 12 и 2 мкг/мл соответственно при следующем режиме введения пациентам с псориазом: 150 мг на неделе 0, неделе 4 и каждые 12 недель после этого.

Была продемонстрирована биоэквивалентность между однократным введением рисанкизумаба 150 мг/мл в предварительно заполненном шприце и двумя инъекциями рисанкизумаба 75 мг/0,83 мл в предварительно заполненных шприцах.

Распределение

У типичного пациента с псориазом и массой тела 90 кг объем распределения в равновесном состоянии (V_{ss}) составляет 11,2 л, что указывает на то, что распределение рисанкизумаба в основном ограничивается сосудистым и интерстициальным пространством.

Биотрансформация

Терапевтические моноклональные антитела IgG обычно разлагаются на мелкие пептиды и аминокислоты в результате катаболизма подобно эндогенным IgG. Рисанкизумаб не метаболизируется ферментами цитохрома P450.

Элиминация

Для типичного пациента с псориазом и массой тела 90 кг общий клиренс (CL) рисанкизумаба составляет 0,31 л/день, а терминальный период полувыведения – 28 дней. Поскольку рисанкизумаб является моноклональным антителом иммуноглобулина IgG1, не предполагается, что рисанкизумаб подвергается клубочковой фильтрации в почках или выделяется с мочой в виде интактной молекулы.

Лекарственные взаимодействия

Исследование лекарственных взаимодействий проводилось у пациентов с бляшечным псориазом для оценки влияния многократного введения рисанкизумаба на фармакокинетику маркерных субстратов, чувствительных к цитохрому P450 (CYP). Экспозиция кофеина (субстрат CYP1A2), варфарина (субстрат CYP2C9), омепразола (субстрат CYP2C19), метопролола (субстрат CYP2D6) и мидазолама (субстрат CYP3A) при введении рисанкизумаба была сопоставима с их экспозицией до введения рисанкизумаба. Это указывает на отсутствие клинически значимых лекарственных взаимодействий при участии данных изоферментов.

Результаты популяционного фармакокинетического анализа показали, что на экспозицию рисанкизумаба не влияли сопутствующие препараты, которые использовали некоторые пациенты с бляшечным псориазом во время клинических исследований. Аналогичная ситуация наблюдалась в случае применения при псориатическом артрите на основании результатов популяционного фармакокинетического анализа (см. раздел 4.5.).

Линейность (нелинейность)

Рисанкизумаб характеризуется линейной фармакокинетикой с дозозависимым повышением экспозиции в диапазоне доз от 18 до 300 мг и от 0,25 до 1 мг/кг при подкожном введении, а также от 200 до 1 200 мг и от 0,01 до 5 мг/кг при внутривенном введении.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Пациенты с нарушением функции почек или печени

Специальные исследования для определения влияния почечной или печеночной недостаточности на фармакокинетику рисанкизумаба не проводились. Согласно данным популяционного фармакокинетического анализа, уровни креатинина в сыворотке крови, клиренс креатинина или маркеры функции печени (аланинаминотрансфераза [АЛТ], аспаратаминотрансфераза [АСТ], билирубин) не оказывали значимого влияния на клиренс рисанкизумаба у пациентов с псориазом или с псориатическим артритом.

Поскольку рисанкизумаб является моноклональным антителом IgG1, в основном он выводится при внутриклеточном катаболизме. Ожидается, что рисанкизумаб не подвергается метаболизму с помощью ферментов цитохрома P450 или элиминации почками (см раздел 4.2. Режим дозирования и способ применения).

Пациенты пожилого возраста (≥ 65 лет)

Из 2 234 пациентов с бляшечным псориазом, получавших терапию препаратом Скайризи, 243 пациента были старше 65 лет, а 24 пациента – старше 75 лет. В целом не было выявлено различий в экспозиции рисанкизумаба, безопасности и эффективности терапии препаратом Скайризи между пациентами более старшего и более молодого возраста (см раздел 4.2. Режим дозирования и способ применения).

Масса тела

Клиренс рисанкизумаба и объем его распределения увеличиваются в зависимости от увеличения массы тела. Однако клинически значимые изменения параметров эффективности и безопасности рисанкизумаба при увеличении массы тела не наблюдались, поэтому коррекция дозы на основании массы тела не требуется.

Пол или раса

Пол и раса не оказывали клинически значимого влияния на клиренс рисанкизумаба у взрослых пациентов с бляшечным псориазом или псориатическим артритом. Согласно данным клинического исследования по изучению фармакокинетики, у пациентов из Китая и Японии не наблюдались клинически значимые различия концентраций рисанкизумаба в плазме крови по сравнению с пациентами европеоидной расы.

Дети

Фармакокинетика рисанкизумаба у детей не изучалась.

5.3. Данные доклинической безопасности

В доклинических данных, полученных по результатам исследований, токсичности при повторном введении (включая оценку фармакологической безопасности), токсического действия на репродуктивную функцию и внутриутробное развитие на яванских макаках при введении рисанкизумаба в дозах до 50 мг/кг/неделя, особый вред для человека не выявлен. Системная экспозиция рисанкизумаба при введении в максимальной дозе у обезьян была примерно в 70 раз выше, чем в максимальной рекомендуемой дозе для человека (МРДЧ).

Исследования токсичности при многократном введении на животных

В 26-недельном исследовании токсичности при еженедельном подкожном введении рисанкизумаба в дозах до 50 мг/кг у самцов и самок яванского макака не наблюдали токсических эффектов при системной экспозиции, которая была примерно в 70 раз выше, чем в МРДЧ.

Мутагенность

Исследования мутагенности для рисанкизумаба не проводились.

Канцерогенность

Исследования канцерогенности для рисанкизумаба не проводились. В 26-недельном исследовании хронической токсичности на яванских макаках при введении рисанкизумаба в дозах до 50 мг/кг/неделя (системная экспозиция была в ≥ 70 раз выше, чем в МРДЧ) не наблюдали признаков преднеопластических или неопластических изменений.

Влияние на фертильность

В исследованиях на яванских макаках при введении рисанкизумаба в дозах до 50 мг/кг/неделя (системная экспозиция была примерно в 70 раз выше, чем в МРДЧ) в 26-недельном исследовании токсичности при многократном введении гистопатологическое исследование репродуктивных органов самцов и самок яванского макака не выявило неблагоприятных эффектов. В 26-недельном исследовании токсичности при многократном введении у половозрелых самцов яванского макака не обнаружено влияния на показатели фертильности.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Натрия ацетата тригидрат

Уксусная кислота ледяная

Трегалозы дигидрат

Полисорбат 20

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре от 2 до 8 °C в оригинальной упаковке для защиты от света.

Не замораживать.

Препарат Скайризи допускается хранить при комнатной температуре (до 25°C) в оригинальной упаковке для защиты от света не более 24 часов.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 1,0 мл в однодозовые шприцы из бесцветного стекла типа I.

Шприцы оснащены защитным устройством для иглы.

По 1 шприцу в чехле из картона и ламинированной алюминиевой фольги вместе с листком-вкладышем помещается в картонную пачку с картонным вкладышем.

Картонная пачка может быть снабжена стикером для контроля первого вскрытия.

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

Каждый предварительно заполненный шприц предназначен только для однократного использования.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «ЭббВи»

125196, г. Москва, ул. Лесная, д. 7, этаж 4, помещение 1

Телефон: +7 495 258-42-77

Эл. почта: russia.info@abbvie.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «ЭббВи»

125196, г. Москва, ул. Лесная, д. 7, БЦ «Белые Сады», здание «А»

Телефон: +7 495 258-42-77

Эл. почта: pv.russia.cis@abbvie.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первичной регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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